

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Constantine 3
Faculté de Médecine de Constantine
Année Universitaire 2012-2013

THESE

12.14.10

Pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT EN SCIENCES MÉDICALES

Présentée à la Faculté de Médecine de Constantine

Intitulée :

Le diabète « LADA »

(Latent Autoimmune Diabetes in Adults) :

**Fréquence, caractéristiques phénotypiques, immunologiques et
métaboliques, dans une population de DT2**

Centre Hospitalier Universitaire Benbadis de Constantine

Par

Dr NOURI Nassim

Maitre assistant en endocrinologie

Soutenue le 24 mars 2013

Directeur de thèse : Pr. MALEK Rachid

Faculté de médecine de Sétif

Jury

Pr. LEZZAR Alkassem
Pr. SEMROUNI Mourad
Pr. BOUDIBA Aissa
Pr. DJIDJIK Rēdha

Faculté de Médecine de Constantine	Président
Faculté de Médecine d'Alger	Examineur
Faculté de Médecine d'Alger	Examineur
Faculté de Médecine d'Alger	Examineur

Table des matières

Table des matières	1
1/ Introduction :	5
2/ Problématique :	6
3/ Objectifs de l'étude :	9
1.1/ Objectif principal :	9
1.2/ Objectifs secondaires :	9
Données de la littérature	10
1/ Terminologie : (Cf. Tableau I)	11
2/ Epidémiologie du diabète LADA : (Cf. Tableau II)	12
3/ Caractéristiques cliniques du diabète LADA :	19
3.1/ Problématique de la classification du diabète :	19
3.1.1/ Définition du LADA et rapport entre diabète cétonurique, DT1 et DT2 :	21
3.1.2/ Susceptibilité génétique et classification :	22
3.1.3/ Auto anticorps et classification :	23
3.1.4/ le LADA de type 1 et le LADA de type 2 :	23
4/ Critères diagnostiques du diabète LADA :	24
5/ Autres critères d'orientation diagnostique :	27
6/ Physiopathologie du diabète LADA :	29
6.1/ Insulinopénie et fonction béta insulaire dans le diabète LADA :	29
6.2/ L'insulite dans le diabète LADA :	30
6.3 / Contribution et rôle de l'insulinorésistance :	33
7 / Marqueurs immunologiques du diabète LADA :	34
7.1/ Historique de l'autoimmunité diabétique :	34
7.2/ Les auto-antigènes de la cellule β Langerhansienne :	36
7.2.1/ ICA :	39
7.2.2/ GADA :	40
7.2.3/ IA-2 :	48
7.2.4/ IAA :	51
7.2.5/ Anticorps anti transporteurs de zinc n° 8 (ZnT8A) :	53
8/ Marqueurs génétiques du diabète LADA :	55
8.1/ Le gène « HLA » :	55
8.2/ Les gènes « non -HLA » :	58

8.2.1/ Les gènes « non-HLA » dans le DT1:	61
8.2.2/ Les gènes « non -HLA » dans le DT1, DT2 et le LADA:	64
9/ LADA et autres situations :.....	66
9.1/ LADA et diabète gestationnel :	66
9.2/ LADA et tabac :	67
9.3/ LADA et vitamine D :	68
9.4/ LADA et syndrome métabolique (SM) :	68
9.5/ LADA et thyroïdopathies autoimmunes :	69
10/ Les complications chroniques du diabète LADA :	71
10.1/ Microangiopathie dans le diabète LADA :	71
10.2/ Macroangiopathie dans le diabète LADA :	71
11/ Enjeux thérapeutiques :.....	72
11.1/ Les sulfamides hypoglycémiantes :.....	73
11.2/ Insuline et LADA :.....	74
11.3/ Insulino sensibilisateurs et LADA :	75
11.4/ Les incrétines :	76
11.5/ L'immunomodulation :	77
12/ Perspectives diagnostiques : autoantigènes candidats :	79
<i>Notre enquête</i>	84
1/ Méthodologie de l'enquête	85
1.1/ Type de l'étude :	85
1.2/ Population de l'étude :	85
1.3/ Taille de l'échantillon de la population cible :	86
2/ Collecte des données :.....	86
2.1/ Renseignements généraux :.....	86
2.2/ Paramètres cliniques : (Cf. Annexe C).....	90
2.3/ Paramètres paracliniques :	92
2.3.1/ Explorations biologiques : (Cf. Annexe D)	92
2.3.2/ Explorations immunologiques : (Cf. Annexe E)	95
3/ Support d'information et présentation générale du questionnaire : (Cf. Annexe A) : Il est divisé en six chapitres :	98
4/ Saisie et traitement des données :	99
5/ Analyses statistiques :	99
6/ Déroulement de l'enquête :.....	100
7/ Résultats :	102
7.1/ Caractéristiques générales de la population étudiée :	102
7.2/ Paramètres cliniques	105
7.2.1/Poids:.....	105

7.2.2/ Taille :	105
7.2.3/ BMI :	106
7.2.4/ Tour de taille :	107
7.2.5/ Tension artérielle :	107
7.3/ Antécédents et complications diabétiques dégénératives connus :	108
7.4/ Habitudes de vie :	112
7.5/ Traitements médicamenteux en cours :	114
7.5.1/ Traitements anti hypertenseurs :	114
7.5.2/ Antiagrégants plaquettaires :	114
7.5.3/ Antidiabétiques oraux (ADO) :	115
7.5.4/ Insulinothérapie :	116
7.6/ Paramètres paracliniques :	118
7.6.1/ Explorations biologiques :	118
7.6.2/ Explorations immunologiques :	134
8/ Fréquence du diabète LADA :	139
8.1/ Fréquence du diabète LADA jugée sur la positivité des GADA (>1,5UI/l) :	139
8.2/ Fréquence du diabète LADA jugée sur la positivité des GADA et des IA2A :	139
8.2/ Fréquence du diabète LADA jugée sur la positivité des GADA et ICA :	140
8.2/ Fréquence du diabète LADA jugée sur la positivité des GADA, IA2A et ICA :	140
8.1/ Fréquence du la LADA à différents seuils de GADA+ :	141
9/ Phase analytique :	143
9.1/ Caractéristiques phénotypiques, métaboliques et immunologiques des diabétiques LADA :..	143
9.1.1/ Caractéristiques phénotypiques du diabète LADA :	143
9.1.1.1/ Ancienneté du diabète des LADA et Non LADA :	143
9.1.1.2/ Age des LADA et Non LADA :	144
9.1.1.4/ Age à la découverte du diabète des LADA et des Non LADA :	146
9.1.1.5/ Circonstances de découverte du diabète :	146
9.1.1.6/ Tabagisme actif des LADA et des Non LADA :	147
9.1.1.7/ Antécédents familiaux de DT1 et de DT2 chez les LADA et les Non LADA :	147
9.1.1.8/ Poids des LADA et des Non LADA :	148
9.1.1.9/ Tour de taille des LADA et des Non LADA :	149
9.1.1.10/ BMI des LADA et des Non LADA :	149
9.1.1.11/ PAS des LADA et des Non LADA :	150
9.1.1.12/ PAD des LADA et des Non LADA :	151
9.1.1.13/ HTA des LADA et des Non LADA :	151
9.1.1.14/ Microalbuminurie chez les LADA et les Non LADA :	152
9.1.1.15/ Néphropathie diabétique jugée sur le rapport microalbuminurie/ créatinine urinaire chez les LADA et les Non LADA:	153
9.1.1.16/ Neuropathie diabétique sensitive connue chez les LADA et les Non LADA :	155
9.1.1.17/ Rétinopathie diabétique connue chez les LADA et les Non LADA :	155
9.1.1.18/ ADO chez les LADA et les Non LADA :	156
9.1.1.19/ Insulinothérapie chez les LADA et les Non LADA :	157

9.1.2/ Caractéristiques métaboliques du diabète LADA :	157
9.1.2.1/ Glycémie à jeun chez les LADA et les Non LADA :	157
9.1.2.2/ HbA1c chez les LADA et les Non LADA :	158
9.1.2.3/ Peptide-C chez les LADA et les Non LADA :	159
9.1.2.4/ Acide urique chez les LADA et les Non LADA :	160
9.1.2.6/ HDL cholestérol chez les LADA et les Non LADA :	162
9.1.2.7/ LDL cholestérol chez les LADA et les Non LADA:	163
9.1.2.8/ Triglycérides chez les LADA et les Non LADA :	165
9.1.3/ Caractéristiques immunologiques du diabète LADA :	167
9.1.3.1/ IA2A chez les LADA et les Non LADA :	167
9.1.3.2/ ICA chez les LADA et les Non LADA :	168
9.1.3.3/ TPOAb chez les LADA et les Non LADA :	168
9.2/ Fréquence de l'association-TPOAb positif-diabète LADA :	171
9.3/ Régressions et corrélations entre le titre des GADA et les paramètres clinico-biologiques chez les diabétiques LADA :	172
9.3.1/ Régression entre l'âge et le titre des GADA :	172
9.3.2/ Régression entre l'âge de découverte du diabète et le titre des GADA :	172
9.3.3/ Régression entre l'ancienneté du diabète et le titre des GADA :	172
9.4/ Relation entre diagnostic positif du LADA, sexe et caractéristiques clinico-biologiques utilisant la régression logistique :	180
10/ Discussion :	181
11/ Conclusion :	203
Références bibliographiques	207
Annexes	242
Liste des tableaux	261
Liste des figures	265
Liste des abréviations	267
Abstract	271

Résumé

Introduction : Le Diabète auto-immun latent chez l'adulte (LADA) est une entité dont les caractéristiques cliniques et immunologiques communes à la fois au diabète de type 1 et de type 2, rendent son diagnostic et sa classification difficiles, entravant dans une certaine mesure le choix thérapeutique. Ce travail dont l'objectif principal la détermination de la fréquence du LADA chez les diabétiques de type 2, vise également l'étude des caractéristiques phénotypiques, métaboliques et immunologiques pour une meilleure approche diagnostique et de prise en charge.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, transversale à visée descriptive, qui a ciblé une population Constantinoise (Algérie), pendant 18 mois, entre le 18/03/2009 et le 11/10/2010. Les paramètres cliniques et biologiques étudiés sont : l'âge, le sexe, les ATCD de diabète de type 1 et de type 2, le BMI, le bilan des complications, la durée du diabète, la thérapeutiques, l'HbA1C, le peptide C et un bilan immunologique complet (AC GADA, ICA, IA2A, TPOAb). Le diagnostic du LADA a été retenu sur la base des critères du NIRAD group study avec un seuil de positivité des GADA > 1,5 UI/l.

Résultats : un total de 290 patients diabétiques de type 2 ont été inclus, avec un âge moyen de 54 ans de $54 \text{ ans} \pm 9$ (30 à 75 ans) chez les deux sexes avec des extrêmes de 30 à 75 ans chez les femmes et de 32 à 72 ans chez les hommes. 113 patients (38,94 %) présentent des antécédents familiaux de diabète dont 36.54% de DT2 et de 2.4% de DT1. La moyenne d'âge à la découverte du diabète est de 46 ± 9 ans (23-70 ans) chez les femmes et $48 \text{ ans} \pm 9$ (30-68 ans) chez les hommes avec une différence statistiquement significative ($p=0,027$). L'ancienneté du diabète est respectivement chez les femmes et les hommes de $8 \text{ ans} \pm 7$ ans et $6 \text{ ans} \pm 6$ ans avec une différence statistiquement significative ($p=0,014$). 25,5 % étaient sous insuline.

La fréquence du LADA est de 8,6 % (5.7-12.5. IC à 95 %). L'âge moyen des LADA est légèrement inférieur à celui des non LADA (52.17 ± 10.93 vs 54.04 ± 8.93 ans) sans différence significative ($p=0.336$). Le sexe ratio était de 1 homme pour 2.5 femmes Le BMI et le tour de taille des patients LADA étaient plus bas que les non LADA avec respectivement ($27.04 \pm 5.26 \text{ kg/m}^2$ versus $29.36 \pm 4.91 \text{ kg/m}^2$, $p=0,026$) et ($95.24 \pm 11.22 \text{ cm}$, $99.83 \pm 10.83 \text{ cm}$; $p=0,044$). Le C-peptide plus bas chez les LADA (0.10 mmol/l [0.02-0.22] versus 0.22 mmol/l [0.14-0.62] chez les non LADA $p=0,0001$). La glycémie était plus élevée (LADA 1.70 g/l [1.29-2.33], Non LADA 1.36 g/l [1.11-1.81], $p=0.028$) par contre les médianes des HbA1c étaient identiques. L'ensemble des anticorps : ICA, IA2A et TPOAb étaient significativement plus élevés chez les patients LADA et la fréquence de l'association LADA/TPOAb était de 20 %.

Conclusion : Le LADA dans notre série présente un poids, un BMI et un tour de taille inférieur à celui d'un diabétique de type 2 qui aurait les mêmes caractéristiques en âge, sexe et évolution du diabète. Le phénotype du diabète LADA dans notre série est un patient diabétique étiqueté comme DT2 qui n'a pas été insulinsé et qui n'a pas présenté de cétose spontanée dans les 6 mois post diagnostique de son diabète. Il peut être des deux sexes, son diabète a été découvert avant l'âge de 40 ans et évolue depuis moins de 10 ans. Il est à poids maigre BMI < 25 Kg/m² et possède un effondrement de la fonction β insulaire avec un Peptide-C < 0,20 nmole/l. La présence des AC TPOAb est multipliée 3.5 fois. Ces arguments nous amène à reconsidérer la stratégie diagnostique dans cette population de DT2.

Mots clés : Latent autoimmune diabetes in adults, LADA, fréquence, Algérie, phénotype, GADA, ICA, IA2A, TPOAb, C-Peptide, diabète type 1, diabète type 2.