

3ème Année de Médecine
2023-2024

Métabolisme des glucides

Biochimie Clinique



Pr S. KENDRI
FACULTÉ DE MÉDECINE UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS (SÉTIF)



TABLE DES MATIERES

Table des matières	1
Introduction.....	3
I. Rôles des glucides.....	3
II. Métabolisme des glucides.....	3
1. Origine	3
1.1. Origine endogène	3
1.2. Origine exogène	3
2. Digestion des glucides alimentaires	3
3. Absorption des monosaccharides	4
3.1. Absorption du glucose et du galactose	4
3.2. Absorption du fructose.....	4
4. Transport sanguin.....	4
5. Pénétration des oses dans les cellules	5
6. Utilisation cellulaire du glucose.....	5
III. Régulation du métabolisme glucidique.....	5
1. Régulation physico-chimique	5
2. Régulation métabolique	5
2.1. foie.....	5
2.2. Tissu adipeux	6
2.3. Muscle	6
2.4. Rein	6
3. Régulation hormonale	6
3.1. L'insuline.....	6
3.2. Le glucagon.....	7
3.3. L'adrénaline	7
3.4. Les glucocorticoïdes (cortisol)	7
3.5. L'hormone de croissance (GH)	7
3.6. Les hormones thyroïdiennes	7
3.7. L'ACTH	7
4. Régulation nerveuse.....	8
4.1. Rôle du système sympathique	8
4.2. Rôle du système parasympathique	8
IV. Exploration du métabolisme glucidique.....	8

1. Exploration statique	8
1.1. Glycémie	8
1.2. Recherche de glycosurie.....	9
1.3. Dosage de l'insuline.....	9
1.4. Dosage du peptide C.....	9
1.5. Cycle glycémique	9
1.6. Glycosurie fractionnée	10
1.7. Epreuve du jeûne.....	10
2. Exploration dynamique	10
2.1. Epreuves d'hyperglycémie provoquées	10
2.2. Epreuve d'hypoglycémie provoquée.....	13
3. Autres dosages complémentaires	14
3.1. Corps cétoniques	14
3.2. Lactate et pyruvate.....	14
4. Examens pour la surveillance du diabète	14
4.1. Les protéines glyquées	14
4.2. Microalbuminurie.....	15
V. Variations pathologiques.....	15
1. Les hyperglycémies.....	15
1.1. Définition du diabète sucré	15
1.2. Critères diagnostiques.....	15
1.3. Classification étiologique du diabète sucré.....	15
2. Les hypoglycémies.....	17
2.1. Hypoglycémie à jeun (organique).....	17
2.2. Hypoglycémie postprandiale (réactionnelle)	18

INTRODUCTION

Les glucides sont un des groupes d'aliments pourvoyeurs pour notre organisme. Le glucose est la source d'énergie principale des cellules humaines. Toutefois, la glycémie doit être maintenue dans des limites strictes. Le maintien de l'homéostasie glucidique est assuré par de nombreux systèmes dont le plus important est le système hormonal. Ainsi, l'étude de cette homéostasie est capitale tant pour la physiopathologie de certaines pathologies que pour le soin.

I. ROLES DES GLUCIDES

- Rôle énergétique majeur : les glucides représentent 50 à 60% de l'apport énergétique quotidien, ce sont la principale source d'énergie pour les tissus glucodépendants;
- Rôle structural : glycosaminoglycanes, glycolipides et glycoprotéines;
- Rôle dans la synthèse des nucléotides : acides nucléiques (ADN, ARN), coenzymes nucléotidiques (NAD, NADP, FAD);
- Rôle dans l'épuration des produits insolubles et toxiques (glucuroconjugaison de bilirubine).

II. METABOLISME DES GLUCIDES

1. ORIGINE

1.1. ORIGINE ENDOGENE

- A partir des glucides : le glycogène est la forme de réserve glucidique, son hydrolyse par **glycogénolyse** se déroule au niveau,
 - ✓ Du foie « réserve publique » permettant la libération du glucose dans la circulation sanguine;
 - ✓ Du muscle « réserve privée » produisant du glucose réservé à une utilisation interne aux myocytes.
- A partir de précurseurs non glucidiques, grâce à la **néoglucogenèse**, qui se déroule au niveau des tissus glucoformateurs (foie 80%, rein 20%).

1.2. ORIGINE EXOGENE

L'apport moyen en glucides alimentaires est de 200 à 300g/j. Ils représentent 50 à 60% de la ration énergétique. Ces glucides sont apportés sous forme :

- Sucres simples (rapides) : monosaccharides (fructose, galactose..) ou disaccharides (lactose...)
- Sucres complexes (lents) : polysaccharides à longues chaînes parfois ramifiées (amidon)
- Fibres alimentaires (cellulose) : non absorbables et non digérés, ayant un rôle régulateur du transit intestinal.

2. DIGESTION DES GLUCIDES ALIMENTAIRES

Les disaccharides et oligosaccharides de l'alimentation et ceux obtenus après action des α amylase salivaire et pancréatique sont hydrolysés au niveau de la bordure en brosse des entérocytes, qui présente de nombreuses enzymes (disaccharidases et oligosaccharidases).

Suite à l'action de ces enzymes, les glucides sont clivés en leurs trois monosaccharides constitutifs : glucose, galactose et fructose. C'est sous cette forme qu'ils pourront être absorbés par l'intestin.

3. ABSORPTION DES MONOSACCHARIDES

3.1. ABSORPTION DU GLUCOSE ET DU GALACTOSE

C'est un processus actif, saturable, consommateur d'énergie (ATP), qui permet le transport concomitant d'une molécule de glucose et de deux ions Na^+ . Le SGLT1 est le transporteur utilisé. La pompe Na^+/K^+ ATPase permet ensuite de maintenir un gradient de Na^+ dans l'entérocyte.

Le glucose quitte l'entérocyte pour passer dans la circulation sanguine (système porte), par un mécanisme de diffusion facilitée, par un transporteur spécifique GLUT2.

3.2. ABSORPTION DU FRUCTOSE

Le GLUT5, par diffusion facilitée, permet l'entrée du fructose dans l'entérocyte. Le passage à la circulation sanguine se fait à travers le GLUT2 situé sur le pôle basolatéral.

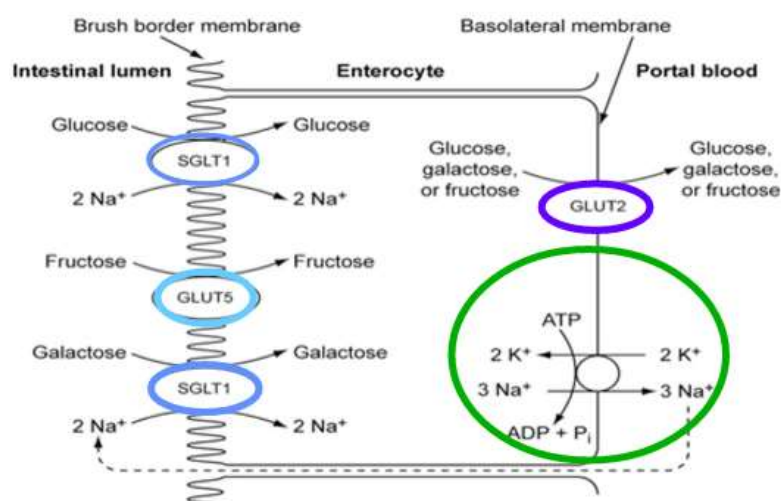


Figure 1 : Absorption intestinale des monosaccharides

4. TRANSPORT SANGUIN

En raison de leur caractère hydrosoluble, les oses parviennent par voie sanguine aux cellules cibles après leur sortie des entérocytes.

La concentration du glucose dans le sang, **glycémie**, est une constante physiologique du milieu intérieur qui doit être maintenue dans les limites de 0,7 à 1,1g/l.

5. PENETRATION DES OSES DANS LES CELLULES

Le mécanisme d'entrée des oses dans les cellules fait intervenir des transporteurs spécifiques de la famille des GLUT (glucose transporter), qui comprend une douzaine d'isoformes dont les plus connus sont les GLUT1 à 4.

Transporteur	Localisation	Affinité au glucose	Ose transporté
GLUT1	GR, ubiquitaire	Forte	Glucose, galactose
GLUT2	Foie, rein, intestin	Faible	Glucose, galactose, fru
GLUT3	Cerveau	Forte	Glucose, galactose
GLUT4	Adipocyte, muscle strié	Forte (glucose)	Insulino-sensible
GLUT5	Intestin	Faible	Fructose

Tableau 1. Propriétés de certains GLUT

6. UTILISATION CELLULAIRE DU GLUCOSE

Une fois dans la cellule, la molécule de glucose va être transformée en glucose-6-phosphate (G6P) sous l'action de l'hexokinase, présente dans tous les tissus à l'exception du foie où la réaction est catalysée par la glucokinase. Le G6P nouvellement formé par ces enzymes est au carrefour des différentes voies métaboliques (glycolyse, glycogénogénèse, néoglucogénèse, glycogénolyse, voie des pentoses phosphates) puisqu'il s'agit du substrat de départ ou d'arrivée de chacune de ces voies.

III. REGULATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

Le glucose est la molécule énergétique la plus utilisée dans des conditions physiologiques du fait de sa disponibilité immédiate. Toutefois, la glycémie doit être maintenue dans des limites strictes afin de ne pas mettre l'intégrité de l'organisme en péril. L'homéostasie glucidique est assurée par un ensemble de mécanismes qui contribuent à cet équilibre.

1. REGULATION PHYSICO-CHIMIQUE

Les réactions de disparition du glucose sont régies par la loi d'action de masse, leur sens est ainsi orienté du corps le plus concentré vers le moins concentré.



2. REGULATION METABOLIQUE

2.1. FOIE

Le foie est un véritable chef d'orchestre de la régulation de la glycémie, il a une action prépondérante par le biais de trois mécanismes :

✓ LA GLYCOGENOGENESE

Le foie, par sa situation dans le système porte, est le premier organe que rencontre le glucose absorbé par l'intestin après digestion alimentaire. Il met en réserve le glucose sous forme de glycogène grâce à son équipement enzymatique.

✓ LA GLYCOGENOLYSE

En cas d'hypoglycémie, le foie par glycogénolyse et sous l'action de la glucose 6 phosphatase est capable de libérer du glucose au profit des autres organes.

✓ LA NEOGLUCOGENESE

L'épuisement des réserves en glycogène amène le foie à synthétiser du glucose à partir de précurseurs non glucidiques (glycérol, acides aminés...)

2.2. TISSU ADIPEUX

La lipogenèse devient l'activité principale du tissu adipeux en cas d'augmentation de la glycémie.

2.3. MUSCLE

Il est capable de mettre le glucose en réserve sous forme de glycogène, cependant la glycogénolyse aboutit au G6P qui sera utilisé par le muscle lui-même à des fins énergétiques.

2.4. REIN

Il absorbe tout le glucose filtré, par le glomérule, au niveau du tubule pour une glycémie < 1,8g/l, seuil rénal de glucose. Au-delà de ce seuil, le glucose est excrété dans les urines (glycosurie).

3. REGULATION HORMONALE

Elle est assurée par deux systèmes antagonistes :

- Le système hypoglycémiant : comporte une seule hormone, l'insuline;
- Le système hyperglycémiant : comporte
 - Hormones à action rapide : glucagon, adrénaline;
 - Hormones à action progressive (+/- lente) : GH, cortisol, ACTH, hormones thyroïdiennes.

3.1. L'INSULINE

C'est la seule hormone hypoglycémiante, de nature polypeptidique composée de deux chaînes A et B reliées par des ponts dissulfures. Elle est synthétisée par les cellules β du pancréas endocrine sous forme de pré-pro-insuline qui se transforme en pro-insuline qui, à son tour, donne par clivage le peptide C et l'insuline bicaténaire. Ainsi, l'insuline et le peptide C contenus dans les mêmes vésicules sont sécrétés de façon équimolaire.

On distingue une sécrétion d'insuline de base et une sécrétion postprandiale. La sécrétion de base n'est guère influencée par des facteurs externes, la sécrétion postprandiale quant à elle est stimulée par :

- L'augmentation de la glycémie;
- L'élévation de la concentration des acides gras, des acides aminés et des corps cétoniques dans le sang;
- Les hormones gastro-intestinales, essentiellement le GIP (Gastric inhibitory peptide);
- Le glucagon.

Cependant, l'inhibition de cette sécrétion est assurée par :

- La somatostatine;
- L'adrénaline;
- La noradrénaline.

✓ ACTIONS DE L'INSULINE

- Elle augmente la capture du glucose et son utilisation par les tissus insulinosensibles (muscles et tissu adipeux);
- Elle diminue la libération du glucose par le foie en :
 - Inhibant la glycogénolyse et la néoglucogenèse
 - Stimulant la glycogénogénèse et la glycolyse.

- Elle stimule la lipogenèse;
- Elle diminue la lipolyse du tissu adipeux et la cétogenèse hépatique;
- Elle favorise la synthèse protéique en stimulant l'entrée des acides aminés dans la cellule hépatique et musculaire;
- L'insuline stimule l'entrée des ions potassium dans la cellule.

3.2. LE GLUCAGON

Hormone peptidique faite d'une seule chaîne de 29 acides aminés, synthétisée par les cellules α du pancréas sous forme d'un précurseur, pré-pro-glucagon, qui par clivage séquentiel donne l'hormone active. Sa sécrétion est stimulée par :

- Une diminution de la glycémie;
- L'activation du système sympathique (adrénaline);
- L'hormone de croissance (GH);
- La diminution de la concentration des acides gras libres.

✓ EFFETS DU GLUCAGON

Ses effets s'opposent à ceux de l'insuline : mobilisation des substrats énergétiques stockés dans le foie et dans le tissu adipeux.

- Hyperglycémiant par stimulation de la glycogénolyse, de la néoglucogenèse hépatique et inhibition de la glycogénogénèse;
- Il favorise la lipolyse, la cétogenèse et la protéolyse.

3.3. L'ADRENALINE

Sécrétée par la médullosurrénale en réponse à un stress :

- Elle active la glycogénolyse musculaire et hépatique ainsi que la néoglucogenèse;
- Stimulation de la lipolyse;
- Inhibition de la sécrétion d'insuline et augmentation de celle du glucagon.

3.4. LES GLUCOCORTICOÏDES (CORTISOL)

- Ils stimulent la néoglucogenèse hépatique;
- Au niveau des tissus périphériques : \downarrow la consommation du glucose et \uparrow le catabolisme protéiques fournissant au foie des acides aminés.

3.5. L'HORMONE DE CROISSANCE (GH)

- Elle stimule la néoglucogenèse et la sécrétion du glucagon;
- Elle entraîne une lipolyse.

3.6. LES HORMONES THYROÏDIENNES

- Elles stimulent la glycogénolyse mais surtout l'absorption intestinale du glucose.

3.7. L'ACTH

- Hyperglycémiant par stimulation de la sécrétion de cortisol mais également par stimulation de la lipolyse périphérique et de la néoglucogenèse.

4. REGULATION NERVEUSE

4.1. ROLE DU SYSTEME SYMPATHIQUE

- Il joue un rôle crucial lorsque la glycémie baisse soudainement
- L'hypoglycémie stimule les récepteurs hormonaux et par un mécanisme réflexe la médullosurrénale libère l'adrénaline qui a tendance à augmenter la sécrétion de glucagon et diminuer celle de l'insuline.

4.2. ROLE DU SYSTEME PARASYMPATHIQUE

- Il participe à la coordination des réponses hyper et hypoglycémiques
- Il intervient à la fois par son effet insulino-sécréteur et à moindre degré par stimulation de la sécrétion de glucagon.

IV. EXPLORATION DU METABOLISME GLUCIDIQUE

La sécrétion d'insuline et la sensibilité à l'insuline interagissent de concert pour maintenir l'homéostasie glycémique. Toute diminution de la sensibilité à l'insuline (obésité, grossesse, corticothérapie...) doit s'accompagner d'une augmentation de l'insulinosécrétion pour éviter la survenue d'une hyperglycémie alors que toute augmentation de la sensibilité à l'insuline (exercice physique, amaigrissement) doit s'accompagner d'une diminution de l'insulinosécrétion pour éviter une hypoglycémie.

Diverses méthodes permettent l'évaluation de l'insulinosécrétion et de la sensibilité à l'insuline, à la fois à l'état basal et lors de différents tests dynamiques

1. EXPLORATION STATIQUE

1.1. GLYCEMIE

1.1.1. CONDITIONS DE PRELEVEMENT

- Jeûne stricte de 10 à 12h;
- Sérum, plasma+++, sang total;
- Dosage dans l'heure qui suit;
- Si dosage déferé, il convient d'éviter la glycolyse en procédant à la séparation du plasma ou sérum dans la demi-heure qui suit, ou en ajoutant un anti-glycolytique (fluorure de Na⁺/oxalate de K⁺).

1.1.2. METHODES DE DOSAGE

Les méthodes enzymatiques, spécifiques du glucose, sont de loin les plus utilisées aussi bien dans le sang que dans les urines et le LCR, contrairement aux méthodes chimiques (furfuraliques) qui dosent le glucose et les autres hexoses.

✓ MÉTHODE À LA GLUCOSE OXYDASE (GOD/POD)



A l'aide d'un spectrophotomètre, on mesure l'intensité de la coloration à 525 nm qui est proportionnelle à la concentration du glucose dans l'échantillon.

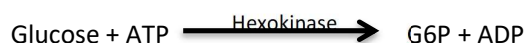
Les bandelettes réactives des lecteurs de glycémie utilisent ce principe de dosage. Leur extrémité imprégnée de réactif reçoit une goutte de sang et la variation de la coloration est appréciée par le lecteur.

✓ **METHODE A LA GLUCOSE DESHYDROGENASE (GDH)**



A 340 nm, on suit la cinétique d'apparition du NADH, H⁺ qui rend compte de la quantité de glucose présente dans l'échantillon.

✓ **METHODE A L'HEXOKINASE**



On suit la cinétique d'apparition du NADPH, H⁺ à 340 nm qui est proportionnelle à la quantité de glucose dans l'échantillon.

1.1.3. VALEURS NORMALES

- La zone de normalité est comprise entre 0,7 et 1,1 g/l (10 à 60 ans)
- Moins de 20% de 1 mois à 4 ans
- Moins de 5 à 10% de 4 à 10 ans
- Plus de 10% après 60 ans.

1.2. RECHERCHE DE GLYCOSURIE

Elle se fait par des bandelettes de papier filtre imprégnées de réactif (GOD/POD). Il suffit de tremper la bandelette dans l'urine en surveillant au bout de quelques secondes l'apparition de la coloration. La comparaison avec une échelle colorimétrique permet un dépistage semi-quantitatif.

Cette méthode peut donner des résultats faussement positifs par des oxydants (eau de javel, dakin), tandis que les réducteurs (acide ascorbique, aspirine) donnent des résultats faussement négatifs.

Le dosage du glucose urinaire se fait sur les urines de 24h de la même manière que pour le glucose sanguin.

1.3. DOSAGE DE L'INSULINE

- Sujet à jeun depuis 12h;
- Prélèvement sans anticoagulant;
- Dosage rapide : demi-vie courte;
- Dosage par méthode radio-immunologique ou immunoenzymatique;

1.4. DOSAGE DU PEPTIDE C

En raison de sa sécrétion équimolaire avec l'insuline, le peptide C dosé par radio-immunologie est représentatif de l'insuline. C'est le meilleur indicateur de l'intégrité fonctionnelle des cellules β du pancréas. Il permet de distinguer l'hyperinsulinisme par tumeur (insulinome) de celui causé par une administration d'insuline inadéquate ou à des fins criminelles.

1.5. CYCLE GLYCEMIQUE

Dosage de la glycémie plusieurs fois dans la journée afin d'en estimer les variations. Il se fait le matin à jeun, en préprandial (midi et soir) et en postprandial (midi et soir). Il est indiqué dans :

- Surveillance du diabète traité;

- Exploration des hypoglycémies.

1.6. GLYCOSURIE FRACTIONNEE

La miction est fractionnée en prélèvement de 2h, sur lequel on détermine la quantité de glucose éliminé. Elle trouve tout son intérêt chez le diabétique.

1.7. EPREUVE DU JEUNE

Elle permet de mettre en évidence :

- Hyperinsulinisme;
- Anomalies de la glycogénolyse;
- Défaillance du système hyperglycémiant.

2. EXPLORATION DYNAMIQUE

2.1. EPREUVES D'HYPERGLYCEMIE PROVOQUEES

Elles nécessitent toutes une préparation préalable du malade :

- Jeûne de 12h (ni café, ni thé);
- Trois jours d'activité et de nutrition non restrictive (régime normoglycémique 250 à 300g/j);
- Absence de pathologie aiguë dans 15 derniers jours;
- Arrêt des traitements interférant avec la glycémie au moins 3 jours (corticoïdes, diurétiques thiazidiques, œstrogènes).

2.1.1. HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE ORALE (HGPO)

✓ PROTOCOLE

- Repos stricte, ne pas fumer ni manger;
- 75g de glucose dilués dans 250-300 ml d'eau tiède à avaler en 5 minutes (enfant: 1,75g/kg)
- Temps des prélèvements (toutes les 30 minutes)
 - T0': 1^{ère} prise à jeun et recueil des urines,
 - T30': 2^{ème} prise sanguine,
 - T60': 3^{ème} prise de sang et recueil des urines,
 - T90': 4^{ème} prise sanguine,
 - T120': 5^{ème} prise sanguine et recueil des urines

✓ RESULTATS

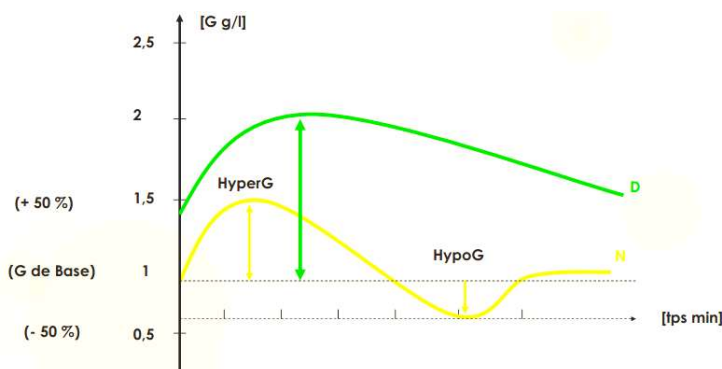


Figure 2. Résultats de l'HGPO

✓ INTERPRETATIONS

	Glycémie à jeun	Glycémie 2h HGPO
Normale	< 1,10 g/l (6 mmol/l)	< 1,40 g/l (7,7 mmol/l)
Diabète	≥ 1,26 g/l (7 mmol/l)	≥ 2g/l (11 mmol/l)
Intolérance au glucose	< 1,26 g/l	1,40 – 2 g/l
Hyperglycémie modérée à jeun	1,10 – 1,26 g/l	<1,40 g/l

✓ DEPISTAGE DU DIABETE GESTATIONNEL

Il ne faut jamais se contenter d'une glycosurie pour dépister un diabète gestationnel.

Il existe 2 types d'épreuves dynamiques :

➤ En un seul temps : HGPO à 75g de glucose (ADA 2004)

Dosage de la glycémie à jeun, 1h et 2h après une charge orale de 75 g de glucose

• **Résultats :**

Glycémie à jeun	Glycémie 1h	Glycémie 2h
> 0,95g/l	> 1,80 g/l	> 1,55 g/l
> 5,3 mmol/l	> 10 mmol/l	> 8,6 mmol/l

La présence de 2 valeurs anormales sur 3 est requise pour le diagnostic de diabète gestationnel.

➤ En deux temps : Test de O'Sullivan suivi si besoin d'une HGPO à 100 g

- **Test de O'Sullivan** : dosage de la glycémie 1h après ingestion de 50 g de glucose par une patiente à jeun ou non.

• **Résultats :**

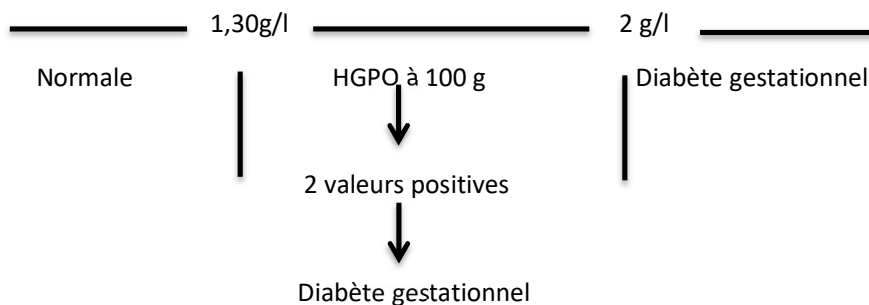
- Glycémie < 1,3 g/l → absence de diabète.
- Glycémie entre 1,3 – 2g/l → faire HGPO à 100g
- Glycémie > 2g/l → diabète gestationnel

Pour une glycémie comprise entre 1,3 et 2 g/l la patiente bénéficiera d'une HGPO à 100 g de glucose.

Résultats de HGPO à 100 g :

A jeun	H1	H2	H3
> 0,95 g/l	> 1,80 g/l	> 1,55 g/l	> 1,40 g/l
>5,3mmol/l	> 10 mmol/l	> 8,6 mmol/l	>7,7mmol/l

Si 2 valeurs sont supérieures aux seuils, le diagnostic de diabète gestationnel est retenu.



2.1.2. GLYCEMIE POSTPRANDIALE

C'est une HGPO simplifiée à deux prélèvements, une glycémie à jeun et une autre 2h après un repas riche en glucides. Chez un sujet normal, la glycémie postprandiale ne doit pas dépasser 1,40g/l.

2.1.3. HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE VEINEUSE

Elle est destinée à supprimer la traversée digestive et l'action stimulante de l'insuline par les cellules pariétales gastriques.

✓ PROTOCOLE

- Glycémie à jeun (T0) puis injection IV de 0,33g/kg de glucose soit 0,66ml/kg de solution glucosée;
- Prélèvement toutes les 10 minutes pendant 90 minutes pour dosage de glycémie;
- Elle trouve son indication lors des troubles de l'absorption intestinale ou gastrique connus.

✓ RESULTATS

- La glycémie ↑ en moins de 5 min, atteint son max à 10 min et rejoint sa valeur de base à la 60^{ème} min en décroissance exponentielle qui permet de calculer $K = 1,74 \times 10^{-2}$

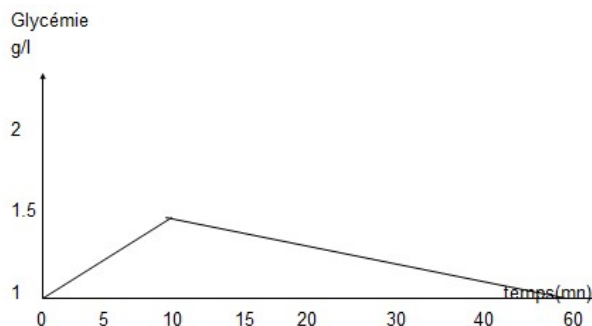


Figure 3. Résultats de l'HGPIV

2.1.4. EPREUVE AU GLUCAGON

Elle permet d'explorer :

- Action glycogénolytique hépatique: capacité de libérer le glucose;
- Réponse des cellules β par la sécrétion d'insuline secondaire à l'hyperglycémie;
- Dosage à jeun de la glycémie, de l'insuline et du peptide C puis à 06 minutes après injection de glucagon, on dose l'insuline et le peptide C.

2.1.5. EPREUVES D'HYPERGLYCEMIE SENSIBILISEE

✓ TEST CORTISONE-GLUCOSE

- Permet le dépistage du diabète latent;
- 50mg d'acétate de cortisone per os, administré 8h et 2h avant HGPO. Toute glycémie dépassant 1,40g/l à la deuxième heure témoigne d'un diabète latent.

✓ TEST INSULINE-GLUCOSE

2.2. EPREUVE D'HYPOGLYCEMIE PROVOQUEE

Elles sont dangereuses et doivent se dérouler en milieu hospitalier sous surveillance stricte.

Elles permettent de:

- Explorer les hypoglycémies;
- Apprécier l'efficacité des systèmes hyperglycémiant;
- Apprécier la sensibilité des tissus à l'action d'une substance hypoglycémiant hormonale ou médicamenteuse (insuline ou tolbutamide).

2.2.1. EPREUVE A L'INSULINE

✓ PROTOCOLE

- Injection IV d'insuline ordinaire (50 ml/m²)

✓ RESULTATS

- Une flèche d'hypoglycémie (<50% de la valeur de base) vers la 30^{ème} minute;
- Retour à la normale vers la 60^{ème} minute.

✓ INTERPRETATION

- Hypersensibilité à l'insuline : hypoglycémie prononcée
 - Diabète type 1;
 - Défaut de sécrétion d'insuline;
 - Absence de réserves glycogéniques suffisantes.
- Hyposensibilité à l'insuline :
 - Diabète type 2;
 - Réponse rapide et excessive du système hyperglycémiant.

2.2.2. EPREUVE AU TOLBUTAMIDE

Le tolbutamide est un sulfamide hypoglycémiant qui stimule la sécrétion d'insuline. Elle explore :

- Les capacités insulino-sécrétoires du pancréas;
- Les capacités d'action de l'insuline au niveau tissulaire.

3. AUTRES DOSAGES COMPLEMENTAIRES

3.1. CORPS CETONIQUES

Les corps cétoniques proviennent du catabolisme lipidique quand les cellules manquent de glucose. Leur dépistage par bandelette réactive dans les urines est positif en cas :

- Diabète sucré décompensé : glycosurie avec cétonurie;
- Jeûne : cétonurie sans glycosurie.

3.2. LACTATE ET PYRUVATE

Leur dosage se fait en cas de coma par acidose lactique.

4. EXAMENS POUR LA SURVEILLANCE DU DIABETE

4.1. LES PROTEINES GLYQUEES

La glycation est la réaction entre un ose et une protéine. C'est une réaction non enzymatique, tardive et covalente qui dépend de la concentration de l'ose (glucose) et de la durée d'exposition des protéines à cet ose.

4.1.1. HEMOGLOBINE GLYQUEE (HbA1c)

L'hémoglobine A (Hb A), majoritaire dans le globule rouge, comporte deux fractions principales :

- L'hémoglobine A0 : fraction majeure, représentée par l'Hb non glyquée,
- L'hémoglobine A1 : fraction glyquée de l'Hb A. Elle est répartie en trois sous fractions qui diffèrent selon la molécule d'ose greffée (HbA1a, HbA1b, HbA1c). L'HbA1c est la fraction de l'HbA1 fixant le glucose.

Ainsi le taux d'HbA1c est fonction de la concentration du glucose sanguin et de la durée de vie de l'Hb qui est de 120 jours (durée de vie du globule rouge). Ce qui fait que le dosage de l'HbA1c reflète l'équilibre glycémique des trois derniers mois précédents le dosage.

Le dosage de l'HbA1c se fait par méthodes chromatographiques, avec comme valeur de référence 4 à 6% de l'Hb totale.

✓ INTERET DU DOSAGE

- Indexe rétrospectif et cumulatif de l'équilibre glycémique : le dosage de l'HbA1c est le moyen le plus simple et le plus fiable d'obtenir un reflet de la glycémie moyenne ;
- Biomarqueur important dans le diagnostic du diabète ;
- Paramètre de référence dans la surveillance de l'équilibre glycémique : elle permet une évaluation de l'efficacité thérapeutique et de fixer des objectifs thérapeutiques :
 - Diabète très équilibré : $\text{HbA1c} < 6,5\%$
 - Diabète à surveiller $6,6\% \leq \text{HbA1c} \leq 8\%$
 - Diabète déséquilibré : $\text{HbA1c} > 8\%$
- Rôle essentiel dans la prévention des complications dégénératives :
 - Une diminution de HbA1c de 1% réduirait de 30 à 35% les complications microvasculaires et de 14% les complications macrovasculaires.

4.1.2. FRUCTOSAMINES

C'est l'ensemble des protéines plasmatiques glyquées. Toutes les protéines plasmatiques subissent des réactions de glycation mais en raison de son abondance ; l'albumine, sous forme glyquée,

représente à elle seule 80% des fructosamines plasmatiques. En tenant compte de la durée de vie de l'albumine qui est de 20 jours, le dosage des fructosamines reflète le niveau moyen de la glycémie des 2-3 dernières semaines.

✓ INTERET DU DOSAGE

- Marqueur de l'équilibre glycémique à court terme;
- Diabète de type 1 récent pour lequel il est important de déterminer la dose efficace d'insuline;
- Diabète de type 1 mal contrôlé, pour lequel il est important d'adapter la dose d'insuline;
- Surveillance du diabète gestationnel;
- Situations pouvant fausser le dosage de l'HbA1c : hémoglobinopathies, anémie hémolytique et transfusion sanguine récente... (pathologies modifiant la durée de vie des globules rouges ou altérant la qualité ou la quantité de l'Hb).

4.2. MICROALBUMINURIE

Elle est définie par une excrétion urinaire d'albumine située dans l'intervalle 30–300mg/24h (20-200 mg/l). C'est une augmentation supra-physiologique de l'excrétion urinaire d'albumine et non une albumine de nature particulière. C'est un marqueur d'atteinte rénale chez le diabétique.

V. VARIATIONS PATHOLOGIQUES

1. LES HYPERGLYCEMIES

1.1. DEFINITION DU DIABETE SUCRE

C'est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de la sécrétion de l'insuline ou de l'action de l'insuline ou de ces deux anomalies associées.

1.2. CRITERES DIAGNOSTIQUES

Ils définissent d'une part le diabète sucré et d'autre part les anomalies modérées de la tolérance glucidique (intolérance au glucose et hyperglycémie modérée à jeun).

1.2.1. DIABETE SUCRE

- Glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/l (7 mmol/l) vérifiée à deux reprises;
- **Ou** glycémie ≥ 2 g/l (11 mmol/l) quel que soit le moment de la journée avec des symptômes (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué, somnolence voire coma);
- **Ou** glycémie ≥ 2 g/l deux heures (2h) après charge en glucose (HGPO 75g) ;
- **Ou** une HbA1c $> 6,5\%$.

1.2.2. TROUBLES MINEURS DE LA GLYCOREGULATION

- **Hyperglycémie modérée à jeun** : $1,10 \text{ g} \leq \text{glycémie à jeun} < 1,26 \text{ g/l}$;
- **Intolérance au glucose** : $1,40 \leq \text{glycémie HGPO 2 heures} < 2 \text{ g/l}$;

Ces troubles de la glycorégulation correspondent à un état de **prédiabète** : $6,0\% \leq \text{HbA1c} \leq 6,4\%$

1.3. CLASSIFICATION ETIOLOGIQUE DU DIABETE SUCRE

1.3.1. DIABETE DE TYPE 1 (DID)

Il correspond à la destruction des cellules β aboutissant à une carence absolue en insuline. Il est divisé en 2 sous types :

✓ **DIABETE DE TYPE 1 AUTO-IMMUN**

Pour la constitution d'un diabète de type 1, il faut :

- Une prédisposition immunogénétique (HLA DR3 et DR4)
- Un facteur déclenchant (facteur environnemental)

Le trouble auto-immun débute des années avant que le diabète ne soit manifeste, durant cette période on note la présence d'auto-anticorps (anti-cellules d'îlots, anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD), anti-tyrosine phosphatase). Lorsque l'atteinte touche 80% des cellules β , l'hyperglycémie est cliniquement manifeste. Ce type de diabète survient généralement chez le sujet jeune (enfant, adolescent).

✓ **DIABETE DE TYPE 1 IDIOPATHIQUE**

C'est un diabète rare qui s'observe chez des sujets d'origine africaine ou asiatique.

1.3.2. DIABETE DE TYPE 2 (DNID)

C'est une maladie hétérogène qui touche 85 à 90% des patients diabétiques. Il associe :

- une insulino-résistance dominante avec insulino-pénie relative,
- ou une diminution prédominante de l'insulino-sécrétion associée ou non à une insulino-résistance.

Certains facteurs favorisent l'apparition du diabète à savoir :

- obésité et graisse abdominale (insulino-résistance),
- prédisposition familiale,
- âge, sédentarité, diabète gestationnel, hypertension artérielle et dyslipidémies.

1.3.3. DIABETE GESTATIONNEL

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quel que soit le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum, selon la définition de l'OMS.

Le profil glycémique de la femme enceinte varie en fonction de l'âge gestationnel. La première moitié de la grossesse se caractérise par une insulino-sensibilité augmentée avec tendance aux hypoglycémies surtout la nuit et au réveil. Durant la deuxième moitié, il existe une insulino-résistance hormonale marquée par un hyperinsulinisme réactionnel qui permet le maintien de l'euglycémie.

Pendant la grossesse, il existe une diminution du seuil rénal du glucose, ce qui fait que la présence d'une glycosurie n'a pas de valeur pathologique obligatoire.

i. Nouvelles recommandations pour le dépistage du DG (CNGOF+SFD 2010)

Le collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) et la société francophone du diabète (SFD) recommandent le dépistage du diabète gestationnel chez des femmes présentant les facteurs de risque suivants:

- Age de la mère > 35ans ;
- Surcharge pondérale ou obésité (indice de masse corporelle >25 kg/m²) ;
- Antécédents familiaux de diabète de type 2 au premier degré ;
- Antécédents personnels de glycémie pathologique ;
- Antécédents personnels de diabète gestationnel, de macrosomie fœtale ou de malformation lors d'une précédente grossesse.

Dans ce que là, il s'agit d'un dépistage ciblé.

➤ **Lors de la première consultation prénatale (au 1er trimestre) chez une patiente à risque :**

Le dépistage doit comprendre une glycémie veineuse à jeun :

- Si celle-ci est ≥ 0.92 g /L (5.1mmol/L) on porte le diagnostic de diabète gestationnel,
 - Si elle est ≥ 1.26 g/L (7mmol/L) on diagnostique un diabète de type 2 préexistant.
- **Au 2ème trimestre, entre 24 et 28 SA, chez une patiente à risque en l'absence de glycémie à jeun faite en début de grossesse ou si cette glycémie était normale :**

Il est recommandé de réaliser une HGPO avec 75 g de glucose à jeun avec prélèvement de la glycémie à : H0, H1 et H2. La patiente est diagnostiquée comme ayant un diabète gestationnel si au moins une de ces valeurs est supérieure ou égale aux limites. Les résultats sont considérés comme pathologiques si:

- À H0, le résultat est ≥ 0.92 g/l (5.1mmol/L)
- À H1, le résultat est ≥ 1.80 g/l (10.0 mmol/L)
- À H2, le résultat est ≥ 1.53 g/l (8.5 mol/L)

En cas de normalité du dépistage entre 24 et 28 SA, il n'y a pas d'argument pour répéter ultérieurement le dépistage à titre systématique.

➤ **Au 3ème trimestre, chez les femmes à risque et qui n'ont pas eu de dépistage pendant la grossesse :**

Le dépistage peut être fait au 3e trimestre, au minimum par une glycémie à jeun.

➤ **Dépistage en post-partum :**

Les femmes présentant un diabète gestationnel sont à risque élevé de présenter un diabète type 2 dans le futur. Il est donc recommandé de le dépister en post-partum. Il est nécessaire de vérifier trois mois après l'accouchement la glycorégulation avec glycémie à jeun, HGPO à 75 g de glucose, voire une HbA_{1c}.

2. LES HYPOGLYCEMIES

Ce sont des états pathologiques avec des manifestations cliniques liées à l'abaissement de la glycémie veineuse en dessous de 0,5g/l chez le sujet non diabétique et en dessous de 0,6 g/l chez le diabétique. Les signes cliniques sont variables et non spécifiques. Ils relèvent de deux mécanismes distincts:

- Signes liés à une réponse adrénérergique de contre régulation : sueurs, tremblements, tachycardie, sensation de faim impérieuse, pâleur, poussée tensionnelle ;
- Signes de souffrance cellulaire (neuroglycopénie) : céphalées, troubles visuels, troubles de la vigilance, troubles du comportement (agitation, agressivité ...). A l'extrême, il peut s'agir de convulsions, perte de connaissance, coma.

2.1. HYPOGLYCEMIE A JEUN (ORGANIQUE)

- Médicaments (insuline, quinine, quinolones, β bloquants...), alcool et toxiques ;
- Insuffisance hépatique sévère et anomalies congénitales ou acquises de la néoglucogénèse (insuffisance rénale, malnutrition sévère...);

- Déficit des hormones de contre régulation (insuffisance surrénalienne, insuffisance hypophysaire, déficit en GH) ;
- Hypoglycémie tumorale :
 - Sécrétion d'insuline (insulinome) ;
 - Sécrétion du facteur apparenté à l'insuline, l'IGF2.

2.2. HYPOGLYCEMIE POSTPRANDIALE (REACTIONNELLE)

Ces hypoglycémies fonctionnelles surviennent en postprandial, de façon réactionnelle à une prise alimentaire riche en sucre, sans manifestation de neuroglucopénie.

- Hyperinsulinisme alimentaire :
 - Prise de trop grandes quantités de sucre ;
 - Vidange rapide des aliments dans le grêle (gastrectomie).