# EXPLORATION BIOCHIMQUE DES GLUCIDES

PR B.AIT ABDELKADER

# EXPLORATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

- **Les objectifs**

  - Définir la glycémie
  - Illustrer les mécanismes de régulation de l'homéostasie glycémique
  - Développer les moyens d'exploration de la glycémie,
  - les indications et l'interprétation des différentes épreuves.
  - Décrire Les variations pathologiques de la glycémie

- **Plan :**

  I. Introduction
  II. Généralités
  III. Définition de la glycémie
  IV. Les moyens d'exploration
  V. Les pathologies

# I. Introduction

**Le glucose** est le **principal carburant** de la plupart des organismes et occupe une **position centrale** dans le métabolisme cellulaire.

**Le métabolisme des glucides a pour principale fonction d'assurer l'homéostasie glucidique** , un processus physiologique vital qui permet **le maintien d'un taux de glucose sanguin** (**ou glycémie**) **stable.** Il **met en jeu différentes voies métaboliques** qui permettent :

- Soit **d'utiliser le glucose** sanguin **d'origine alimentaire** lorsqu'il **est abondant**, par **oxydation (*glycolyse*)**, ou **de le stocker** sous forme de **réserves de glycogène dans le foie et les muscles (*glycogénogenèse*)**

- Soit, au contraire, **à distance des apports alimentaires, de produire du glucose à partir des réserves de glycogène** (*glycogénolyse*) ou à partir d'acides aminés (*néoglucogenèse*).

## II. GENERALITES

## 1. LES APPORTS:

### A. LES SOURCES EXOGÈNES:

**Leur principale source** est le **milieu végétal**. **Nos besoins quotidiens en glucides** sont de **4 grammes par Kg de poids et par jour**.

**1 gramme de glucide fournit 4 calories.**

**L'index glycémique :**

- **C'est la mesure** de l'**importance** et de la **rapidité de l'élévation de la glycémie après l'ingestion d'un aliment contenant des glucides, elle renseigne sur la qualité de l'aliment pas sur la quantité.**

**Avec l'IG on a pu classer les glucides (et les aliments) en:**

- **1-Sucres lents avec IG < 50**

  **Fructose=23, lactose=46**

- **2- Sucres moyens avec IG entre 50-70**

  **Saccharose=65**

- **3-Sucres rapides avec IG >70**

  **Glucose=100, maltose=105**

**Avec l'IG on peut adapter l'alimentation diététique pour les diabétiques.**

- **B. LES SOURCES ENDOGÈNES :**

Mobilisation des réserves : glycogénolyse hépatique et musculaire

Synthèse de novo : néoglucogenèse à partir des précurseurs non glucidique

- **III.DEFINITION DE LA GLYCEMIE :**

Le mot **glycémie** vient du grec *glucos* = sucre et *hemos* = sang.

- **La glycémie**=taux de glucose libre dans le sang ; où il est sous sa forme stable.

- **Elle est exprimée généralement en gramme/litre et parfois en milli mole/litre (1 mole = 180 grammes).**

- **À jeun, la glycémie est comprise** (selon la méthode de dosage ) **entre 0,70 et 1,10 g/L (3,8 et 6,1 mmol/L)**

- **Au-dessous de 0,70 g/l** il y a **hypoglycémie, et au-dessus de 1,10 g/l** il y a **hyperglycémie.**

- **IV. LES MECANISMES DE REGULATION :**

**En vue d'éviter** tout accroissement de la glycémie **après un repas** ou tout effondrement au cours de **l'effort musculaire ou du jeûne**, l'organisme fait intervenir un **ensemble de régulation** qui a pour but de **maintenir l'homéostasie glycémique.**

## 1. LA RÉGULATION MÉTABOLIQUE :

Une régulation rigoureuse du métabolisme est nécessaire pour **coordonner les processus de dégradation et de synthèse** dans nos cellules.

Cette régulation s'effectue grâce à des effecteurs allostériques qui activent ou inhibent les enzymes clés des voies métaboliques.

Elle tient compte des besoins de l'organisme (Situation métabolique et l'effort physique) .

**Période post-absorptive:** commence quelques heures après la consommation d'un repas lorsque **le contenu intestinal a été absorbé =>** Mise en marche des anabolismes: **lipogenèse + glycogénogenèse**

**Jeune physiologique**: moins de 12h

- **Glycogénolyse hépatique/musculaire** (muscle squelettique et myocarde)
- **Néoglucogenèse hépatique**
- **Lipolyse => précurseurs de la néoglucogenèse**

**Jeune court**: moins d'une semaine

- **Épuisement du glycogène hépatique et musculaire** (réserves de 18h – 24h)
- **Lipolyse ++**
- **Protéolyse musculaire**
- **Cétogenèse**: cerveau, muscles ----> économiser les protéines musculaires

## 2. LA RÉGULATION NERVEUSE :

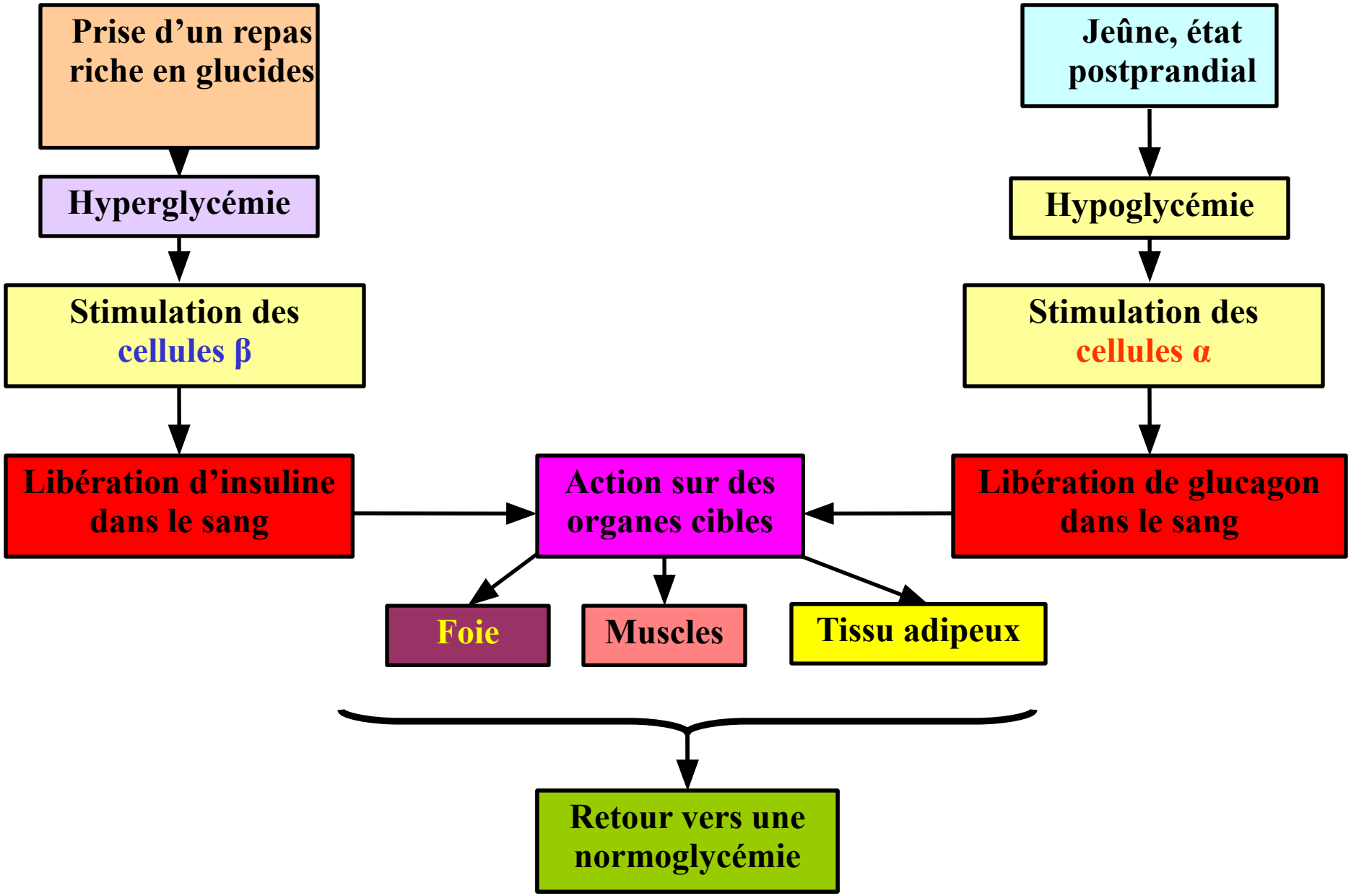
- **Le système sympathique stimule la sécrétion de glucagon** et **inhibe celle de l'insuline (Hyperglycémiant).**

- **Le système parasympathique stimule la sécrétion d'insuline** et **inhibe celle du glucagon (Hypoglycémiant)**.

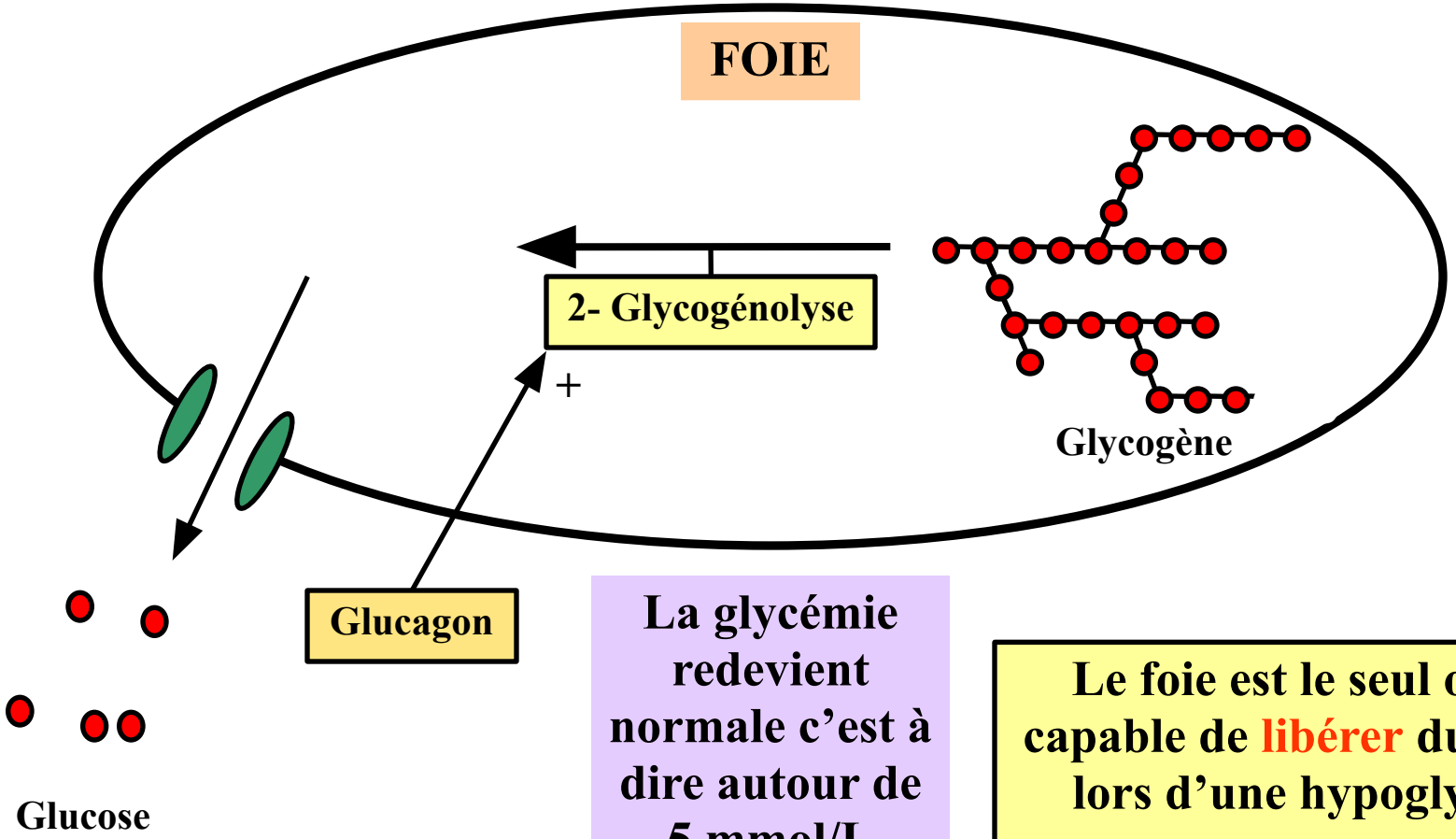
## 3. LA RÉGULATION HORMONALE :

- **L'équilibre entre les voies consommatrices et les voies génératrices du glucose** sanguin est **assuré par 2 systèmes endocriniens antagonistes**:
- **Hypoglycémiant** : une seule hormone **l'insuline**
- **Hyperglycémiant** : un groupe d'hormones ; **glucagon, adrénaline (catécholamines), somatostatine, cortisol, GH, thyroxine**

# Vue d'ensemble de la régulation de la glycémie



# Le foie : un organe de libération de glucose




La glycémie redevient normale c'est à dire autour de 5 mmol/L

Le foie est le seul organe capable de libérer du glucose lors d'une hypoglycémie

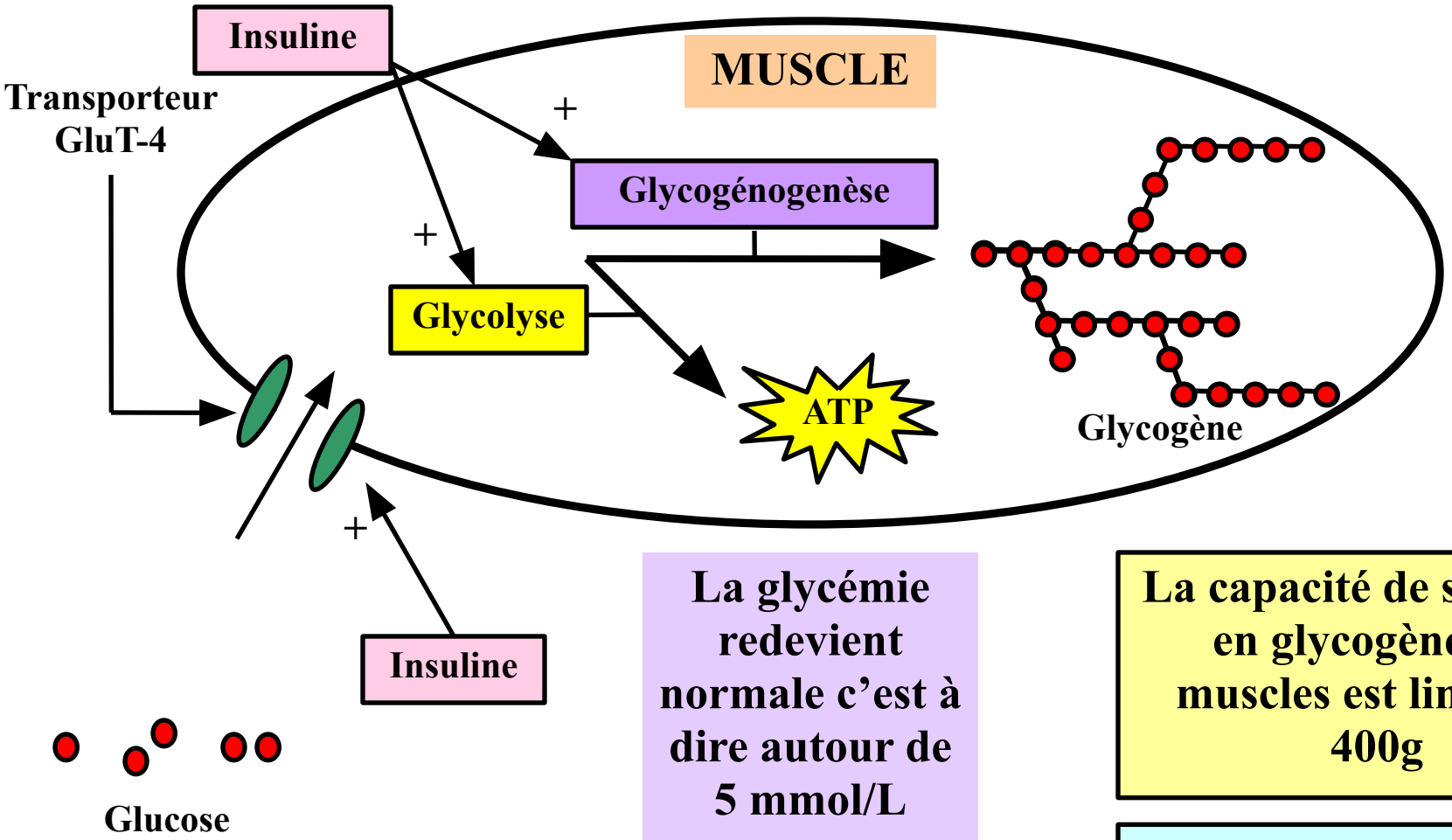
Glycémie = 5 mmol/L

Le glucagon est une hormone hyperglycémiante stimulant la glycogénolyse hépatique

La libération du glucose hépatique permet de maintenir stable la glycémie entre les repas

2- Si hypoglycémie

# Les muscles et la régulation de la glycémie




**La glycémie redevient normale c'est à dire autour de 5 mmol/L**

**La capacité de stockage en glycogène des muscles est limitée à 400g**

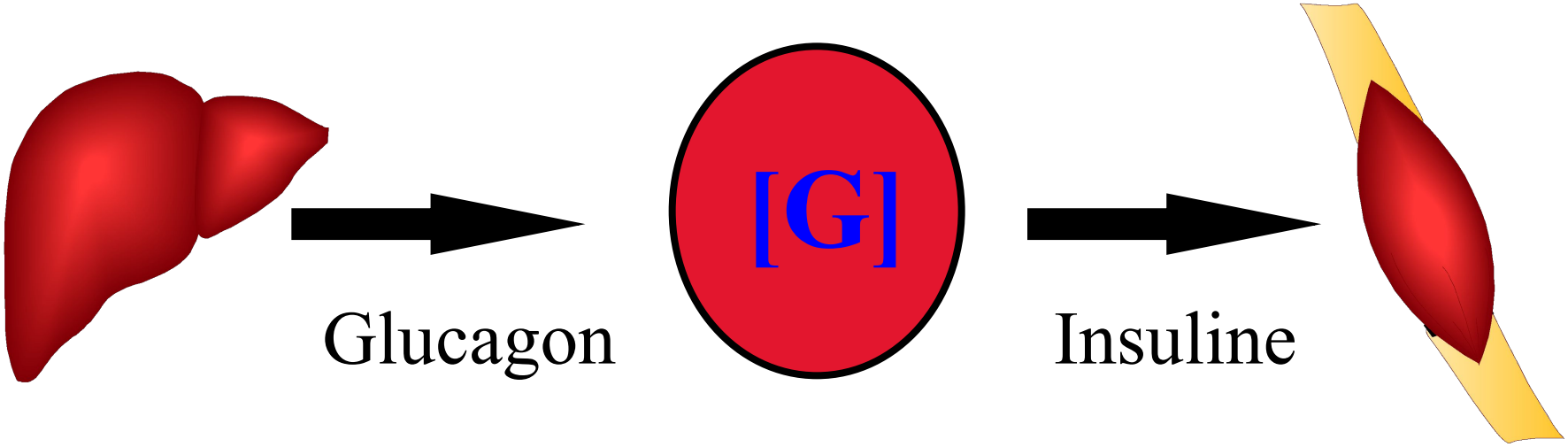
**Glycémie = 5 mmol/L**

**Après un repas, l'excédent de glucose est mis en réserve dans les cellules hépatiques et musculaires**

**3- L'insuline stimule surtout la glycolyse musculaire**

**1- Si hyperglycémie**

# La régulation de la glycémie




1. Glycogénolyse
2. Néoglucogénèse

1. Glycogénèse
2. Glycolyse
3. Oxydation du glucose

# V. LES MOYENS D'EXPLORATION BIOCHIMIQUES

## 1. Les tests statiques

- **1- Les tests à visée diagnostic**

### A. La glycémie à jeun :

**Conditions de prélèvement :**

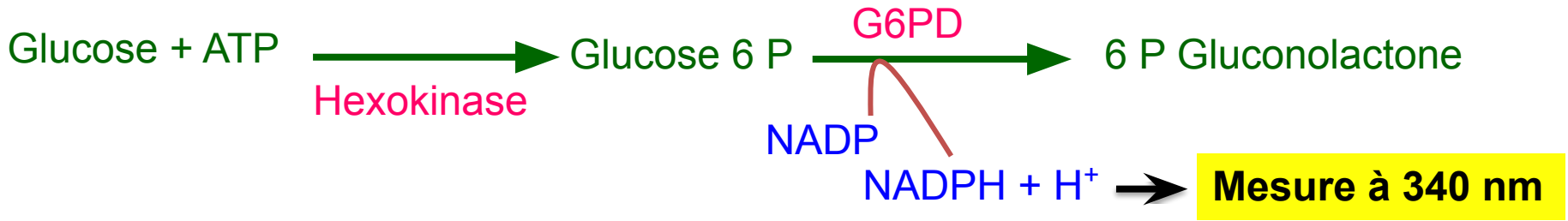
- Sujet à jeun depuis 08h-10h (Examen d'urgence)
- Sang sur tube hépariné (plasma) ou tube sec (sérum)

Temps d'attente avant le dosage : 1h max (cas contraire fluorure de Na+ **ou** mono iodoacétate de Na+)=> antiglycolytique,

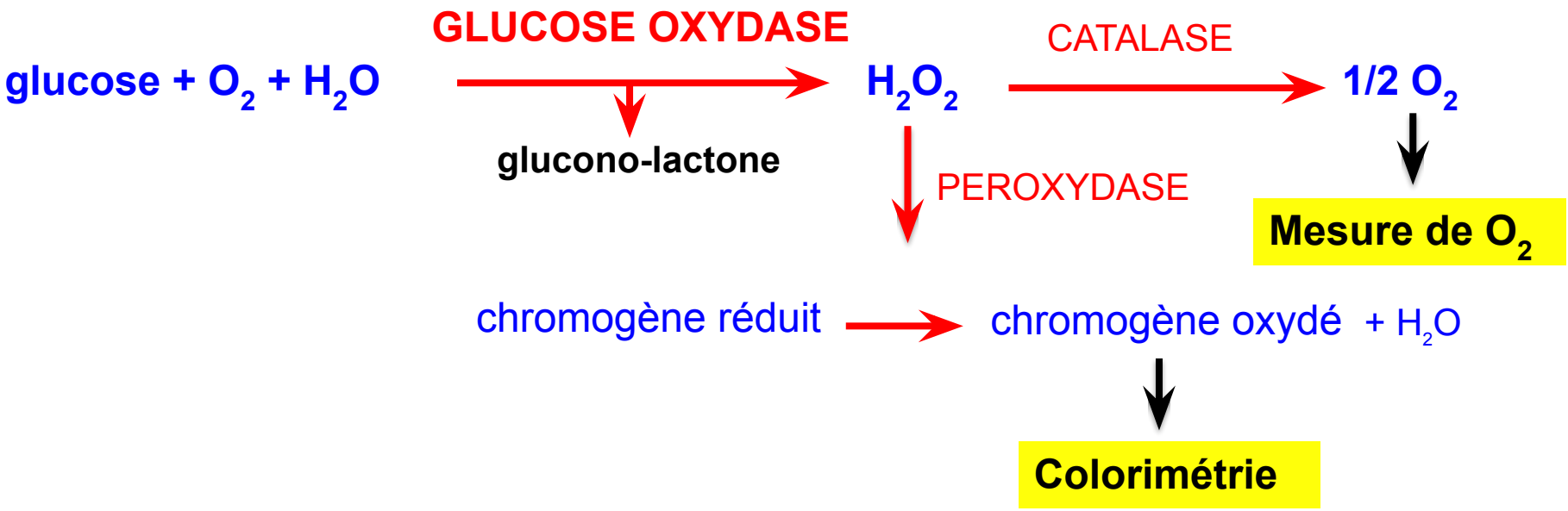
- Sang total veineux ou capillaire (glycémie au doigt)

# Méthodes de mesure du glucose

## Méthode de référence = mesure avec hexokinase




## Méthode à la Glucose Oxydase



## Valeur Normale (selon la méthode de dosage) :

- **GOX/POD:** 3,80-6,10 mmol/l (0,70-1,10g/l)
- **HK:** 4,10–6,38 mmol/l (0,75–1,15 g/l)

**Conversion** : **g/l x 5.55 = mmol/l**

**Variations**:

- 1mois – 4 ans = -20%
- 4 ans – 10ans = -10%

> 60ans = +10%

# Émotion et froid, alcool (↑ 20-50%)

# Lecteurs de Glycémie

**Caractéristiques:**

-Sang capillaire

-**Mesure d'une glycémie plasmatique ou sur sang total**

-**méthode de dosage= Glucose oxydase** ou glucose déshydrogénase

**Indications:**

-auto-surveillance glycémique

## Valeur Normale (selon la méthode de dosage) :

- **GOX/POD:** 3,80-6,10 mmol/l (0,70-1,10g/l)
- **HK:** 4,10–6,38 mmol/l (0,75–1,15 g/l)

**Conversion** : **g/l x 5.55 = mmol/l**

**Variations**:

- 1mois – 4 ans = -20%
- 4 ans – 10ans = -10%

> 60ans = +10%

# Émotion et froid, alcool (↑ 20-50%)

# B. Glycémie post-prandiale :

**Dosage de la glycémie deux heures après l'ingestion de charge glucidique** :

**VN <1,40 g/l**

**Renseigne sur l'adaptation de l'organisme (système de régulation)**

# C. Glycosurie :

- **Prélèvement**: urines fraîches provenant d'une miction ou des urines de 24h
- **Méthode:**

**dosage semi-quantitatif** avec **bandelette réactive** à la **glucose oxydase** apparition d'une **coloration** qui permet la comparaison **avec une échelle colorimétrique**

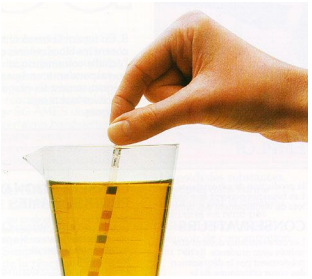
- **Les faux positifs** : eau de Javel, liquide de Dakin, acides…
- **Les faux négatifs**: Vit C, aspirine, L-Dopa, diurèse ++, bactéries ++, cétonurie ++.

**Dosage quantitatif** avec les mêmes méthodes: **GOX/POX ou HK**

**Valeurs normales: glycosurie = 0 chez un sujet sain**

**Glycémie > 10 mmol/l = seuil de réabsorption rénale=> glycosurie apparait**

# Bandelette urinaire

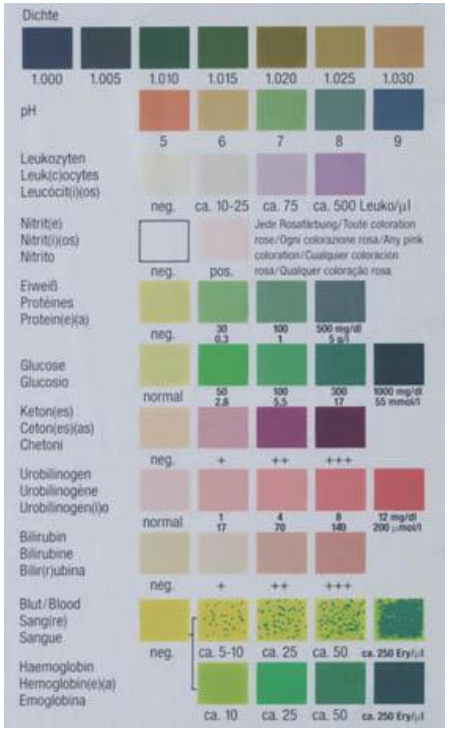


**Plages réservées à la mesure de plusieurs paramètres, l'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration**

-**Mesure semi-quantitative en nombre de +**

-**Urines 2ème jet**

-Lecture faussée par vitamine C, dakin, eau de javel….




## Paramètres dépistés

pH: 5 - 9
Densité urinaire
Sang
Nitrites

## Protéines

**Glucose : lim. Détec = 0.4 g/L**

**Méthode: glucose oxydase**

**Détection du glucose mais aussi lactose, galactose, fructose…ac.salicylique**

**Corps cétoniques : lim. détec= 0.05g/L**

Rev Med Suisse 2009, 5 :1870-1875

# 2. Les tests à visée étiologiques

## A. Dosage de l'insuline

- **Intérêt :** **Exploration de la sécrétion d'insuline** (les hypoglycémies)

- **Prélèvement :** sérum ou plasma recueilli sur EDTA ou héparine (sujet à jeun)

- **Méthode de dosage**: **ECLIA sandwitch**

- **Valeurs usuelles:** **Sujet à jeun** : **10-20 mU/l** , En **post prandiale**:**100-160 mU/l**

## B. Dosage du peptide C :

**Reflète la sécrétion** endogène d'insuline, **Demi-vie**: 20 min dosage facile.

- **Prélèvement** : sérum (sujet à jeun), urines de 24H
- **Méthode de dosage** : ECLIA sandwitch

- **Valeur normale**: **Sérum** : 1-2 ng/ml
  **Dosage urinaire** 10 – 60 nmol/24h ou 30 – 180 µg/24h

## C. Dosage du glucagon :

- - **Prélèvement** : sérum ou plasma EDTA (sujet à jeun)
- - **Méthode de dosage** : immunochimique
- - **Valeur normale**: Sérum :80 à 120 pg/ml.

# 2. Les tests dynamiques:

- Les épreuves dynamiques **sont destinées à explorer la régulation** de la glycémie

- Chez un **sujet placé dans des conditions physiologiques de repos et d'équilibre nutritionnel**, **on provoque une perturbation du métabolisme glucidique** (hyper ou hypoglycémie)

- On **enregistre** aussitôt les effets de **cette perturbation** et **la réponse de l'organisme**

  **En milieu hospitalier**

  **Sous surveillance médicale**

# 1. Les épreuves hyperglycémiantes

## A. Hyperglycémie provoquée par voie orale: HGPO

**- Elle consiste à mesurer les variations de la glycémie après une charge de glucose.**

**- Indications:**

Dépistage du diabète, du diabète gestationnel et de l'intolérance aux hydrates de carbone ; Diagnostic des hypoglycémies fonctionnelles

- **Précautions:**

**Sujet *à jeun*** depuis **12 heures** au moins, **au repos physique et psychique**.

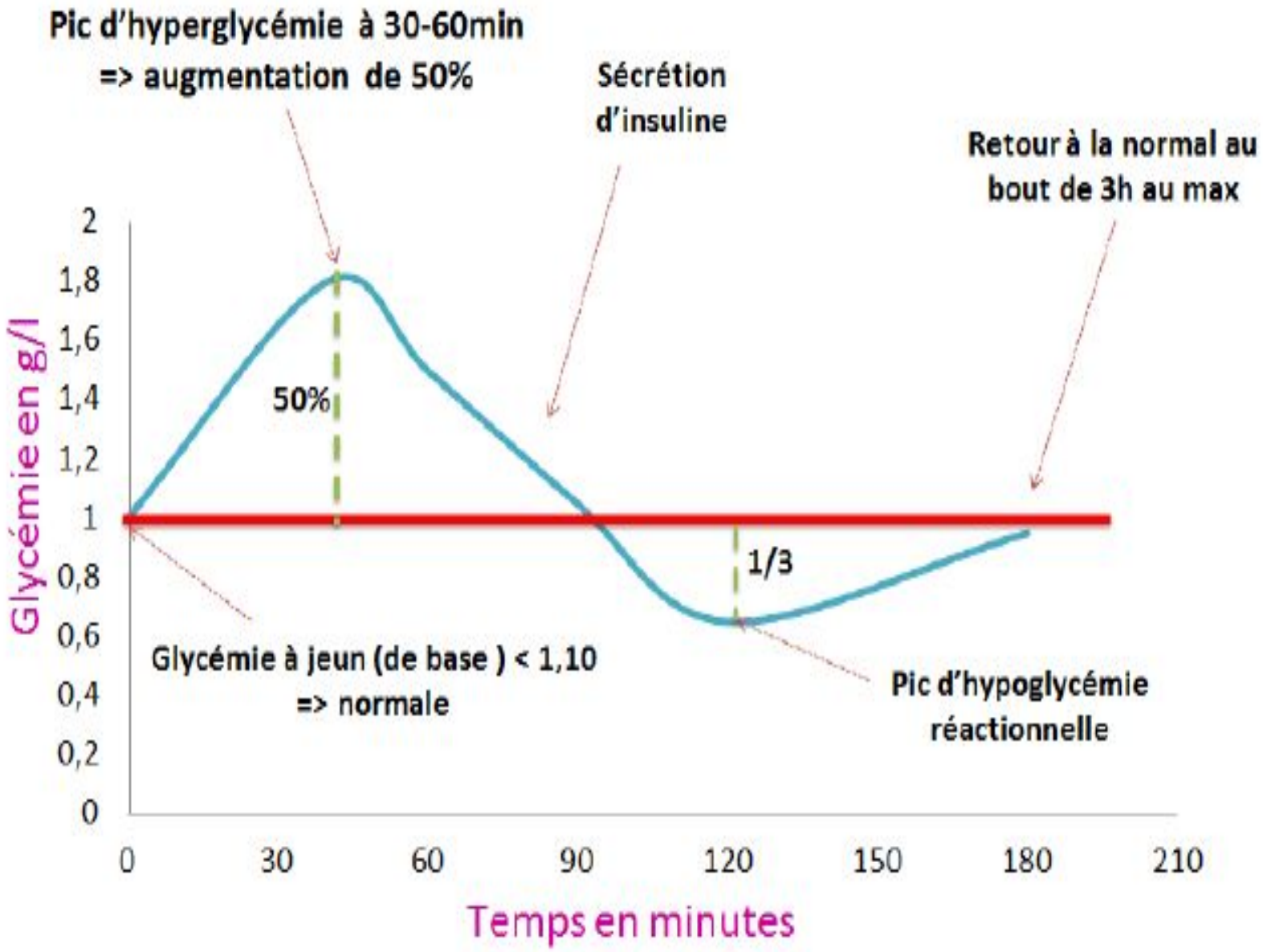
**Respect d'un régime glucidique équilibré (200g d'hydrate de carbone/j) dans les 3 j qui précèdent l' épreuve.**

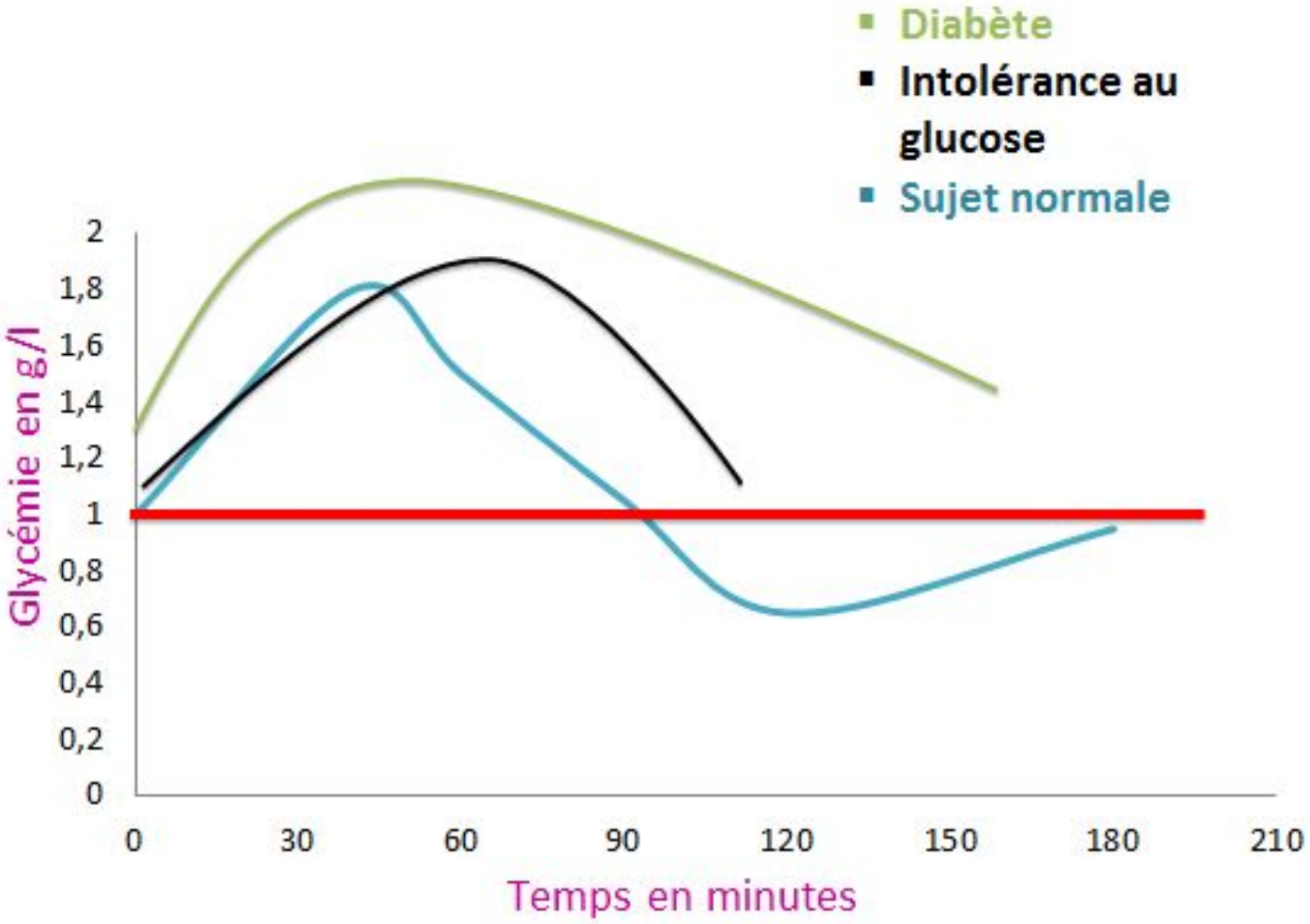
**Proscrire les médicaments** qui diminuent **la tolérance au glucose** (corticoïdes, diurétiques, oestroprogestatifs…)

- **Protocole:**

- **Ingestion par voie orale en 5' de 75g de glucose dissoutes dans 250 ml d'eau chez l'adulte,** soit (45g/m2 ) **et a raison (1,75g/kg de poids chez l'enfant**)

- **Mesurer la glycémie à jeun**, et **les glycémies toutes les ½ heures pendant 3h par la même méthode**.


Pic d'hyperglycémie à 30-60min
=> augmentation de 50%
Sécrétion d'insuline
Retour à la normal au bout de 3h au max
50%
1/3
Glycémie à jeun (de base ) < 1,10
=> normale
Pic d'hypoglycémie réactionnelle
Glycémie en g/l
2
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0
30
60
90
120
150
180
210
Temps en minutes


Diabète
Intolérance au glucose
Sujet normale
Glycémie en g/l
2
1,8
1,6
1,4
1,2
1
0,8
0,6
0,4
0,2
0
0
30
60
90
120
150
180
210
Temps en minutes

- L'épreuve d'HGPO peut être simplifiée à 2H → glycémie post prandiale
- Critères proposés par l'Association américaine du diabète ADA (1997)

| | Glycémie à jeun | Glycémie 2H après charge en glucose |
|---|---|---|
| sujet normal | < 6,1 mmol/l<br>< 1,10 g/l | < 7,8 mmol/l<br>< 1,40 g/l |
| Intolérance au glucose | 6,1 – 7 mmol/l<br>1,10-1,26 g/l | 7,8- 11,1 mmol/l<br>1,40-2,00 g/l |
| Diabète sucré | ≥ 7 mmol/l<br>≥ 1,26 g/l | ≥ 11,1 mmol/l<br>≥ 2,00 g/l |

- L'épreuve peut être prolongée sur 5 heures afin de rechercher une hypoglycémie réactionnelle (< 0,50 g/l après 3h).

# Hyperglycémie provoquée par voie orale: HGPO Chez la femme enceinte

**Intérêt:** Le dépistage du diabète gestationnel entre 24 et 28 semaines d'aménorrhée.

La plupart des « guidelines », incluant celles **de L'ADA en 2016** recommandent **un dépistage universel** du diabète gestationnel, mais d'autres organisations, comme l'association anglaise **NICE** (*National Institute for Health and Care Excellence*), **en 2015,** recommandent uniquement **un dépistage ciblé** sur **les facteurs de risque** de diabète gestationnel

- Les facteurs de risque du diabète gestationnel:

- Un indice de masse corporelle (IMC) supérieur a 30 kg/m2,
- L'âge >35ans
- Un antécédent de macrosomie de 4,5 Kg ou plus,
- Un diabète gestationnel antérieur,
- Une histoire familiale de diabète

Tableau : Seuils glycémiques proposés par l'IADPSG pour le diagnostic du diabète gestationnel lors d'une HGPO à 75 grammes.

| Seuils glycémiques avant et après charge orale de 75 g de glucose | | |
|---|---|---|
| Glycémie à jeun | ≥ 0,92 g/l | ≥ 5,1 mmol/l |
| et/ou glycémie à 1 heure | ≥ 1,80 g/l | ≥ 10,0 mmol/l |
| et/ou glycémie à 2 heures | ≥ 1,53 g/l | ≥ 8,5 mmol/l |

Si une valeur est pathologique, le diagnostic de diabète gestationnel est établi et la prise en charge débute.

## C. Hyperglycémie provoquée par voie intra-veineuse : HGPIV

- **Intérêt**: **supprime la traversée digestive** et **l'action stimulante de l'insuline** **par les cellules pariétales gastriques**

- **Indication:**

Troubles de l'absorption intestinale

Troubles gastriques (gastrectomie)

- **Protocole:**

- Un sujet à jeun, au repos
- Détermination de la glycémie à jeun
- Injection intra veineuse en 1 à 2 min de de glucose d'une solution à 50 % soit 25 g de glucose pour un sujet de 60Kg
- Mesure des glycémies chaque 10min pendant 90 min

# D. TEST AU GLUCAGON

**Explore**:

- **Action glycogénolytique** hépatique **= capacité à libérer le glucose.**
- **Réponse des cellules β pour l'insulino-sécrétion secondaire à l'hyperglycémie,**

**Résultats pathologiques:**

- **Absence d'hyperglycémie**

- **Epuisement des réserves hépatiques**
- **Déficit enzymatique dans la voie métabolique** (**glycogénoses hépatiques**).

- **Retour à la normale retardé**: **diabète**

- **Augmentation anormale de la sécrétion d'insuline**: **l'insulinome.**

# 2. Les épreuves hypoglycémiantes :

- **Dangereuses**

- Doivent se dérouler **en milieu hospitalier** et **sous surveillance stricte.**

**intérêt:**

- **Apprécier l'efficacité** des **systèmes hyperglycémiants**
- **Explorer les hypoglycémies**

# A. Test à l'insuline

**Ce test doit être impérativement réalisé en milieu hospitalier**.

- **Intérêt:** Exploration des **hormones hyper-glycémiantes**, de la **sensibilité des tissus à l'insuline** et **les réserves glycogéniques**

- **Protocole: Ce test consiste** à **induire l'apparition d'une hypoglycémie par injection IV 0,1 UI/Kg**

- **Résultats: diminution de 50% de la glycémie vers 30min** puis **retour à la normale au bout de 60 - 90min**

- **Résultats anormaux :**

**1/ Hypersensibilité à l'insuline: hypoglycémie importante > 50% retour à la normale retardé:**

- **Glycogénoses**
- **Affections endocriniennes (hyposécrétion des hormones hyperglycémiantes)**

**2/ Hypo-sensibilité à l'insuline = insulino-résistance: Hypoglycémie modérée:**

- **Diabète type 2**
- **Déficit en récepteurs d'insuline**
- **Hypersécrétion des hormones hyperglycémiantes**

# B. Test au tolbutamide

**Le tolbutamide (sulfamide hypoglycémiant) provoque une hypoglycémie par stimulation de la sécrétion d'insuline => explore la fonction endocrine du pancréas**

**Protocole:**

- Mesure de la glycémie à jeun
- injection en 2min d'1g de tolbutamide de Na
- Prélèvements effectués 5 à 15min après l'injection puis toutes les 30min pendant 3h

**Résultats :**

- Baisse de la glycémie: **- 50% vers 30min**
- Retour à la **normale à 2h**

**Résultats anormaux**

**Pancréas hyperfonctionnel:**

- **Hypoglycémie importante >50% => insulinome**

**Pancréas peu ou pas fonctionnel :**

- **Hypoglycémie modérée ou absente avec retour à la normale retardé => diabète insulino-dépendant (type1)**

# LES EXAMENS DE SURVEILLANCE

- **De l'équilibre glycémique** : **HbA1c** et les **fructosamines**

- **Des complications**: **micro-albuminurie**

- **La glycation** : **fixation non enzymatique d'oses simples sur des groupements d'acides aminés libre de la chaine protidique**, pour **former une liaison céton-amine stable**.

- - **Ce phénomène est général et affecte l'ensemble des protéines de l'organisme,** et **directement proportionnel à la concentration en oses.**

- - Elle **touche l'albumine -> Fructosamines**

- - Elle **touche l'hémoglobine -> Hémoglobine glyquée**

# 1. L'hémoglobine glyquée :

**L'HbA1C,** dont le **taux reflète** **l'équilibre glycémique** **des 8-12 semaines** **précédant le prélèvement ,**

- Prélèvement **de sang veineux recueilli sur tube EDTA** **Le jeune n'est pas impératif**

- **Méthodes de dosage**:

- **Chromatographiques:**

  Colonne d'Échange d'ions

  HPLC couplée à une colonne échangeuse d'ions (cations ou anions)

  HPLC couplée à une spectrométrie de masse (méthode de référence)

- **Immunochimiques**

- **Valeurs normales:**

- Sujet non diabétique: 4 – 6 %
- sujet diabétique équilibré: < 7%
- Non équilibré:> 7%
- Variation physiologique : âge ; augmentation du taux de l'HbA1c
- Les difficultés de validation du dosage de l'HbA1c => situations modifiant la durée de vie habituelle des globules rouges (120 Jours) ou le métabolisme de l'hémoglobine

# Hémoglobinopathies

**Hb S faussent souvent** le résultat **à la baisse**

**Hb F faussent souvent** le résultat à la hausse

**L'hémolyse, l'anémie ou les saignées** faussent le résultat à la baisse

**La carence martiale** fausse le résultat à la hausse

**Prise de certains médicaments**

- Aspirine forte dose fausse à la hausse (Hb acétylée)
- **Vitamine C et E à forte dose** faussent à la baisse (inhibition de la glycation)

**Hyper TG et hyper bilirubinémie**: Interférences analytique avec les méthodes immunologiques

# 2. Les fructosamines

- Toutes les **protéines plasmatiques** **subissent des réactions de glycation =>** **l'albumine est la principale protéine (80%)** **en raison de Ses nombreux résidus lysine:**

**Demi-vie de l'albumine 20jrs**

**Variations récente de la glycémie** : Le dosage des frcutosamines reflète **l'équilibre glycémique des 2-3 semaines** précédant le prélèvement

Prélèvement : sérum **ou plasma** (héparine ou EDTA),

- **Le dosage est souvent couplé** au **dosage des protéines totales.**
- **Valeur normale** : **200-265µmol/l**

- **Indications:**
  - **Dans le diabète type 1 récent ou instable => adapter la dose d'insuline**.
  - **Surveillance du diabète gestationnel**.
  - **Les difficultés d'interprétation de l'HbA1c**.

# 3. La micro-albuminurie

- **Elle est définie par** une **augmentation de l'excrétion urinaire de l'albumine, non détectable parl'utilisation de bandelettes ou par les techniques chimiques classiques.**
- Elle **nécessite l'emploi** de **techniques plus sensibles**
- **Prélèvement** : urine du matin, ou recueil des urines de 24h.
- **Valeur normale**:

| | Échantillon urinaire | Urines de 24 h |
|---|---|---|
| Normo albuminurie | < 20 mg/l | < 30 mg/24h |
| Micro albuminurie | < 20 –200 | 30 -300 |
| Macro albuminurie | > 200 mg/l | > 300 mg/24h |

- **intérêt:**

**La micro-albuminurie témoigne, de façon précoce, d'une néphropathie glomérulaire, à un stade encore réversible.**

**Marqueur des complications vasculaires du diabète** (micro et macro-angiopathies)

# TROUBLES DU METABOLISME DES GLUCIDES

Pr .B. AIT ABDELKADER

2022 / 2023

# Le diabète sucré

## Définition

"une affection métabolique d'étiologie multiple, caractérisée par une hyperglycémie chronique avec perturbation du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines, et résultant des défauts de la sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline, ou de leur association.." (OMS.1998)

# Définition

Le diabète est défini par :

- Glycémie à jeun ≥ 1,26 g/l à 2 reprises
- Ou par une Glycémie ≥ 2 g/L, 2 h après HGPO ou après un repas

Hyperglycémie modérée à jeun est définie par une glycemie comprise entre 1,10 g/L et 1,26 g/L

Critères ADA 1997quel

# Le diabète sucré : Définition et Diagnostic

**Trouble métabolique** caractérisé par une **hyperglycémie chronique**

Causé par une **perte** complète ou partielle OU **la résistance** à l'effet hypoglycémiant **de l'Insuline**

Critères de diagnostic selon OMS/FID

| Test | Diabetes | Impaired glucose tolerance | Impaired fasting glucose |
|---|---|---|---|
| FPG | ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dl) | NA | 6.1–6.9 mmol/L (110–125 mg/dl) |
| 2h-PG during OGTT | ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl) | 7.8–11.0 mmol/L (140–199 mg/dl) | NA |
| HbA1c | ≥ 48 mmol/mol (6.5%) | NA | NA |
| Random PG | ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dl) | NA | NA |

État prédiabétique

# Classification du diabete

**Diabète type 1**

1/ 1a auto-immun insulino -dependant /LADA

2/ 1b idiopathique

**Diabète type 2**

1/ anomalie de sécrétion a l'insuline

2/ anomalie de réponse a l'insuline

**Diabète mixte**

1/ diabète LADA

2/ diabète cétosique dans le diabète de type 2

**Autres types**

1/ monogénique

**monogénique anomalie de sécrétion des cellules beta

** monogénique anomalie de l'action de l'insuline

2/ anomalie de sécrétion du pancréas exocrine

3/ maladie endocriniennes

4/maladies infectieuses

5/ causes médicamenteuses

6/autres syndromes génétiques

**Diabètes inclassables**

*Dans le cas ou aucune cause sus citées n'a été mise en évidence .*

**Diabète gestationnel**

# Diabète de type 1

- Clinique :
  - Patient jeune ( 80 % < 40 ans), maigre
  - Sd cardinal
  - Association possibles avec autres maladies auto-immunes :
    - » Maladie d'Addison
    - » Dysthyroïdies
    - » Biermer
    - » Vitiligo
    - » Connectivite ( LED)
  - Risque de décompensation acido cétosique
  - Traitement par insulinothérapie

# Diabète de type 1

- Facteurs de risques
  - Facteurs génétiques :
    - Prédisposition chez HLA DR3 et DR4 ( 95% D1, 60 % pop generale)
    - DQ asp 57 = rôle protecteur
    - ZnT8: transporteur de Zn dans les granules (26 % D1)
    - Fratrie D1 = risque de développer D1 x 15
  - Facteurs environnementaux :
    - Viandes fumées ( nitrosamines)
    - Virus ?

# 1- Diabète de type 1

- Autoimmunité
  - Destruction par un processus auto immun
  - Destruction des cellules β de Langherans conduisant à une carence complète en insuline

# Diabète de type 1

- Ac anti-cellules d'îlots (ICA)
  - Présents chez + 70 % D1
  - VP = 60-80% chez apparentés 1er degré d'un D1
  - Difficultés de dosage, absence de standardisation

- Ac anti-protéine tyrosine phosphatase IA-2
  - Présents chez 55-75% D1
  - + fréquents chez patients jeunes et DR4

# Diabète de type 1

- Ac anti-glutamate décarboxylase ( GAD)
  - Présents chez 50 – 80% D1
  - Expression augmente avec l'âge, + fréquente chez DR3
  - Persistent plusieurs années après le diagnostic

# Diabète de type 1

- LADA = Latent Auto-immune Diabète of the Adult

  - Présence de **marqueurs immunogénétiques spécifiques de D1** chez des **patients initialement considérés comme D2**

  - **Caractéristiques spécifiques de D2 ( insulinoR)**

  - **Révélation des LADA est moins brutale que D1**

  - **Anti-diabétiques oraux donnent de bons résultats dans les 1ères années d'évolution**

# Diabète de type 1

- D1 idiopathique
  - **Patients insulinopéniques sujets à l'acidocétose sans étiologie connue,**
  - **Origine africaine ou asiatique**
  - **Forte composante héréditaire**
  - **Pas d'haplotype HLA caractéristique**
  - **Déficience en insuline** et le **besoin d'insulinothérapie sont variables** dans le temps, **l'acidocétose peut n'être qu' épisodique**

# Diabète de type 2

- Pathologie **hétérogène**, **non auto-immune**
- Forme la + fréquente **= + 80 % de l'ensemble des diabètes**
- Prévalence **croissante** :
  - Dans le monde
    - 30 millions en 1985
    - 460 millions en 2021
- **Fréquence des formes asymptomatiques imposant des prélèvements sanguins systématiques pour mesurer la glycémie**

# FACTEURS DE SURVENUE DU DIABETE DE TYPE 2

- Surpoids androïde avec IMC>25
- Diabète familial
- Sédentarité
- Pour les femmes, enfant de PN>4Kg
- HTA
- Hypertriglycéridémie
- Athérosclérose
- Syndrome métabolique

# Diabète de type 2

- Facteurs génétiques :
  - **Forte influence génétique** : atcd de D2 dans la famille chez > 50 % des patients
  - **Jumeaux homozygotes** = concordance à 90 %

- Facteurs environnementaux :
  - **Déséquilibre nutritionnel**
  - **Activité physique insuffisante**
  - **Obésité** surtout **androïde**

# Diabète de type 2

- Facteurs métaboliques :
  - **Insulinodéficience :**
    - **Réduction de la masse des cellules β**
    - **Disparition du pic précoce d'insulinosécrétion**
    - **Diminution de l'insulinémie à jeûn lorsqu'elle est rapportée à la glycémie**
  - **Insulinorésistance :**
    - **Baisse d'efficacité** de **l'insuline comme facteur d'utilisation du glucose avec hyperinsulinisme compensatoire**

# Diabète de type 2

- Malgré une sécrétion résiduelle, l'insuline ne peut agir donc :
  - **Dans le foie :** ↘ captation du glucose et ↗ néoglucogénèse
  - **Dans le tissu adipeux** : ↘ captation du glucose et ↗ lipolyse
  - **Dans le muscle strié** : ↘ captation du glucose et de la glycogénèse

# Autres types de diabètes spécifiques

## A) Défauts génétiques de la fonction des cellules β

- **MODY** = **M**aturity **O**nset **D**iabete of the **Y**oung
- **Formes héréditaires** de diabète sucré **transmise sur mode AD**
- **Gravité variable**
- **développement chez enfant et adulte jeune**
- **Capacité sécrétoire en insuline est quantitativement insuffisante** mais **sans insulinoR**

# Autres types de diabètes spécifiques

- Chr 20, **HNF-4α**, **MODY 1**
- Chr 7, **GLUCOKINASE**, **MODY 2**
- Chr 12, **HNF-1α**, **MODY 3**
- Chr 13, **IPF-1**, **MODY 4**
- Chr 17, **HNF-1β**, **MODY 5**
- Maladies mitochondriales
  - Gène codant pour l' **ARNt-leucine**…

# B) Autres types de diabètes spécifiques

- A . Défauts génétiques de la fonction des cellules β
- B . Défauts génétiques de l'action de l'insuline
- C. Diabètes pancréatiques
- D. Endocrinopathies
- E .Diabètes induits par des médicaments ou des toxiques
- F. Infections
- G. Formes rares de diabètes liées à une pathologie du système immunitaire
- H. Autres sd génétiques s'accompagnant parfois d'un diabète

# Diabètes de type spéciaux

## Les diabètes secondaires

| | |
|---|---|
| Maladies du pancréas exocrine | Pancréatite calcifiante<br>Pancréatites<br>Néoplasie<br>Traumatisme/pancréatectomie<br>Mucoviscidose<br>Hémochromatose<br>... |
| Maladies endocrines | Hypercorticisme<br>Acromégalie<br>Phéochromocytome<br>Glucagonome<br>Hyperthyroïdie<br>Somatostatinome |
| Médicaments et toxiques | Corticoïdes et stéroïdes sexuels<br>Neuroleptiques atypiques<br>Immunosuppresseurs<br>Antiprotéases<br>Pentamidine<br>L-Asparaginase<br>...<br>Streptozotocine<br>Raticide pyrinuron (Vacor®) |
| Formes rares de diabète auto-immun ou infectieux | Syndrome de « l'homme raide » (*stiff man syndrome*)<br>Syndrome polyendocrinien auto-immune de type 1 (APECED)<br>Anticorps anti-récepteurs de l'insuline (insulinorésistance de type B)<br>Infections virales (coxsackie B4, rubéole congénitale, EBV...) |
| Syndromes génétiques complexes pouvant comporter un diabète | Trisomie 21<br>Syndrome de Klinefelter<br>Syndrome de Turner<br>Ataxie de Friedreich<br>Dystrophie myotonique de Steinert<br>Chorée de Huntington<br>Porphyrie<br>Syndrome de Wolfram (DIDMOAD)<br>Syndrome de Prader-Willi<br>Syndrome de Laurence-Moon-Biedel... |

| diabète | | Type 1 | Type 2 |
|---|---|---|---|
| Frequence relative | | 10% | 85% |
| Sex ratio | | 1 | 1 |
| Mecanisme essentiel | | insulinopénie | insulinoresistance |
| Au diagnostic | âge | < 35 ans | > 40 ans |
| | poids | N ou < | obésité |
| | début | rapide | insidieux |
| | circonstance | Signes cardin. | Découv.fortuite, dépistage |
| | glycémie | 15 à 20 mmol/l | 7-15 mmol/l |
| | glycosurie | +++ | 0 à+++ |
| | cétonurie | habituelle | Très rare |
| | Complications chroniques | retardées | Fréquentes d' emblée |
| Composante héréditaire | | + | +++ |
| Contexte auto immun | | ++ | 0 |
| Syndrome hyperosmolaire | | 0 | ++ |
| Complications chroniques | | Micro > macro | Macro > micro |

# DIABETE ET GROSSESSE

- GROSSESSE survenant chez une diabétique
- En général, Diabétique de type 1
- Parfois, diabétique de type 2

1. programmer la grossesse
2. intensifier ou mettre en route insulinothérapie(injections multiples ou pompe)et autocontrôle
3. suivi endocrino et obstétric approché

# CONSEQUENCES DE L'HYPERGLYCEMIE SUR LE FOETUS

- En début de grossesse : malformations
- Aux 2ème et 3ème trimestre: hyperinsulinisme fœtal (macrosomie et retard de maturation pulmonaire)
- Accouchement: hypoglycémie néo-natale

# MODALITES DE PRISE EN CHARGE

## Dès le début de la grossesse

- Obésité
- Âge > 35 ans
- HTA
- ATCD familial de diabète
- ATCD de mort fœtale in utero, de macrosomie, de diabète gestationnel
- Poids de naissance > 4 kg
- Ethnies à risque

**A répéter à 24 SA si négatif à 32 semaines**

Tableau : Seuils glycémiques proposés par l'IADPSG pour le diagnostic du diabète gestationnel lors d'une HGPO à 75 grammes.

| Seuils glycémiques avant et après charge orale de 75 g de glucose | | |
|---|---|---|
| Glycémie à jeun | ≥ 0,92 g/l | ≥ 5,1 mmol/l |
| et/ou glycémie à 1 heure | ≥ 1,80 g/l | ≥ 10,0 mmol/l |
| et/ou glycémie à 2 heures | ≥ 1,53 g/l | ≥ 8,5 mmol/l |

Si une valeur est pathologique, le diagnostic de diabète gestationnel est établi et la prise en charge débute.

# HYPOGLYCEMIES

# DEFINITIONS

- Le diagnostic d'hypoglycémie repose sur la constatation simultanée de :
  - signes de neuroglucopénie ;
  - d'une glycémie basse;
  - et sur la correction des symptômes lors de la normalisation de la glycémie ;

    = c'est la triade de Whipple

- Il y a hypoglycémie lorsque le taux sanguin du glucose (méthode à la glucose oxydase) est inférieur à 0,50 g/l ou 2,5 mmoles/l.

# LES HYPOGLYCEMIES

## Classification physio-pathologique:

1) *Déficits enzymatiques:*

- **de la glycogénolyse .**
- **de la néoglycogénèse ou de la glycogénèse.**
- **intolérances au fructose, galactose, glycérol,**
- **aminoacidopathies .**

2) *Defauts de substrats*

3) *hyperinsulinisme*

## 4) *Déficits endocriniens:*

- Insuffisance hypohysaire tumorale,
- déficit en HGH,
- déficit ou non réponse à l'ACTH,
- hyperplasie congénitale des surrénales,
- insuffisance surrénale.

## 5) *Diverses ou acquises:*

- toxiques (alcools, agents hypoglycémiants, aspirine)

- insuffisance hépato-cellulaire (hépatites).

# GALACTOSEMIE

***Définition*** **:**

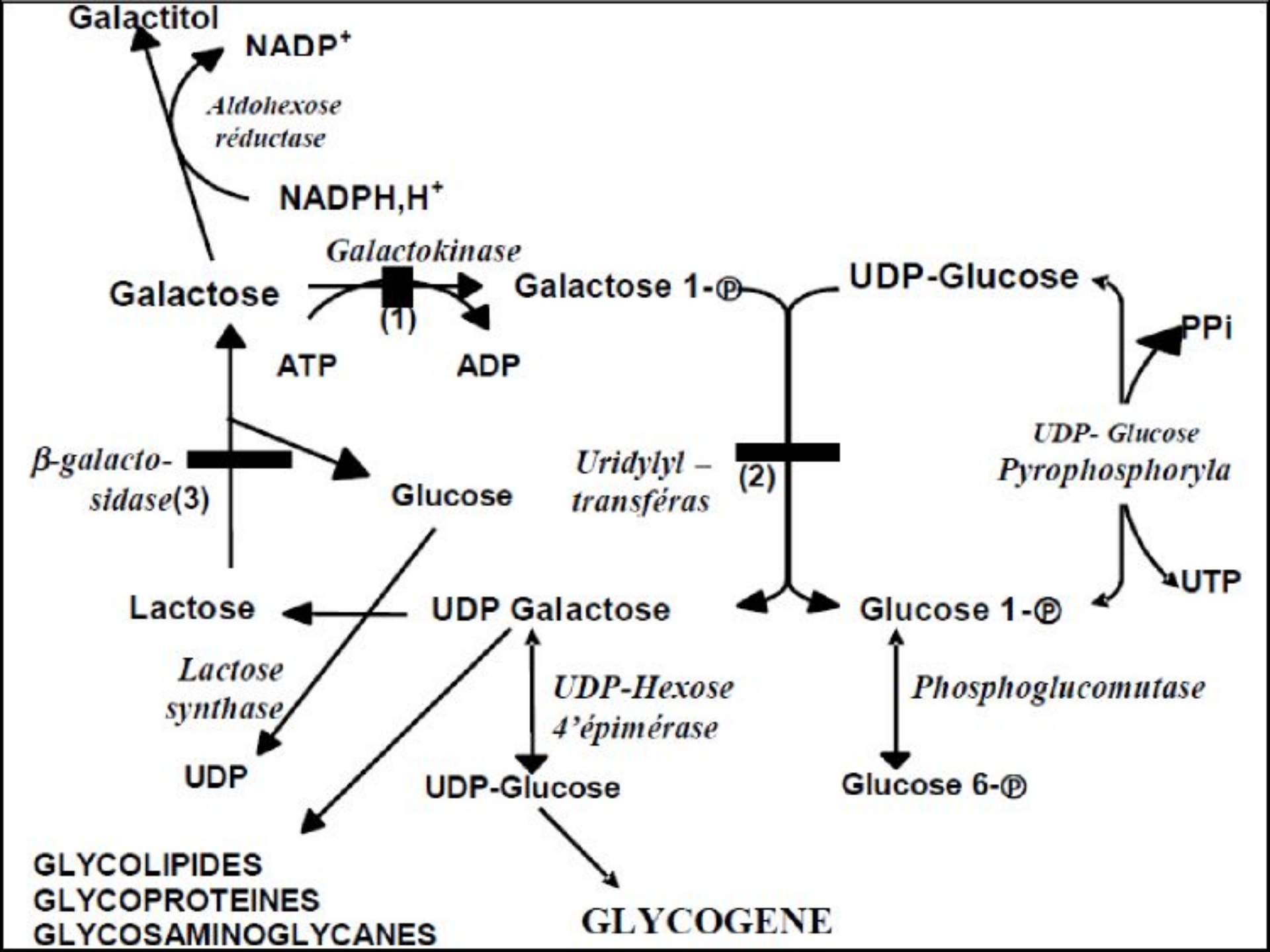
**Maladie héréditaire autosomique récessive rare .**
**C'est une enzymopathie.**

**Le terme de galactosémie désigne deux erreurs innées du métabolisme du galactose.**

**On en reconnaît deux types**.

- **La galactosémie "classique"** est due à **un déficit** en **galactose 1-phosphatase uridyl transférase (GALT), elle est typiquement associée** à **une cataracte**, un **retard mental et une cirrhose**.

- **Le deuxième type**, **déficit en galactokinase, entraîne principalement** une **cataracte**.


Galactitol
NADP+
Aldohexose réductase
NADPH,H+
Galactokinase
Galactose
(1)
Galactose 1-Ⓟ
UDP-Glucose
PPi
ATP
ADP
β-galacto-sidase(3)
Glucose
Uridylyl – transféras
(2)
UDP- Glucose Pyrophosphoryla
UTP
Lactose
UDP Galactose
Glucose 1-Ⓟ
Lactose synthase
UDP-Hexose 4'épimérase
Phosphoglucomutase
UDP
UDP-Glucose
Glucose 6-Ⓟ
GLYCOLIPIDES
GLYCOPROTEINES
GLYCOSAMINOGLYCANES
GLYCOGENE

❖Le galactose peut aussi entrer dans plusieurs voies métaboliques :

✔ Le galactose peut être oxydé de façon limitée par une galactose oxydase aboutissant à la formation **d'acide galactosique**, de **xylulose** et de CO2.

✔ **Dans le cristallin**, le galactose est transformé par l'intermédiaire d'une aldose réductase en galactitol, qui s'accumule dans le cristallin, en conséquence de quoi, il entraîne une hyperhydrataion avec diminution du glutathion lenticulaire qui provoque l'apparition d'une cataracte.

# Signes cliniques:

## Chez le nourrisson:

- L'enfant refuse ses biberons, se met à vomir et perd du poids.
- Un ictère, une hépatomégalie.
- La cataracte n'est habituellement pas présente à la naissance mais se développe petit à petit sur une période de quelques semaines à quelques mois.
- Le retard mental est difficile à détecter et ne devient réellement évident qu'après 6 à 12 mois d'évolution.

- Les **enfants** **présentant une galactosémie classique** **sont sensiblees** **aux affections bactériennes** (principalement du type *Escherichia Coli*), **causes principales de la mortalité**

- Pendant la **période néonatale**. **La seule manifestation clinique évocatrice** **du déficit en galactokinase** est la formation d'une **cataracte.**

## Rôle du biologiste

## 1) Examen à l'occasion du premier diagnostic

- Effectuer une recherche de sucres réducteurs dans les urines par la liqueur de Fehling
- Bandelettes réactives spécifiques du glucose négatives,
- la discordance des résultats atteste de la présence d'un autre sucre réducteur.
- Le contexte clinique oriente vers l'identification du Gal urinaire par chromatographie.

## 2) Exploration biochimique pour confirmer le diagnostic

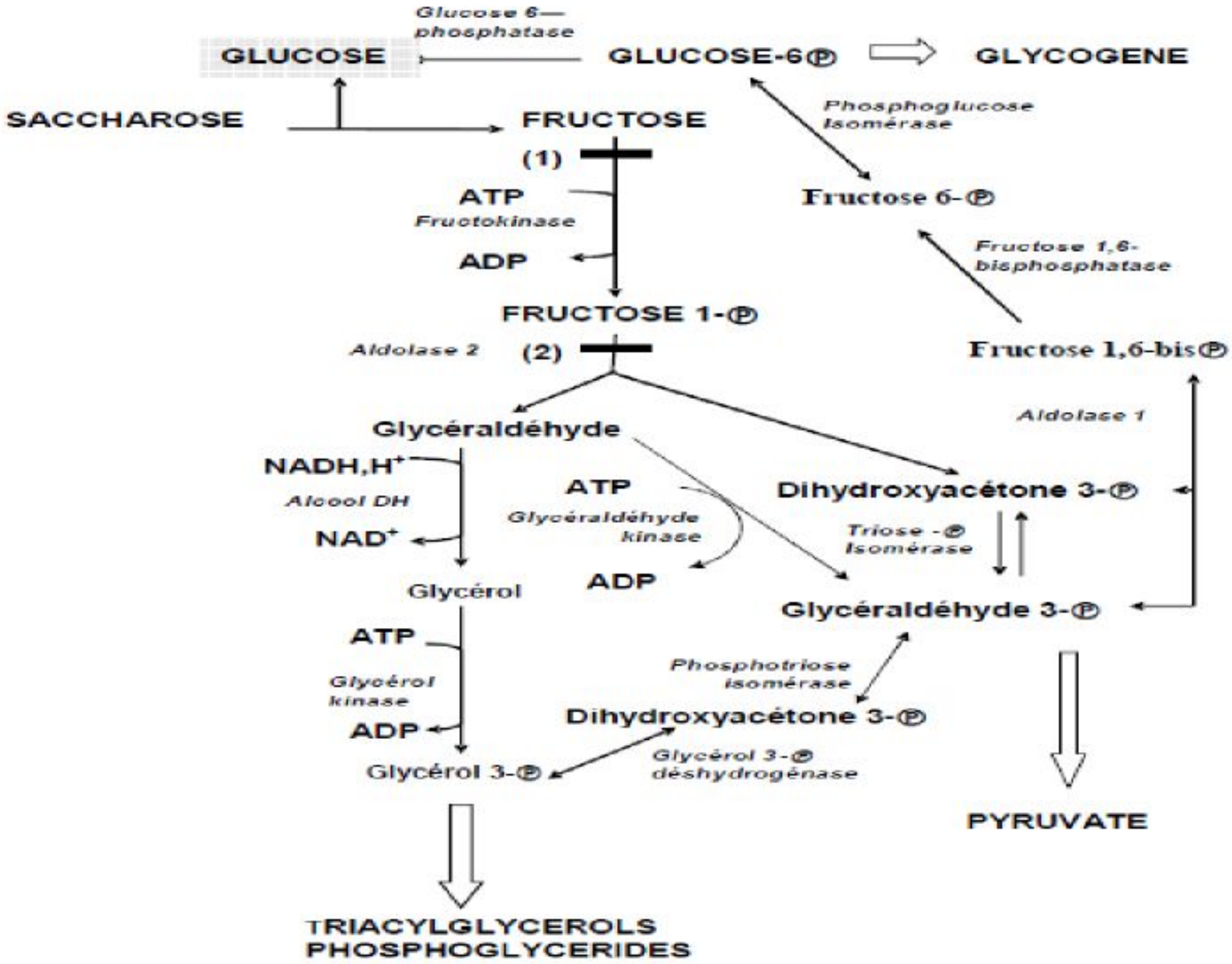
1/ Dosage du **Gal 1-P érythrocytaire** par **la galactokinase**.

2/ Mesure de l'activité GALT.

# INTOLÉRANCE HÉRÉDITAIRE AU FRUCTOSE

**Définition** : cette pathologie est due à un déficit en **fructose 1-P aldolase** 2( gène porté sur le bras long chromosome 9).

**C'est une maladie grave** pouvant être **rapidement mortelle** si **l'apport en fructose est maintenu.**


Glucose 6—
phosphatase
GLUCOSE
GLUCOSE-6Ⓟ
GLYCOGENE
SACCHAROSE
FRUCTOSE
Phosphoglucose
Isomérase
(1)
ATP
Fructokinase
ADP
Fructose 6-Ⓟ
Fructose 1,6-
bisphosphatase
FRUCTOSE 1-Ⓟ
Aldolase 2
(2)
Fructose 1,6-bisⓅ
Aldolase 1
Glycéraldéhyde
NADH,H+
Alcool DH
NAD+
ATP
Glycéraldéhyde
kinase
ADP
Dihydroxyacétone 3-Ⓟ
Triose -Ⓟ
Isomérase
Glycérol
Glycéraldéhyde 3-Ⓟ
ATP
Glycérol
kinase
ADP
Phosphotriose
isomérase
Dihydroxyacétone 3-Ⓟ
Glycérol 3-Ⓟ
Glycérol 3-Ⓟ
déshydrogénase
PYRUVATE
TRIACYLGLYCEROLS
PHOSPHOGLYCERIDES

# *Conséquences métaboliques* :

## 1 – Régime riche en fructose

- Un apport excessif du fructose dans le régime alimentaire peut affecter le fonctionnement du foie.

  La phosphorylation du fructose en fructose 1-P est rapide, tandis que la réaction de clivage du fructose 1-P par l'aldolase 2 est relativement lente.

  - Le fructose 1-P peut ainsi s'accumuler, avec une diminution des niveaux intracellulaires du phosphate inorganique (Pi).

✇ Comme le pool de phosphate est limité, il en résulte une séquestration d'une grande partie du phosphate disponible, une diminution de la production de l'ATP à partir de ADP et de Pi dans le foie.

✇ ADP et AMP non converti en ATP s'accumulent et subissent une dégradation plus profonde avec comme conséquence une hyperuricémie et la goutte

## 2 – Déficiences enzymatiques héréditaires

- L'insuffisance ou le manque de fructokinase provoque une fructosurie, accumulation du fructose dans les urines.

- L'absence de l'aldolase 2, qui clive le fructose 1-P intracellulaire, entraîne son piégeage dans le foie et le dysfonctionnement de ce dernier :
- hypoglycémie sévère, dés que l'enfant est mis sous alimentation sucrée.

La mise en évidence du déficit enzymatique par biopsie hépatique

Le traitement consiste à limiter strictement l'apport du fructose donc du saccharose dans le régime alimentaire.

# *Clinique:*

- ✔ Les nouveaux nés ne présentent aucun trouble à la naissance, après la diversification il apparaît un syndrome aigu quelques dizaines de minutes après ingestion de fructose ; on note des vomissements et une hypoglycémie sévère.
- ✔ Si on élimine le fructose les signes disparaissent rapidement
- ✔ Si au contraire les apports sont poursuivis, il s'installe rapidement une déshydratation et une dénutrition
- ✔ On ne constate jamais de diarrhée et, il ne se développe ni troubles occulaires ni retard mental contrairement à la galactosémie.

# RÔLE DU BIOLOGISTE

1. examen de première intention :

L'hypoglycémie post-prandiale est l'élément clé pour la recherche du fructose.

Recherche de fructose dans les urines par la liqueur de Fehling puis par CCM.

## 2/Exploration biochimique pour confirmer le diagnostic :

### a) *Épreuve de charge au fructose* :

- ✔ 30g de fructose/m2 sous forme de soluté à 20g% on prélève à t 0, 30, 60, 120 et 180 minutes et on dose le glucose et le fructose.
- ✔ La fructosémie chez un sujet normal est de 0,15 à 0,20 g/l à la 60éme minute,
- ✔ la glycémie varie au cours de l'épreuve,
- ✔ la fructosurie et la glucosurie restent négatives.

En cas d'intolérance au fructose, on observe

1/ Une fructosémie élevée, de 0,2 à 1 g/l et persiste plus de 2 heures.

2/ L'hypoglycémie se manifeste à la 30éme minute et atteint un maximum après 1 heure.

b/ Mesure de l'activité de la F 1-P aldolase sur biopsie de foie dont l'activité est extrêment faible.

# Traitement

*Élimination du fructose de l'alimentation à vie.*

# LES GLYCOGENOSES

# GENERALITES

Les glycogénoses sont des maladies génétiques du métabolisme du glycogéne.

Elles résultent d'un déficit ou d'une absence de certaines enzymes intervenant dans les réactions qui transforment les sucres en énergie utilisable par les cellules.

Il existe plusieurs types de glycogénoses, à prédominance musculaire ou hépatique .

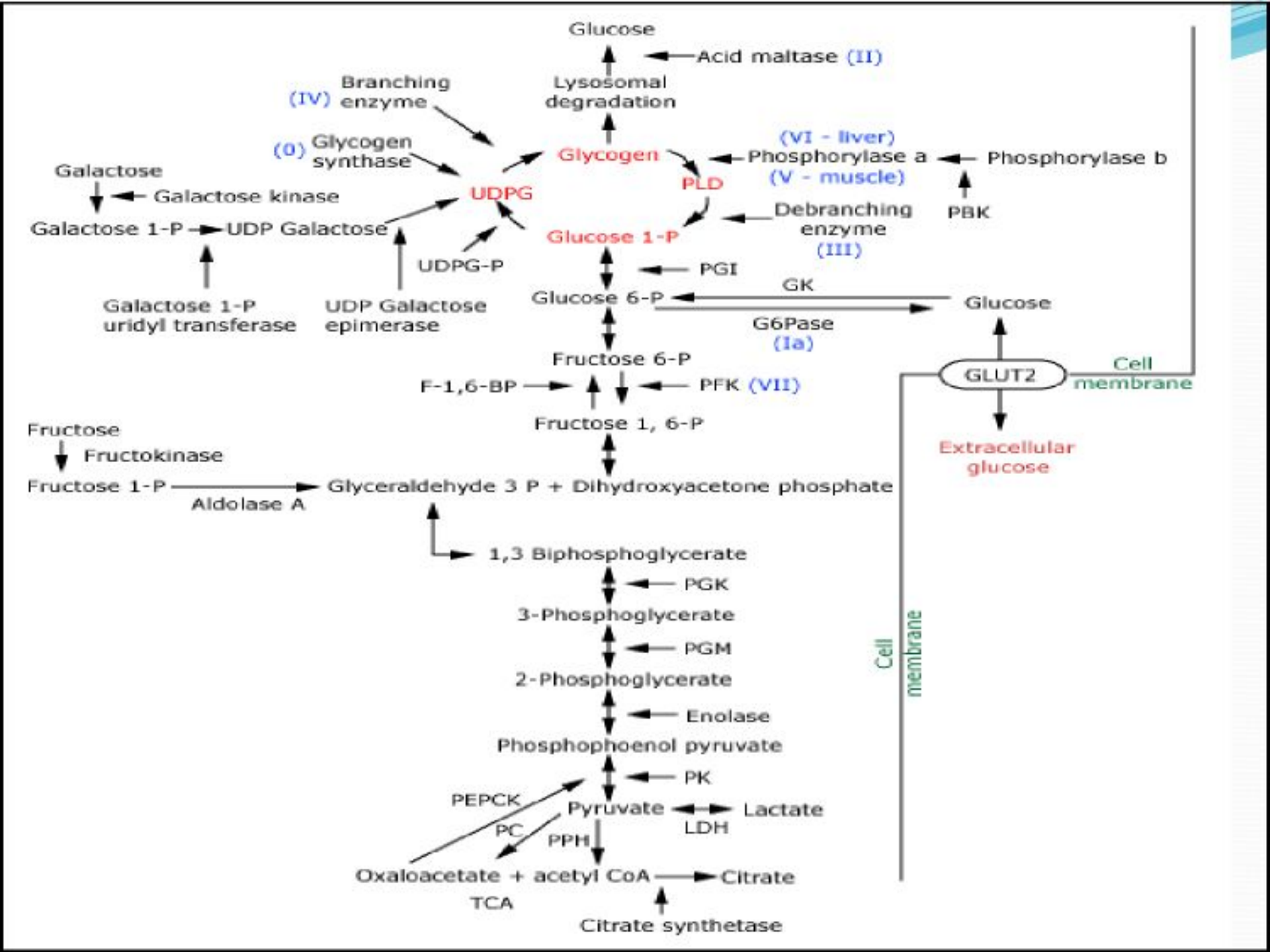
# GENERALITES

- Le Glycogène, est un polymère de glucose qui sert de réserve d'énergie rapidement mobilisable.

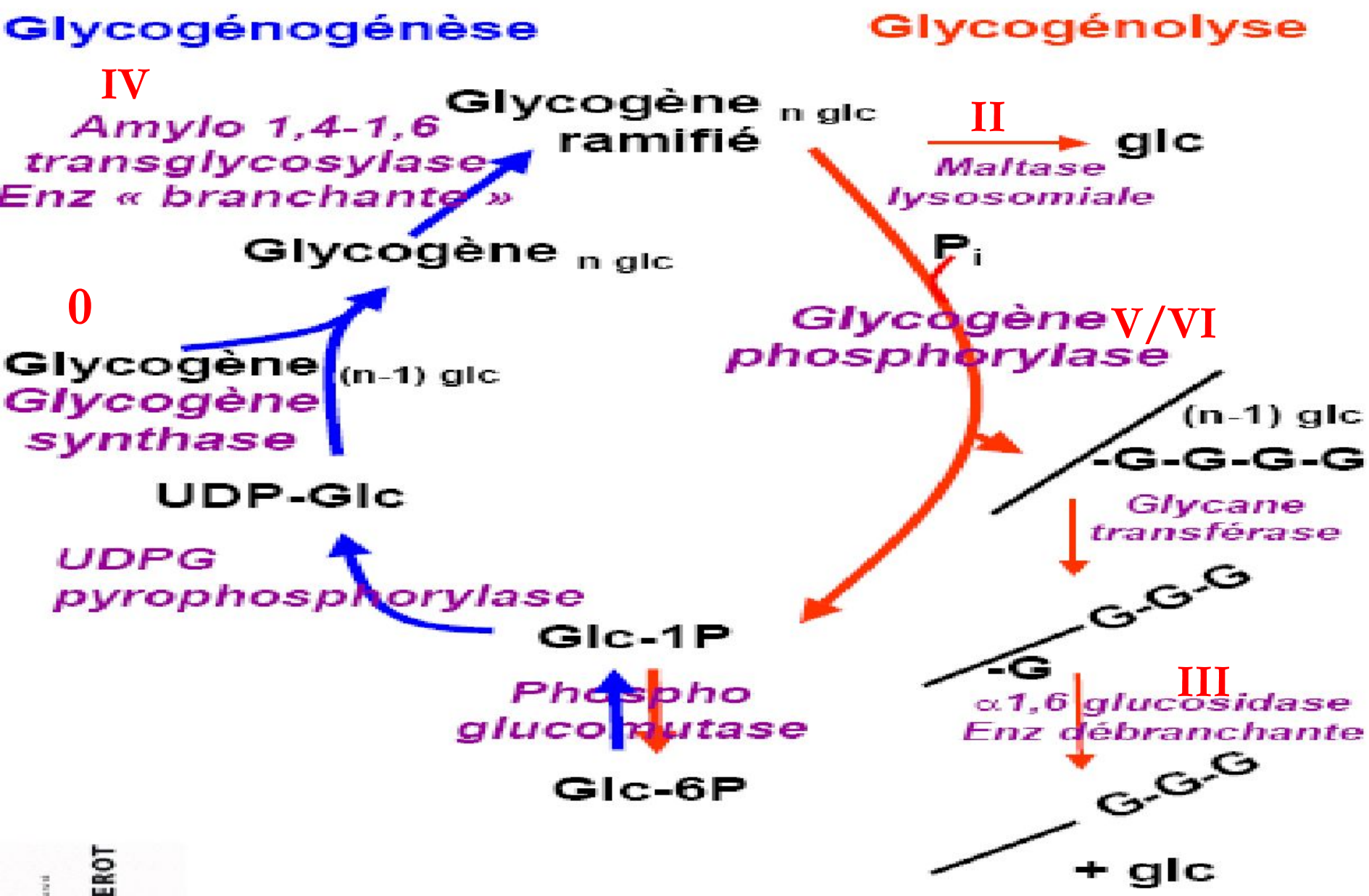
- est constitué de chaînes de résidus glucose reliées par une liaison α -1,4 ; les chaînes sont reliées entre elles par des branchements α-1,6.

- Le glycogène hépatique est utilisé pour maintenir l'homéostasie du glucose sanguin et comme source d'énergie pour la contraction des muscles.

- Le foie stocke du glucose sous forme de glycogène (habituellement jusqu'à environ 5g de glycogène pour 100g de tissu hépatique).


Glucose
Acid maltase (II)
Lysosomal degradation
(IV) Branching enzyme
(0) Glycogen synthase
Glycogen
(VI - liver)
Phosphorylase a
(V - muscle)
Phosphorylase b
PBK
PLD
Galactose
Galactose kinase
UDPG
Galactose 1-P
UDP Galactose
Debranching enzyme (III)
Glucose 1-P
UDPG-P
PGI
Galactose 1-P uridyl transferase
UDP Galactose epimerase
Glucose 6-P
GK
Glucose
G6Pase (Ia)
Fructose 6-P
GLUT2
Cell membrane
F-1,6-BP
PFK (VII)
Fructose 1, 6-P
Extracellular glucose
Fructose
Fructokinase
Fructose 1-P
Aldolase A
Glyceraldehyde 3 P + Dihydroxyacetone phosphate
1,3 Biphosphoglycerate
PGK
3-Phosphoglycerate
PGM
2-Phosphoglycerate
Enolase
Phosphophoenol pyruvate
PK
PEPCK
Pyruvate
Lactate
LDH
PC
PPH
Oxaloacetate + acetyl CoA
Citrate
TCA
Citrate synthetase
Cell membrane

# RAPPEL MÉTABOLIQUE



| type | | Enzyme déficiente | Organe affecté | hypoglycémie | acidose | Autre paramètre |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I | Von Gierke | Glu 6-Pase<br>Glu 6-Pte T | Foie, rein intestin | +++ | + | Hyperuricémie<br>Chol, TG ↑ ↑ |
| II | Pompe | Maltase acide | Foie<br>cœur | _ | _ | _ |
| III | Forbes/ cori | Enzyme Débranchant | Foie<br>Muscle | + | _ | Hyperuricémie<br>Chol, TG ↑ ↑ |
| IV | Andersen | Enzyme branchant | Foie | _ | _ | _ |
| V | McArdle | Phosphorylase musculaire | Muscle | _ | _ | Myoglobinurie après effort |
| VI | Hers | Phosphorylase hépatique | Foie | + | + | + |
| VII | Tarui | PFK | Muscle<br>GR | + | _ | Anémie hémolytioque |
| VIII | Lewis | Glycogène synthétase | Foie rein | ++ | _ | _ |

- **La glycogénose de type IX**

- maladie très rare qui touche environ une vingtaine de personnes.

Elle est due au déficit en phosphoglycérate kinase (PGK)

Elle se transmet sur le mode récessif liée à l'X.

- **La glycogénose de type X**

Maladie très rare : quinzaine rapportés.

Elle est due au déficit en phosphoglycérate mutase

- **La glycogénose de type XI**

est une maladie très rare **:** dizaine de cas.
Elle est due au déficit en lactate déhydrogénase (LDH).

# Glycogénose de type XIV

Une nouvelle glycogénose a pu être identifiée chez un patient Français en 2007.
La biopsie musculaire montre la présence d un déficit de l'enzyme phosphoglucomutase. (chromosome 1)

Merci de votre attention Vos questions seront les bienvenues