

Diabète sucré secondaire à une endocrinopathie: quand y penser?

Drs NATHALIE ROUILLER^a et FRANÇOIS R. JORNAYVAZ^b

Rev Med Suisse 2017; 13: 1158-62

Une endocrinopathie peut s'accompagner d'une intolérance au glucose ou d'un diabète, ce dernier pouvant être considéré à tort comme un diabète de type 2. Le déséquilibre glycémique peut être la conséquence directe ou indirecte d'un excès d'hormones. Certaines affections endocriniennes telles que l'acromégalie, le syndrome de Cushing et le phéochromocytome entraînent une augmentation de la néoglucogénèse et une résistance à l'insuline. L'hyperthyroïdie, l'hyperaldostéronisme, le glucagonome, le somatostatine engendrent une hyperglycémie par d'autres mécanismes physiopathologiques détaillés dans cet article. Lors d'une présentation clinique évocatrice d'une endocrinopathie, il convient de la rechercher afin de ne pas intensifier le traitement du diabète sans prendre en charge la pathologie endocrinienne sous-jacente.

Diabetes mellitus secondary to an endocrine pathology: when to think about it?

An endocrine disease can be associated with glucose intolerance or diabetes mellitus, and the latter can falsely be considered as type 2 diabetes. Glycemic imbalance can be a direct or indirect consequence of excessive hormone production. Endocrine diseases such as acromegaly, Cushing's syndrome and pheochromocytoma can increase glucose production and cause insulin resistance. Hyperthyroidism, hyperaldosteronism, glucagonoma and somatostatinoma lead to hyperglycemia by other physiopathological mechanisms detailed in this article. When a clinical picture suggests an endocrine disease, several analyses need to be done in order to avoid treatment escalation of diabetes.

INTRODUCTION

L'American Diabetes Association classe les différents types de diabète en diabète de type 1, diabète de type 2, diabète gestationnel et diabète de type spécifique. Au sein de cette dernière catégorie figurent notamment les diabètes liés à un syndrome monogénique (MODY) et le diabète secondaire aux endocrinopathies.¹

Il convient, face à un diabète nouvellement diagnostiqué, de se questionner quant à la présence d'une possible endocrinopathie afin de ne pas intensifier le traitement du diabète sans tenir compte de la pathologie endocrinienne sous-jacente.^{2,3}

L'hyperglycémie peut être la conséquence directe ou indirecte d'un excès d'hormones, les plus fréquemment incriminées

étant l'hormone de croissance (HC) et le cortisol. Dans cet article, nous allons passer en revue de façon non exhaustive quelques pathologies endocriniennes pouvant entraîner un diabète en nous intéressant aux particularités cliniques ainsi qu'aux mécanismes physiopathologiques spécifiques de ces dernières (tableau 1).

ACROMÉGALIE

Cette affection reste rare, bien que probablement sous ou tardivement diagnostiquée en raison de sa nature insidieuse. La prévalence est de l'ordre de 2-13 cas/100 000 habitants. L'âge médian de survenue se situe vers 40-50 ans.

Les acromégalies sont principalement sporadiques, cependant des formes familiales ou syndromiques existent (par exemple néoplasies endocriniennes multiples de type 1 – NEM 1). Hormis les symptômes locaux en lien avec une masse hypophysaire (le plus fréquemment céphalées et hémianopsie bitemporale), la présentation clinique comprend classiquement un élargissement des tissus mous, des structures osseuses, des sinus ainsi que des organomégalies. Des complications neurologiques (tunnel carpien) peuvent survenir. Une hyper sudation malodorante est décrite. La prévalence de certaines tumeurs est plus importante (nodules thyroïdiens, polypes

TABLEAU 1		Mécanisme physiopathologique responsable de l'hyperglycémie selon la pathologie endocrinienne
Pathologie	Hormone incriminée	Mécanisme responsable du diabète
Acromégalie	Hormone de croissance	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la néoglucogénèse • Augmentation de la résistance à l'insuline
Syndrome de Cushing	Cortisol	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la néoglucogénèse • Augmentation de la résistance à l'insuline
Phéochromocytome	Catécholamines	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la néoglucogénèse • Diminution de la sécrétion d'insuline
Hyperthyroïdie	T4 libre, T3 libre	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation de la néoglucogénèse • Augmentation de l'absorption du glucose intestinal
Hyperaldostéronisme	Aldostérone	Hypokaliémie inhibe le relargage d'insuline
Glucagonome	Glucagon	Excès de glucagon
Somatostatine	Somatostatine	Inhibition de la sécrétion d'insuline

^a Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme, CHUV, 1011 Lausanne,

^b Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition, HUG, 1211 Genève 14

nathalie.rouiller@chuv.ch | francois.jornayvaz@hcuge.ch

coliques). Au chapitre des complications métaboliques, citons le syndrome des apnées du sommeil et l'hypertension artérielle, deux fois plus fréquente que dans la population générale, et enfin l'hyperglycémie.

Bien que la prévalence de survenue de diabète chez les patients acromégales ne soit pas précisément connue, il est estimé que plus de 50 à 60% de ces patients vont développer un prédiabète, voire un diabète dans 15 à 38% des cas. La prévalence d'une intolérance au glucose ou d'un diabète nouveau est donc 1,3 à 1,5 fois plus importante chez ces patients que dans la population générale.⁴ Dans une série japonaise de 327 patients hospitalisés avec un diabète de type 2, une recherche systématique d'acromégalie a permis de diagnostiquer 2 cas (soit 0,6%).⁵

D'un point de vue physiopathologique, l'HC a une action antagoniste à celle de l'insuline. Elle entraîne une augmentation de la néoglucogenèse hépatique et induit une insulino-résistance musculaire se soldant par un épuisement des cellules pancréatiques β . L'IGF 1 (insulin-like growth factor-1) partage plus de 50% d'acides aminés communs avec l'insuline. Contrairement à l'HC, elle a un effet insulino-sensibilisateur et diminue la production de glucose au niveau hépatique et en augmente la captation au niveau musculaire.^{6,7}

Le diagnostic d'acromégalie repose sur un dosage de l'IGF 1, suivi d'un test de confirmation par une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO). L'imagerie de choix reste l'IRM hypophysaire. Une fois le diagnostic posé, une approche chirurgicale demeure la première ligne thérapeutique.

Les analogues de la somatostatine représentent la première ligne de traitement médicamenteuse. On distingue les analogues de première et de seconde générations selon leur affinité pour les récepteurs de la somatostatine (SST 2 ou SST 5 respectivement). Le pasiréotide (2^e génération) induit des hyperglycémies dans 40% des cas en provoquant une inhibition de la sécrétion d'insuline. L'antagoniste des récepteurs de l'HC (pegvisomant), quant à lui, a des effets favorables sur l'équilibre glycémique.^{7,8}

SYNDROME DE CUSHING

L'incidence du syndrome de Cushing est de 3 à 4 cas/million d'habitants par année. Qu'il s'agisse d'une maladie ou d'un syndrome de Cushing, dépendant ou indépendant de l'ACTH (*adrenocorticotropie hormone*), endogène ou exogène, l'élévation du taux de cortisol engendre une myriade de répercussions cliniques, les plus relevantes étant la pléthore faciale, l'amyotrophie proximale, les vergetures pourpres et larges ainsi que la tendance à la formation d'hématomes. Sur le plan métabolique, une alcalose métabolique, associée à une hypokaliémie, une hypertension artérielle et un diabète peuvent survenir ou se péjorer.

La prévalence de l'intolérance au glucose et du diabète de type 2 est de l'ordre de 17% et 36% dans le syndrome de Cushing, versus 23% et 22% dans la sécrétion autonome de cortisol.⁹ La prévalence du diabète peut même atteindre 50% selon certains auteurs.²

Les glucocorticoïdes entraînent une augmentation de la néoglucogenèse hépatique, une résistance à l'insuline par diminution de l'expression des récepteurs GLUT 4 à la surface des cellules musculaires, une augmentation de la lipolyse ainsi qu'une diminution de la sécrétion d'insuline par une altération des transporteurs GLUT 2 au niveau de la cellule β . De plus, de par la surcharge pondérale de répartition essentiellement abdominale, une résistance à l'insuline survient de façon similaire à un diabète de type 2.⁹

Le diagnostic se pose en ayant recours à différents tests. Nous citerons ici, sans entrer dans les détails, la cortisolurie de 24 heures, le cortisol salivaire de minuit et le test de freinage à la dexaméthasone.

Le traitement doit être adapté en fonction de l'étiologie. Parmi l'arsenal thérapeutique à disposition, mentionnons la chirurgie transphénoïdale ou surrénalienne, les traitements adrénolytiques (kétoconazole, métyrapone), les antagonistes des récepteurs aux glucocorticoïdes qui améliorent également le profil glycémique ou encore, si l'origine est centrale, le pasiréotide. Ce dernier péjore le profil glycémique du patient, comme mentionné ci-dessus.

PHÉOCHROMOCYTOMES

Les tumeurs sécrétant des catécholamines sont classées en deux groupes: les phéochromocytomes issus des surrénales et les paragangliomes situés dans les ganglions sympathiques. Leur incidence est de l'ordre de 1/100000 habitants.¹⁰ Leur prévalence varie entre 0,2 et 0,6%.

Classiquement, 90% des patients présentent au moins un symptôme de la triade céphalées, sudations, palpitations. La pâleur et d'autres symptômes peuvent compléter le tableau. Des formes syndromiques (NEM 2 par exemple) ou sporadiques sont décrites.

Une association entre phéochromocytome et diabète a été rapportée dans la littérature, essentiellement par des revues de cas.^{11,12} Le diabète peut se rencontrer chez 15 à 35% des patients présentant un phéochromocytome.¹³

Sur le plan physiopathologique, les catécholamines entraînent plusieurs effets via leurs récepteurs α_1 et α_2 , β_1 et β_2 . Une augmentation de la néoglucogenèse hépatique est médiée par les récepteurs α_1 et α_2 . Les récepteurs α_2 induisent une diminution de la sécrétion d'insuline et de glucagon, contrairement aux récepteurs β_2 . De plus, les catécholamines altèrent le transport du glucose en inhibant l'action de l'insuline sur l'expression des récepteurs au glucose. Enfin, les catécholamines interfèrent directement sur la sous-unité β des récepteurs à l'insuline par une diminution de l'activité tyrosine kinase.

Le diagnostic repose sur le dosage des catécholamines plasmatiques ou urinaires que nous ne détaillerons pas volontairement dans cet article. L'IRM abdominale ainsi que la scintigraphie à la MIBG (métaiodobenzylguanidine) constituent les imageries de choix. Le traitement est avant tout chirurgical et impose une préparation médicamenteuse ten-

sionnelle et rythmique spécifique. La prise en charge chirurgicale reste la première ligne thérapeutique de ces pathologies. L'ablation du phéochromocytome peut s'accompagner d'une rémission du diabète. En postopératoire, il n'est pas rare d'observer des hypoglycémies.¹³

HYPERTHYROÏDIE

L'hyperthyroïdie résulte d'une augmentation des hormones thyroïdiennes qui entraînent classiquement une nervosité, des tremblements, des palpitations, une perte pondérale et une intolérance à la chaleur. La prévalence des hyperthyroïdies aux Etats-Unis est de l'ordre de 1,2%, les étiologies principalement représentées étant la maladie de Basedow, les goitres multinodulaires toxiques et les adénomes toxiques.

La prévalence de l'intolérance au glucose et du diabète chez les patients avec une hyperthyroïdie n'est pas claire, pouvant varier pour la première entre 30 et 60%, et pour la seconde entre 2 et 4%.

Sur le plan physiopathologique, l'hyperthyroïdie aggrave l'intolérance au glucose par une absorption intestinale de glucose et par une néoglucogenèse augmentées. Cependant, on note une expression plus importante des récepteurs GLUT 4 au niveau musculaire. L'élévation du glucagon dans l'hyperthyroïdie ne semble jouer qu'un rôle mineur dans la survenue de l'hyperglycémie.^{2,14}

Une hyperthyroïdie se définit par une élévation des taux de T4 libre et de T3 libre associée à une TSH (thyrostimuline) supprimée, en cas d'origine primaire du moins. Un ultrason de la thyroïde permet de distinguer un nodule autonome d'une thyroïdite auto-immune.

Les antithyroïdiens tels que le carbimazole ou le propylthiouracile sont les traitements à disposition sur le marché suisse. Une approche plus radicale par iode radioactif ou chirurgie se discute au cas par cas.

HYPERALDOSTÉRONISME/SYNDROME DE CONN

L'hyperaldostéronisme primaire ou syndrome de Conn se manifeste par une hypertension artérielle, une alcalose métabolique et une hypokaliémie. Cette entité est diagnostiquée chez environ 5 à 10% des patients présentant une hypertension artérielle. Si une intolérance au glucose est retrouvée dans 30% des cas, le diabète reste exceptionnel.

L'hypokaliémie est responsable du développement des troubles glycémiques. En effet, un taux suffisant de potassium est nécessaire à la dépolarisation de la cellule β qui entraîne un afflux de calcium nécessaire au relargage de l'insuline.¹⁵

Le diagnostic repose sur le dosage du rapport rénine/aldostérone. Des tests dynamiques permettent de confirmer le diagnostic et un recours au cathétérisme des glandes surrénales est parfois nécessaire afin de localiser l'adénome si l'imagerie n'est pas équivoque. En cas de lésion unilatérale, l'approche chirurgicale reste la première ligne de traitement. La spiono-

TABLEAU 2		Tests diagnostiques à réaliser en fonction de l'endocrinopathie recherchée
Pathologie	Tests diagnostiques biologiques	
Acromégalie	IGF 1 (8 h) Si IGF 1 élevée: HGPO 75 g, mesure de l'HC à 2 h; Réponse normale: suppression de la sécrétion d'hormone de croissance	
Syndrome de Cushing	Cortisolurie de 24 heures (dosier en parallèle le volume urinaire et la créatinine urinaire) Cortisol salivaire de minuit Test de freinage à la dexaméthasone 1 mg (avaler le comprimé à 23 h, dosage du cortisol à 8 h le lendemain) Si hypercorticisme confirmé: dosage de l'ACTH	
Phéochromocytome	Dosage urinaire (urines de 24 heures): adrénaline, noradrénaline, métanéphrine, normétanéphrine, dopamine Dosage sanguin: adrénaline, noradrénaline, métanéphrine libre, normétanéphrine libre, dopamine, métoxytyramine	
Hyperthyroïdie	TSH, T4 libre, T3 libre. Anticorps antirécepteur à la TSH si suspicion de maladie de Basedow	
Hyperaldostéronisme	Na, K, rapport aldostérone/rénine	
Glucagonome	Glucagon	
Somatostatine	Somatostatine	

TABLEAU 3		Manifestations cliniques des endocrinopathies
------------------	--	--

SAOS: syndrome des apnées du sommeil.

Pathologie	Manifestations cliniques (autres que l'hyperglycémie)
Acromégalie	<ul style="list-style-type: none"> • Céphalées, diminution de l'acuité visuelle • Elargissement des extrémités, arthralgies, tunnel carpien, organomégalies, prognathisme, augmentation de l'espace interdentaire, lithiases rénales, polypes coliques, goitre • SAOS, hypertension artérielle, oligoménorrhée, hyperandrogénie, diminution de la libido
Syndrome de Cushing	<ul style="list-style-type: none"> • Pléthore faciale, fragilité cutanée, hématomes, amyotrophie proximale, vergetures larges > 1 cm et pourpres • Prise pondérale, comblement des creux sus-claviculaires, bosse de bison, hyperandrogénie, lithiases rénales, ostéoporose • Alcalose métabolique, hypokaliémie, hypertension artérielle
Phéochromocytome	<ul style="list-style-type: none"> • Dans 90% des cas un symptôme de la triade céphalées, sudations, palpitations • Parfois aussi pâleur, nausées, dyspnée, tremblements, faiblesse, constipation
Hyperthyroïdie	<ul style="list-style-type: none"> • Irritabilité, nervosité, palpitations, tremor, intolérance au chaud, diarrhées, perte pondérale avec appétit augmenté, amyotrophie musculaire • Symptômes ophtalmologiques en cas de maladie de Basedow
Hyperaldostéronisme	<ul style="list-style-type: none"> • Hypertension > 140/90 mmHg sous trithérapie antihypertensive • Hypertension < 140/90 mmHg sous \geq 4 traitements antihypertenseurs
Glucagonomes	<ul style="list-style-type: none"> • Erythème nécrolytique migrant (plis de l'aîne, zone fessière et périnée)
Somatostatines	<ul style="list-style-type: none"> • Stéatorrhée, cholélithiases

lactone ou l'éplérénone représentent les alternatives médicamenteuses à disposition.

TUMEURS NEUROENDOCRINES

Les tumeurs neuroendocrines sont une entité vaste mais rare que nous n'allons pas aborder en détail ici. Seuls les glucagonomes et les somatostatines seront évoqués brièvement.

Lors de sécrétion de glucagon en excès par les cellules α , un diabète survient dans 80 à 90% des cas sous des formes plus ou moins sévères. Le glucagonome se manifeste également par un érythème nécrolytique. L'acidocétose est volontiers absente du tableau clinique, témoignant de la persistance d'une sécrétion d'insuline.

Les somatostatines entraînent un diabète par une inhibition de la sécrétion d'insuline. La triade associant un diabète nouveau, des diarrhées et des douleurs abdominales doit

éveiller un doute diagnostique et faire rechercher un somatostatine.

CONCLUSION

Un diabète sucré secondaire à une endocrinopathie n'est pas si rare. Les mécanismes physiopathologiques sont divers. Il convient, en présence de manifestations cliniques faisant fortement suspecter une endocrinopathie sous-jacente, de rechercher activement cette dernière afin de ne pas intensifier le traitement antidiabétique sans traiter la maladie primaire (**tableaux 2 et 3**). Cependant, si la suspicion clinique est faible, il ne faut pas non plus rechercher inutilement des maladies rares. Une fois la pathologie endocrinienne traitée, le diabète peut se mettre en rémission, sous réserve que l'endocrinopathie était seule responsable du déséquilibre glycémique.

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

1 * American diabetes association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl. 1): S11-S24.

2 ** Resmini E, Minuto F, Colao A, Ferone D. Secondary diabetes associated with principal endocrinopathies: The impact of new treatment modalities. *Acta Diabetol* 2009;46:85-95.

3 Soo Kyoung K, Bo Ra K, Kyongyoung K, et al. Dramatic improvement of diabetes mellitus following the treatment of coexistent acromegaly and Cushing syndrome. *Intern Med* 2015;54:2471-4.

4 * Dreval AV, Trigolosova IV, Msinikova IV, et al. Prevalence of diabetes mellitus

in patients with acromegaly. *Endocrine Connections* 2014;3:93-8.

5 Suda K, Fukukoa H, Iguchi G, et al. The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Endocrine Journal* 2015;62:53-9.

6 Marino L, Jornayvaz FR. Endocrine causes of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol* 2015;21:11053-76.

7 Frara S, Maffezzoni F, Mazziotti G, Giustina A. Current and emerging aspects of diabetes mellitus in acromegaly. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:470-83.

8 Silverstein J. Hyperglycemia induced by pasireotide in patients with Cushing's disease or acromegaly. *Pituitary*

2016;19:536-43.

9 Mazziotti G, Gazzaruso C, Gisutina A. Diabetes in Cushing syndrome: Basic and clinical aspects. *Trends Endocrinol Metab* 2011;22:499-506.

10 Trepp R, Kühn F, Stettler C. Pheochromocytomas et paragangliomes fonctionnels. *Forum Med Suisse* 2012;12:66-71.

11 Martin J, Martin L, Yugar-Toledo J, et al. Coronary emergency and diabetes as manifestations of pheochromocytoma. *Int J Cardiol* 2010;139:e39-e42.

12 Douma S, Petidis K, Kartali N, et al. Pheochromocytoma presenting as diabetic ketoacidosis. *J Diabetes Complications* 2008;22:295-6.

13 Beninato T, Kluijfhout W, Drake F, et al. Resection of a pheochromocytoma improves diabetes mellitus in the majority of patients. *Ann Surg Oncol* 2016; epub ahead of print.

14 Mouradian M, Abourizik N. Diabetes mellitus and thyroid disease. *Diabetes Care* 1983;6:512-20.

15 Widimsky J, Sindelka G, Haas T, et al. Impaired insulin action in primary hyperaldosteronism. *Physiol Research* 2000;49:241-4.

* à lire

** à lire absolument