

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*).

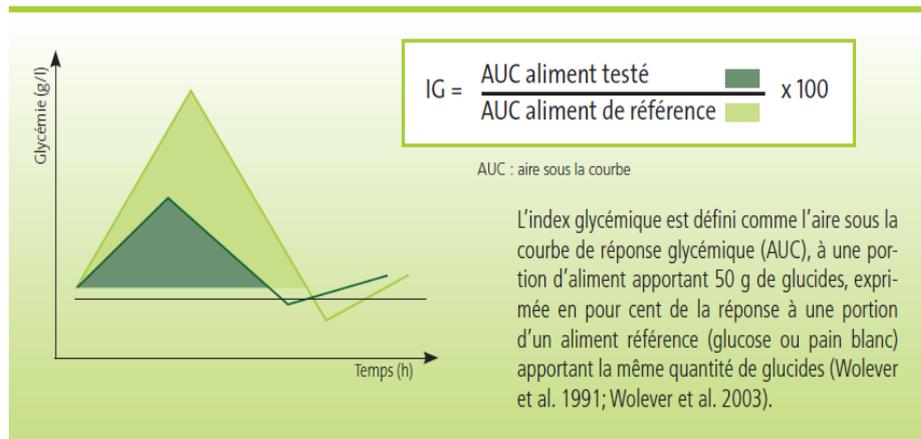
II. GENERALITES

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 ou 17 K/ joules.

➤ 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 de la qualité de l'aliment pas sur la quantité.
- **L'index glycémique** d'un aliment est calculé en mesurant l'effet sur la glycémie de 50g de glucides contenus dans un aliment par rapport à l'ingestion de 50g de glucose.



- 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 par exemple

➤ La charge glycémique :

- Pour connaître les effets d'un aliment glucidique sur l'organisme, vous devez connaître à la fois son index glycémique (**IG**) et la **quantité** que vous en avez avalée.
- Pour prendre en compte ce paramètre, le professeur Walter Willett de l'université de Harvard a proposé en 1997 le concept de charge glycémique (CG).
- La charge glycémique s'obtient en multipliant l'IG d'un aliment par la quantité de glucides d'une portion de cet aliment, puis en divisant par 100.

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 0,70g/l il y a **hypoglycémie**, et au-dessus de 1,10 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 physico-chimique :

Les réactions entraînant la disparition et l'apparition du glucose sont régies par la loi d'action de masse; elles sont ainsi déviées du composé le plus concentré vers le moins concentré.



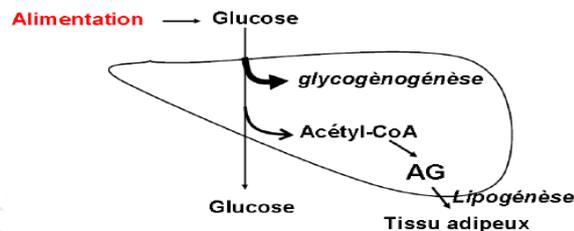
2. La régulation métabolique :

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

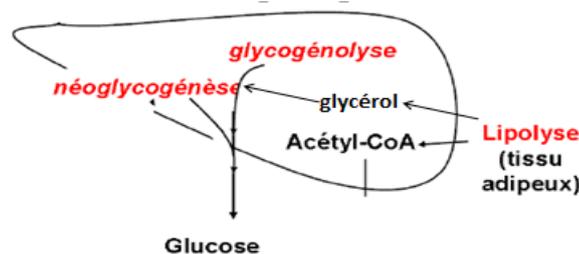
Cette régulation s'effectue grâce à des effecteurs allostériques qui activent ou inhibent les enzymes clés des voies métaboliques.

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

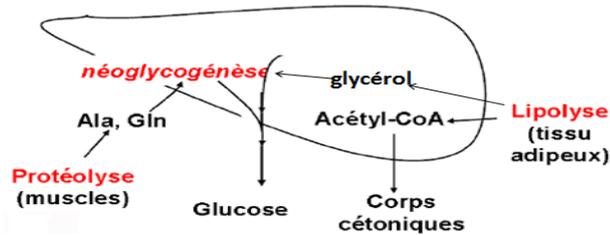
- **Période post-absorptive:** commence quelques heures après la consommation d'un repas lorsque le contenu intestinal a été absorbé => Mise en marche des anabolismes: **lipogénèse + glycogénogénèse**



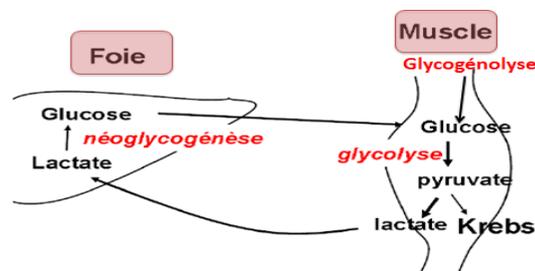
- **Jeune physiologique:** moins de 12h
 - **Glycogénolyse hépatique/musculaire** (muscle squelettique et myocarde)
 - **Néogluconèse hépatique**
 - **Lipolyse** => précurseurs de la néogluconèse



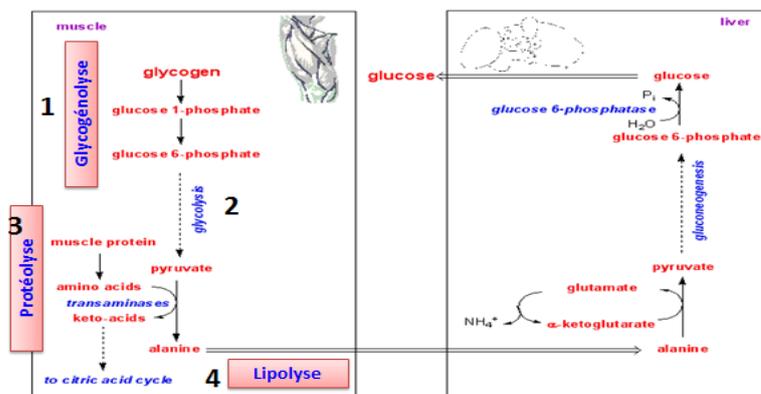
- **Jeune court:** moins d'une semaine
 - Épuisement du glycogène hépatique et musculaire (réserves de 18h – 24h)
 - Lipolyse ++
 - Protéolyse musculaire
 - Cétogenèse: cerveau, muscles ----> économiser les protéines musculaires



- **Jeune prolongé:** au-delà d'une semaine
 - Lipolyse ++++
 - Cétogenèse hépatique se poursuit
 - Protéolyse musculaire diminue
 - Néoglucogénèse hépatique diminue
 - Néoglucogénèse rénale augmente
- **Activité physique de forte intensité et de courte durée (anaérobiose)=>Cycle de CORI**



- **Activité physique d'intensité moyenne et de longue durée (aérobiose)=>Cycle de FELIG**



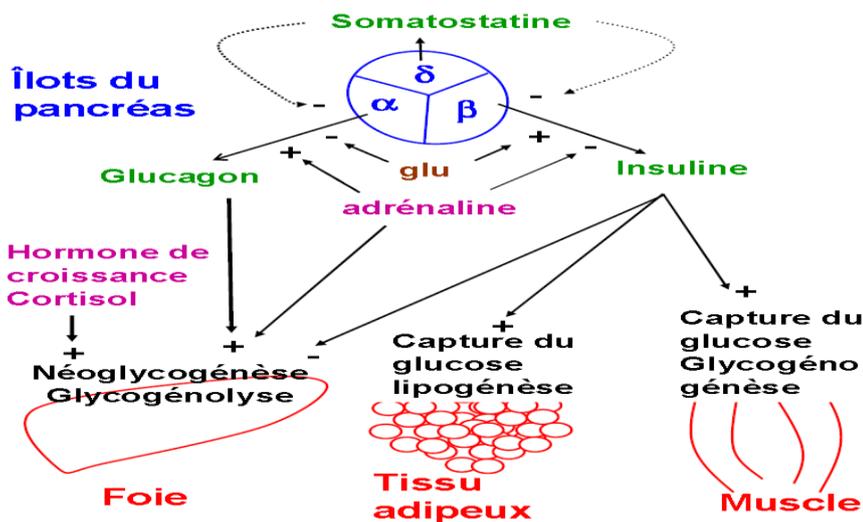
3. La régulation nerveuse :

- **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**.

4. 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



	GH	CORTISOL	H. Thyroïdiennes
Absorption intestinale du glucose			+
Néoglucogénèse	+	+	+
Glycogénolyse	+	+	+
Lipolyse	+		
Synthèse protéique	+		
Protéolyse		+	

V. LES MOYENS D'EXPLORATION BIOCHIMIQUES

I.1. Les tests statiques

1- Les tests à visée diagnostic

A. La glycémie à jeun :

➤ Conditions de prélèvement :

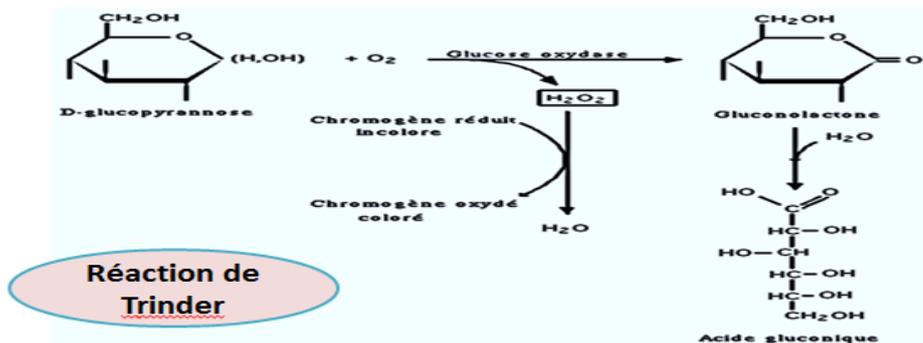
- Sujet à jeun depuis 08h-10h (Examen d'urgence)
- Sang sur tube hépariné (plasma) ou tube sec (sérum) Temps d'attente avant le dosage : 1h (cas contraire → fluorure de Na⁺ ou monoiodoacétate de Na⁺) => antiglycolytique
- Sang total veineux ou capillaire (glycémie au doigt)

➤ Méthodes de dosage: enzymatiques

- Glucose oxydase /peroxydase => En point final
- Hexokinase
- Glucose désyhydrogénase

Cinétiques

Glycémie à jeun: méthode GOX/POX



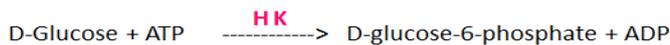
Plusieurs types de chromogènes peuvent être utilisés:
- Phénol+4aminophénazone ---> Quinone imine rouge

L'intensité de coloration du chromogène mesurée à 505 nm à la fin de la réaction est proportionnelle à la concentration du glucose dans l'échantillon : **méthode enzymatique colorimétrique en point final**

C'est une méthode automatisable, rapide et stable

L'inconvénient : l'interférence des oxydants et des réducteurs

Glycémie à jeun: méthode HK, méthode de référence



Sensible,
spécifique,
automatisable

- La concentration de NADPH, H⁺ formé est directement proportionnelle à la concentration de glucose.
 - On suit l'augmentation de l'absorbance à 340 nm (UV)
- = > **méthode enzymatique cinétique**

➤ **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
- **Seuil bas** : grossesse, sujet âgé et diabète rénal
- **Seuil élevé** : insuffisance rénale

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 sandwich
- **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 sandwich
- **Valeur normale**: Sérum : 1-2 ng/ml

Dosage urinaire 10 – 60 nmol/24 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.

I.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

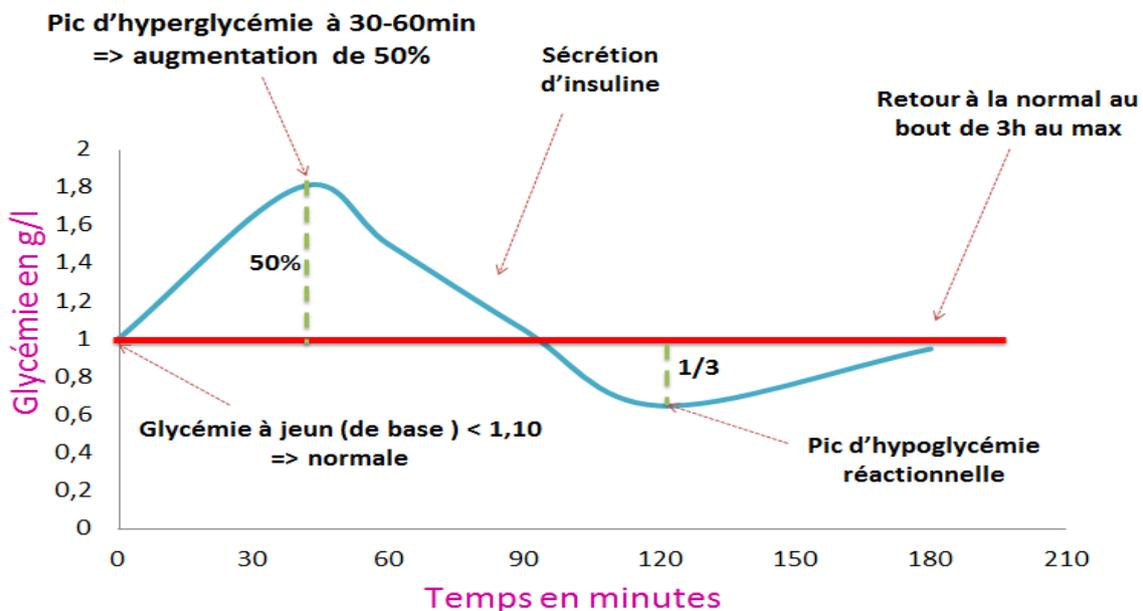
A. **Hyperglycémie provoquée par voie orale: HGPO**

- 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 de 75g de glucose chez l'adulte dissoutes dans 250 ml d'eau par voie orale en 5' soit (45g/m²) (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.

- **Critères d'interprétation :**

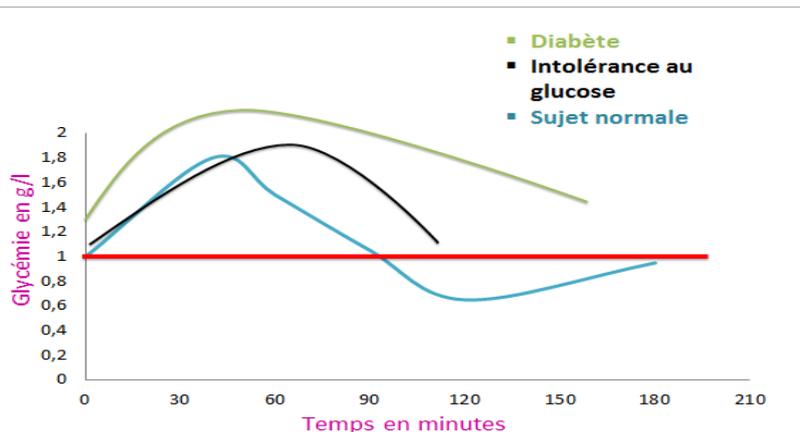
Critères	Valeur	Temps
Valeur de base	<1,10 g/l normale	Temps 0
Pic d'hyperglycémie	Augmentation de la glycémie jusqu'à 50% au max	30-60 min
Pic d'hypoglycémie	Diminution de la glycémie - 30%	120-150min (dure 20-40 min)
Retour à la valeur normale		180min

Glycosurie=0



• **Résultats anormaux :**

- **Tolérance au glucose est diminuée** => Courbe anormalement élevée (glycémie de base et le pic d'hyperglycémie sont augmentés):
diabète, pré-diabète, obésité, les affections hépatiques et les pancréatites, gastrectomie et les affections endocriniennes (acromégalie, syndrome de cushing, hyperthyroïdie...)
- **Tolérance au glucose élevée** => Courbe aplatie (glycémie de base diminuée et sans variations au cours de l'épreuve): malabsorption du glucose (déficit total en SGLT1)
=> **Peu ou pas de variations de glycémie**: affections digestives (malabsorption), les affections endocrinienne (insuffisance cortico-surrénalienne, hypophysaires...), les insulinomes....



- 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 < 1,10 g/l	< 7,8 mmol/l < 1,40 g/l
Intolérance au glucose	6,1 – 7 mmol/l 1,10-1,26 g/l	7,8- 11,1 mmol/l 1,40-2,00 g/l
Diabète sucré	≥ 7 mmol/l ≥ 1,26 g/l	≥ 11,1 mmol/l ≥ 2,00 g/l

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

B. 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

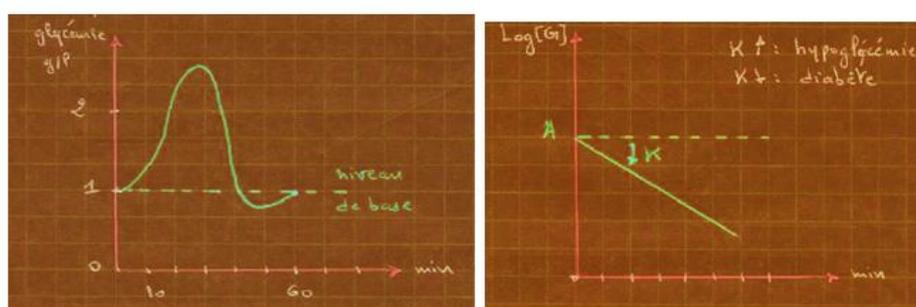
Tableau : Seuils glycémiques proposés par l'IADPSG pour le diagnostic du diabète gestationnel lors d'une HGPO à 75 grammes.

Seuils glycémiques avant et après charge orale de 75 g de glucose		
Glycémie à jeun	$\geq 0,92 \text{ g/l}$	$\geq 5,1 \text{ mmol/l}$
et/ou glycémie à 1 heure	$\geq 1,80 \text{ g/l}$	$\geq 10,0 \text{ mmol/l}$
et/ou glycémie à 2 heures	$\geq 1,53 \text{ g/l}$	$\geq 8,5 \text{ mmol/l}$

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



Résultat normal: glycémie s'élève en 5min et retourne à la normale au bout de 60min en décroissance exponentielle qui permet de calculer le coefficient d'assimilation du glucose $K > 1$

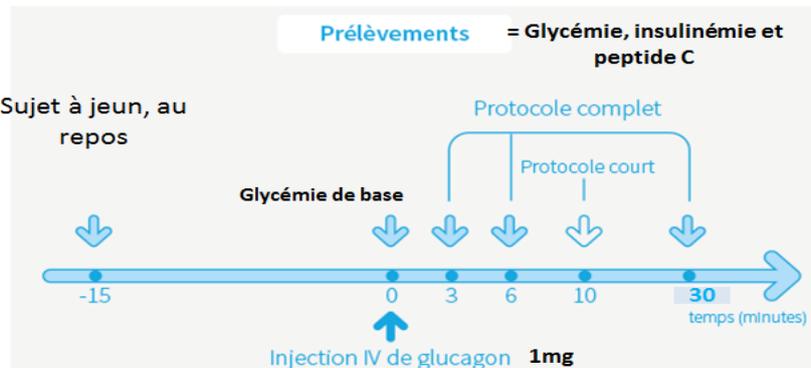
- $K = 1,7$ sujet normal
- $K = 3$ nouveau né
- $K = 0,6$ diabétique
- $K +++++$ élevé hyperinsulinisme

Activator Win

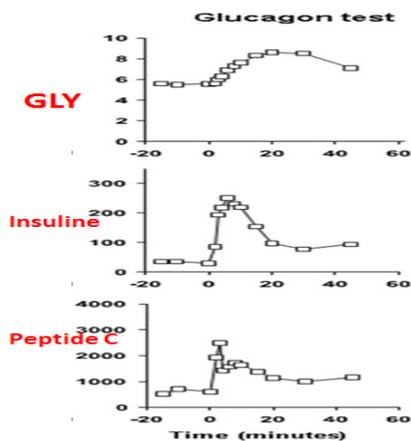
D. Test au glucagon

- **Explore:**

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



Les résultats :



➤ La glycémie s'élève en 15 à 30 min, dépassant la valeur basale de plus de 40%.

➤ Les pics d'insulinémie et de peptide C sont précoces :
- 3 à 5 min pour l'insuline
- 6 min pour le peptide C,

Activar Win

- **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 hyperglycémiantes
 - Explorer les hypoglycémies

A. Epreuve de jeune :

- **Explore:** les hyperinsulinismes (insulinome) et les défauts de glycogénolyse
- **Protocole:**
 - Patient à jeun depuis la veille au soir (absence de dîner)=> glycémie après 12h de jeune
 - Prévoir une surveillance médicale car risque de malaise et d'hypoglycémie
 - Le test dure 72 heures
- **Les résultats :**
 - Si la glycémie < 0,60 g/l + les symptômes=> hypoglycémie
 - Si la glycémie > 0,60 g/l on poursuit le test
 - Le test doit être interrompu si glycémie <0,40g/l (glycogénoses, insulinome, défaillance des systèmes hyperglycémiantes)

B. 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 min- 90 min
- **Résultats anormaux :**
 - **Hypersensibilité à l'insuline: hypoglycémie importante > 50% retour à la normale retardé**
 - Glycogénoses
 - Affections endocriniennes (hyposécrétion des hormones hyperglycémiantes)
 - **Hypo-sensibilité à l'insuline =insulino-résistance: Hypoglycémie modérée:**
 - Diabète type 2
 - Déficit en récepteurs d'insuline
 - Hypersécrétion des hormones hyperglycémiantes

C. 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

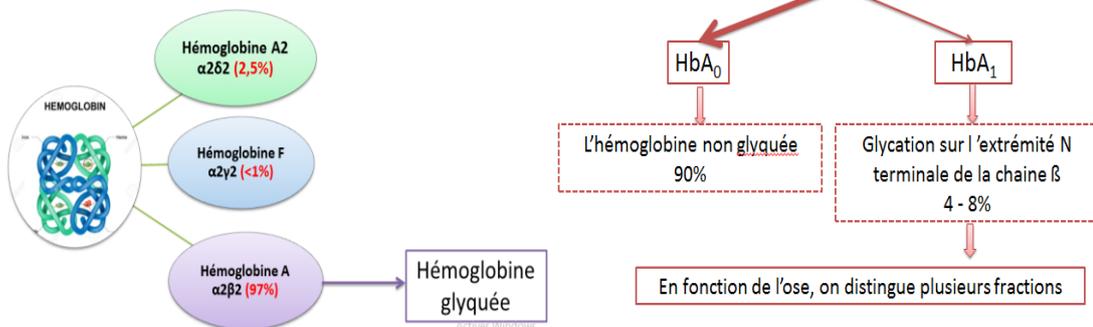
▪ **Pancréas peu ou pas fonctionnel :**

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

I. 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 chaîne 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 les protéines plasmatiques -> Fructosamines
- Elle touche l'hémoglobine -> Hémoglobine glyquée

1. L'hémoglobine glyquée :



Les différentes fractions de l'hémoglobine glyquée HbA₁ sont :

Nomenclature de la fraction	Le pourcentage	Structure
HbA _{1a1}	0,2%	Fixation du fructose 1-6 biphosphate sur une valine située sur l'extrémité N terminale de la chaîne β
HbA _{1a2}	0,2%	Fixation glucose 6 phosphate du sur une valine située sur l'extrémité N terminale de la chaîne β
HbA _{1b}	0,5%	Fixation du pyruvate sur une valine située sur l'extrémité N terminale de la chaîne β
HbA _{1c}	4%	Fixation du glucose sur une valine située sur l'extrémité N terminale de la chaîne β
Hb glyquée diverses	1 - 1,5%	Hb glyquée sur différentes acides aminés de la chaîne α et β

L'HbA_{1c}, correspond à la forme stable dont le taux a pu être corrélé avec l'apparition des complications à long terme du diabète qui reflète **l'équilibre glycémique des 6-8 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'HbA_{1c}
 - **Les difficultés de validation du dosage de l'HbA_{1c}** => 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
 - **L'insuffisance rénale** chronique fausse à la hausse (Hb carbamylée) sauf en cas d'anémie importante associée
 - **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)
 - **Hémodilution** ex: grossesse
 - **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 :
 - Son abondance
 - Ses nombreux résidus lysine : 58 sites de fixation sur l'albumine)
 - Demi-vie de l'albumine 20jrs
 - Variations récente de la glycémie : Le dosage des fructosamines reflète **l'équilibre glycémique des 2-3 semaines** précédant le prélèvement
 - **Prélèvement** : sérum **ou plasma** (héparine ou EDTA),

- **Méthode de dosage** : Le test colorimétrique est fondé sur l'aptitude des céto-amines à réduire le nitrobleutétrazolium **en milieu alcalin**, le taux de formation de formazane est directement proportionnel à la concentration en fructosamine et est mesuré par photométrie à 552 nm.
- Le dosage est souvent couplé au dosage des protéines totales.
- **Valeur normale** : 200-265µmol/l **ou** 2.8 à 3.9µmol/g de protéine
- **Indications**:
 - Dans le diabète type 1 récent ou instable=> adapter la dose d'insuline.
 - Surveillance du diabète gestationnel.
 - Les difficultés d'interprétation de l'HbA_{1c}.

3. La micro-albuminurie

- Elle est définie par une **augmentation de l'excrétion urinaire de l'albumine**, non détectable par l'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)

VI. LES PATHOLOGIES

VI.1. LES HYPERGLYCEMIES

Les états des hyperglycémies sont dus à une diminution de la tolérance au glucose qui se traduit par une augmentation de la glycémie à jeun > 1,10 g/l (6,1 mmol/l)

1. **Le diabète sucré** :
 - a. **Définition**

Maladie métabolique due à une **hyperglycémie chronique** résultant d'un **défaut** de sécrétion d'**insuline** et/ou de son activité. Accompagnée d'une **perturbation** des métabolismes **glucidique, lipidique et protéique**.

Le diabète peut être ou non associé à un syndrome cardinal : Amaigrissement, asthénie, polyurie et polydipsie

Définition OMS du diabète
Glycémie supérieure à 1,26 g/l (7mmol/l) à jeun deux fois de suite
Ou
Glycémie supérieure à 2,00 g/l (11,1mmol/l) à n'importe quel moment de la journée

b. Classification

b.1. diabète type 1 :

- **Destruction auto immune** sélective des cellules β des îlots de Langerhans qui aboutit à un état d'**insulinopénie** et d'**élévation** permanente de **la glycémie** lorsque plus de 80% des cellules β sont détruites
- **Présence d'auto-anticorps**
 - anti-îlot de Langerhans
 - anti GAD (glutamate acide décarboxylase)
 - anti insuline
 - anti IA2 (phosphatase membranaire cellule β)

b.2. diabète type 2 : Causé à la fois par:

- ***Une résistance** de l'organisme à l'action de l'insuline.
- ***Une diminution du pouvoir sécréteur** du pancréas.
- Dans la majorité des cas, le trouble réside dans l'incapacité des tissus périphériques à répondre de façon adéquate à une stimulation par l'insuline
- Il est important de rappeler:
 - Le rôle majeur de l'obésité et de la graisse abdominale dans la genèse de l'insulinorésistance.
 - La prédisposition familiale probablement d'origine génétique.

b.3. le diabète gestationnel :

- Il s'agit d'un diabète gravidique qui apparaît vers la 26ème semaine de gestation, correspondant à la sécrétion d'HPL (hormone placentaire lactogène) responsable de l'insulinorésistance.
- Ce type de diabète disparaît après l'accouchement (relative)
- Le risque de malformations est écarté car l'organogénèse est terminée après la 26ème semaine de grossesse.

b.4. diabète MODY : Maturity Onset Diabetes of the Young

- Ce diabète ressemble au diabète de type 2 dans son expression clinique, il survient avant l'âge de 30ans parfois même dans **l'enfance**. La maladie se transmet selon un mode **autosomal dominant** et se caractérise par défaut de sécrétion d'insuline suite à une mutation génétique
- Les progrès récents de la biologie moléculaire ont identifié **6 sous-variants mono génétiques de MODY**.

	Glucokinase	<i>Facteurs de transcription</i>				
Gène	GCK	HNF-1a	HNF-4a	IP-1 PDX-1	HNF-1β	<i>Neuro D1</i>
Maladie	MODY 2	MODY 3	MODY 1	MODY 4	MODY 5	<i>MODY 6</i>
Début	Diagnostic fortuit	<i>Symptômes osmotiques Polyurie polydispique</i>				
Age	Nouveau né	<i>Adolescent / Adulte jeune</i>				
Nature de l'hyperglycémie	Modérée Stable	<i>Marquée voire sévère Détérioration avec l'âge</i>				

HNF : Facteurs de transcription nucléaires de développement du pancréas

b.5. Le diabète auto-immun latent de l'adulte (LADA)

- Il est classé à tort dans le diabète type 2:
- Développement de la maladie à un âge de 40 ans
- Avec ou sans surpoids;
- Marqueurs sériques d'auto-immunité positifs: AC anti pancréas et autres (anti –TPO)

c. Diagnostic :

1. Dépistage :

- **Tous les 3 ans si bilan normal.**
- Sujet âgés de 40 ans et plus.
- Sujet présentant des signes cardinaux du diabète.
- **Dépistage tous les ans chez les sujets présentant au moins un FDR :**
 - IMC > ou =27kg/m²
 - ATCD familiaux de diabète (1^{er} °)
 - Antécédant de diabète gestationnel ou macrosomie.
 - Hypertension
 - Triglycérides >2,5g/l et/ou HDL chol <0,35 g/l
 - Hyperglycémie modérée à jeun.
 - Obésité abdominale: >0.8m chez la femme et 0.95m chez l'homme.

2. Diagnostic biologique:

- Glycémie à jeun +++
- Glycémie au hasard
- Hyperglycémie provoquée par voie orale...
- Examens d'urines (Glycosurie, Cétonurie)

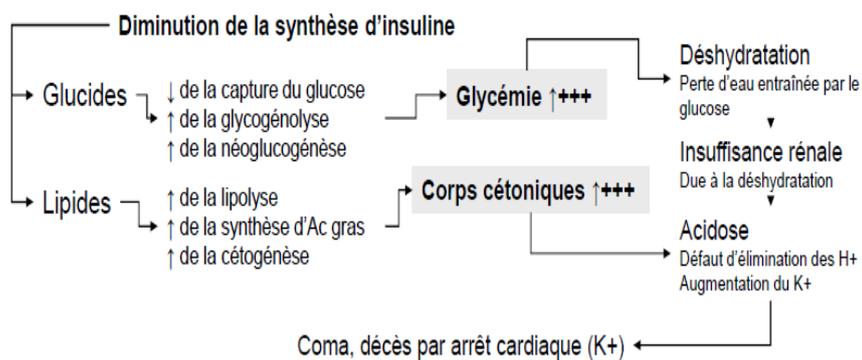
3. Surveillance

- Glycémie capillaire
- Cycle glycémique
- HbA1c
- Micro-albuminurie

d. Les complications du diabète :

d.1. les complications aiguës :

- **Acidocétose diabétique**: fréquente dans le diabète type 1 :



- **Coma hyper glycémique hyper osmolaire non cétonique** : fréquent dans le diabète type 2

- Se caractérise par une glycémie élevée et une absence de cétose :
- La sécrétion pancréatique d'insuline est suffisante pour **inhiber la lipolyse** mais pas assez pour inhiber la néoglucogénèse et faciliter l'entrée du glucose dans les cellules.
- Les symptômes du syndrome hyperosmolaire relèvent principalement de la déshydratation des cellules du SNC.
- **hypoglycémie causée par un surdosage d'insuline**

d.2. les complications chroniques

- **Microangiopathies**: Épaississement des parois capillaires → diminution de lumière vasculaire → privation en oxygène → agrégation plaquettaire → thrombose.
- Rétinopathie - Néphropathie - Neuropathie.
- **Macroangiopathies**: Développement de lésions athérosclérotiques dans les artères de gros et moyens calibres
- Pied diabétique - IDM - AVC.

2. Les hyperglycémies secondaires:

Dans 5% des cas, l'hyperglycémie est secondaire à une maladie bien définie, impliquant un trouble de la glycorégulation.

Altération du pancréas	Pancréatite, Cancer, Ablation chirurgicale, Hémochromatose
Désordres hormonaux	Acromégalie, Syndrome de Cushing, Glucagonome ...
Troubles hépatiques	Hépatites infectieuses ou toxiques, Cirrhose, Cancer
Médicaments	Corticothérapie.....

VI.2. LES HYPOGLYCEMIES

Le terme « hypoglycémie » décrit un syndrome complexe qui peut provenir de plusieurs affections sous-jacentes. Les symptômes d'hypoglycémie résultent de la stimulation du système nerveux autonome et de la privation du cerveau de sa source énergétique favorite, le glucose.

1. Définition : LA TRIADE de WHIPPLE

- Une glycémie inférieure à 0.60 g/l (2.8 mmol/l) à jeûn ou inférieur à 0.5g/l, 2—5 h après un repas mixte.
- Des symptômes **adrénergiques** ou de **souffrance cérébrale**
- **Reprise immédiate** après une administration iv ou orale de glucose.

2. Clinique :

- **Les signes adrénérurgiques:** faim douloureuse, sueurs froides, pâleur, tremblements et palpitations...
- **Les signes de neuroglucopénie:** pouvant aller des troubles de la concentration, troubles visuels, convulsions au coma.

3. Classification : Les hypoglycémies peuvent être organiques ou réactionnelles

	Hypoglycémie organique	Hypoglycémie réactionnelle
Horaire de survenue	À jeun, exercice physique	En période post prandiale
Durée de l'hypoglycémie	Prolongée	Courte (½ heure)
Signes majeurs	Souffrance cérébrale	Stimulation adrénérurgique
Degré de gravité	Sévère avec coma	Mineur sans coma

Évolution	Aggravation, Répétition des épisodes	Variable sans aggravation.
-----------	--------------------------------------	----------------------------

4. Diagnostic Etiologique :

a. Les hypoglycémies organiques :

Sécrétion inappropriée d'insuline	<ul style="list-style-type: none"> - L'insulinome - insulin- like growth factor II (IGF-II) : hépatomes, fibrosarcomes - hyperplasie des cellules beta. (enfants) - hypoglycémie factice: insuline exogène- hypoglycémiant
Insuffisance de la néoglucogénèse	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance d'ACTH ou surrénalienne - déficit en GH - la pan hypopituitarisme : déficit combiné ACTH/ GH
intoxication alcoolique aiguë (Ethanol)	- Métabolisé en acétaldéhydes----> acétate --> augmentation du rapport NADH,H+/NAD----> inhibition de la néoglucogénèse
Utilisation excessive de glucose	<ul style="list-style-type: none"> - Maladie cellulo-prolifératives : leucémies, lymphomes.... - Tumeurs.

➤ **Diagnostic étiologique insulinome :**

- **Épreuve de jeûne :**

En fonction des résultats d'insulinémie, de C-peptide et de proinsulinémie lors d'une glycémie veineuse inférieure à 0,40 g/l, plusieurs cadres peuvent être individualisés :

- **Insuline, C-peptide plasmatiques élevés** : hypoglycémie par sécrétion inappropriée d'insuline. Il s'agit alors dans la grande majorité des cas d'un insulinome et un bilan d'imagerie devra alors être réalisé.
- **Insulinémie élevée avec un C-peptide plasmatique effondré** : on s'orientera vers des injections non avouées d'insuline.
- **Insuline, C-peptide plasmatiques bas**: le diagnostic de tumeurs extra-pancréatiques sécrétant de l'insulin like growth factor-II (IGF-II, un polypeptide présentant une activité insuline-like) ou un de ses précurseurs devra être évoqué.

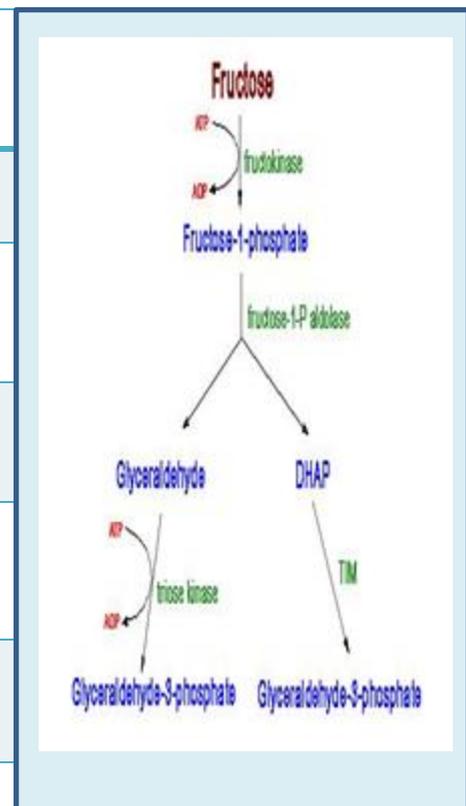
Test	Insulinome	Insuline exogène	Prise de sulfamides
Insulinémie	Haut	Haut	Haut
C- peptide	Haut	Bas	Haut
Ac anti-insuline	Absent	Présents	Absents
Dosage des sulfamides	Négatif	Négatif	Positif

b. Les hypoglycémies réactionnelles : L'hypoglycémie postprandiale survient généralement 2-5 heures après l'ingestion d'aliments.

- **Intolérance héréditaire au fructose**
- anomalie du métabolisme du **galactose**
- **Un déficit congénital** en enzymes nécessaires au métabolisme du glycogène=> glycogénoses.
- **Gastrectomie** partielle ou totale chez l'adulte.
- Malabsorption intestinale: déficit en SGLT1

1. Intolérance héréditaire au fructose

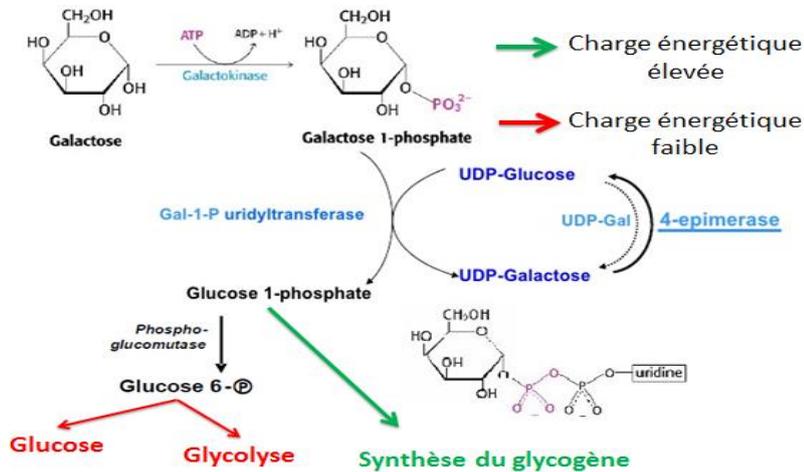
Enzyme déficiente	Aldolase B
Gène	Chr 9 q31
Mode de transmission	Autosomique récessif
Hypoglycémie	Post prandiale, induite par les prises de fructose
L'âge d'apparition	Dès l'enfance avec le début de diversification alimentaire
Métabolite accumulé	Fructose 1 P
Clinique	Nausées –vomissements-hypoglycémie post prandiale
Biologie	Hypophosphatémie - Hyperuricémie



Confirmation du diagnostic

-Mesure de l'activité enzymatique + recherche moléculaire de la mutation

2. Anomalies du métabolisme du galactose



	Déficit en galactokinase	Galactosémie
Enzyme déficiente	galactokinase	uridylyl- transférase
Gène	GALK1 (Chr 17q24)	GALT (Chr 9 p13)
Mode de transmission	Autosomique récessif	Autosomique récessif
L'hypoglycémie	Néonatale: dès les premiers allaitements	
Métabolite accumulé	Galactose \rightarrow Galactitol	Galactose 1 P et Galactitol
Clinique	Cataracte	Cataracte- Lésions hépatiques et rénales
Biologie	Galactosémie et Galactosurie	Hypophosphatémie et Hyperuricémie

3. Les glycogénoses :

- Les maladies de **stockage du glycogène (MSG)**, aussi appelées glycogénoses, concernent plusieurs maladies différentes, qui sont toutes causées par:
 - Des **anomalies héréditaires des enzymes** impliquées dans la **synthèse** ou la **dégradation** du glycogène.

- Ces enzymes défectueuses conduisent à **des concentrations anormales** de glycogène tissulaire ou à **des structures anormales** de glycogène

➤ **Glycogénose de type I (Von Gierke)**

Enzyme	Glucose 6 phosphatase
Atteinte moléculaire	-mutation ponctuelle du gène (chr 17), Transmission autosomique récessive (TAR)
Clinique	Hépatomégalie: accumulation <u>anormale</u> de glycogène de structure normale, obésité faciotronculaire,
Tolérance au jeûne	2 à 4 heures
Inhibition	De la néoglucogenèse et la glycogénolyse hépatique
Bilan biologique	-lactates +++, acides urique++ -Test au glucagon négatif.
Confirmation du diagnostic	-mesure de l'activité enzymatique sur biopsie hépatique. -identification de la mutation par biologie moléculaire

➤ **Glycogénose type III (MALADIE DE FORBES ou CORI)**

Age	0 – 3 ans
Enzyme	Enzyme débranchante (amylo-1,6-glucosidase) hépatique et musculaire
Atteinte moléculaire	Mutation ponctuelle du 1p21. TAR
Clinique	L'atteinte hépatique: hépatomégalie lisse (gros ventre). L'atteinte musculaire : difficulté à s'asseoir et à marcher. L'atteinte cardiaque: une hypertrophie ventriculaire révélée par l'échographie
Tolérance au jeûne	4 à 12 heures
Inhibition	De la glycogénolyse hépatique et musculaire
Bilan	- cétonurie++ (utilisation accrue des AG) - lactates + (en post prandial)
Confirmation du diagnostic	-mesure de l'activité enzymatique -PBF : glycogène de structure anormale (dextrine-limite) ----risque de cirrhose.

➤ **Glycogénose type VI (HERS)**

Enzyme	Glycogène Phosphorylase hépatique
Atteinte moléculaire	Mutation ponctuelle du gène situé sur le chromosome 14.
Inhibition	-glycogénolyse hépatique
Tolérance au jeune	4 à 12 heures
Clinique	- hépatomégalie isolée - absence d'atteinte cardiaque et musculaire - cytolyse
Bilan	-lactate +++ (post prandial).
Confirmation diagnostic	- mesure de l'activité enzymatique. - PBF : aspect de cellules végétales des hépatocytes, avec surcharge glycogénique s/f d'amas cytoplasmiques. - diagnostic moléculaire => recherche mutation.

VI.3. **LES MUCOPOLYSACCHARIDOSES :**

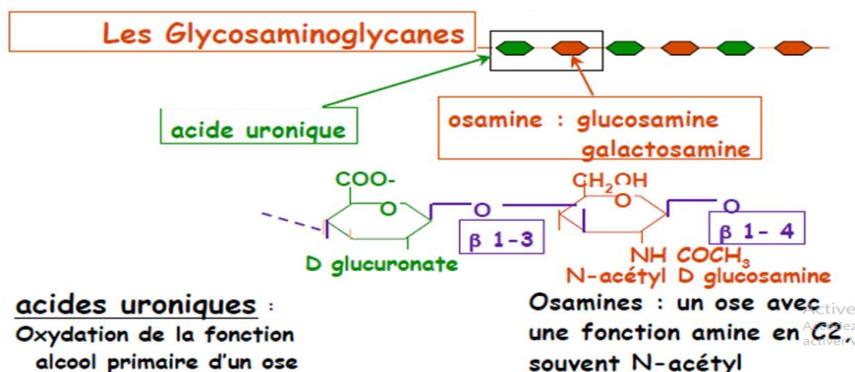
1. **Définition :**

Les mucopolysaccharidoses (MPS) sont des maladies de surcharge lysosomiale. Elles sont caractérisées biochimiquement par une accumulation tissulaire et une excrétion urinaire accrue et qualitativement anormale des glycosaminoglycanes (GAG), anciennement appelés mucopolysaccharides.

Mécanisme de surcharge: défaut de catabolisme dû à un déficit enzymatique lysosomal

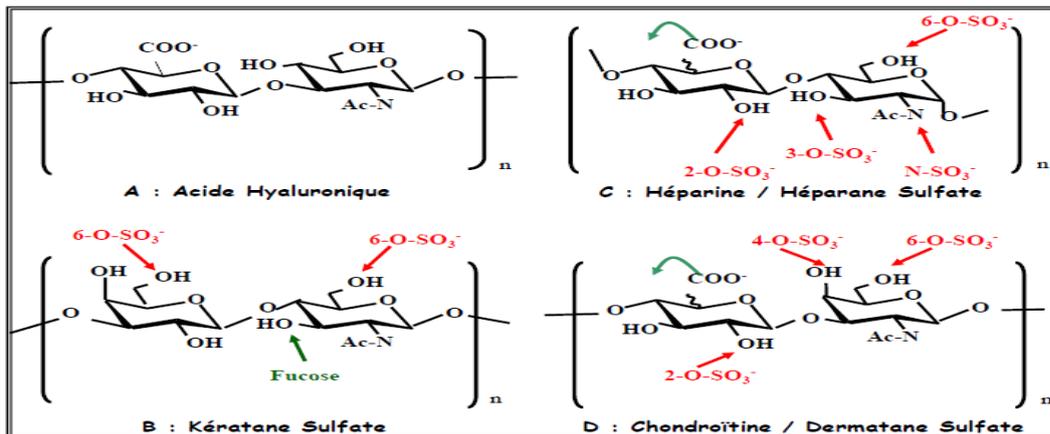
2. **Rappel Structural**

- Anciennement appelés : mucopolysacchrides.
- Polysaccharides hétérogènes
- Condensation d'un grand nombre de sous unités disaccharidiques répétitives



Les principales molécules accumulées sont :

- **le dermatane sulfate**, constituant principal des tissus de soutien,
- **l'héparane sulfate**, principal constituant de la membrane cellulaire,
- **le kératane sulfate et le chondroïtine sulfate**, que l'on retrouve dans les os, le cartilage et la cornée.
- Cette accumulation provoque des dysfonctionnements tissulaires dans les organes concernés: **les MPS sont des maladies multisystémiques.**



3. Classification :

TYPE	Gene/locus	Enzyme déficient	GAG accumulation
MPS 1 (Hurler, Hurler-Scheie, Scheie syndromes)	IDUA(4p16)	α -L-iduronidase	Dermatan sulphate Heparan sulphate
MPS II (Hunter syndrome)	IDS (Xq28)	Iduronate 2-sulphatase	Dermatan sulphate Heparan sulphate
MPS III (Sanfilippo) Type A Type B Type C Type D	SGSH (17q25) NAGLU (17q21) HGSNAT (8p11) GNS (12q14)	Heparan sulphatase N acetylglucosaminidase Acetyl coA:Glucosaminide acetyltransferase Acetylglucosamine-6- sulphatase	Heparan sulphate
MPS IV (Morquio) Type A Type B		Galactose-6-sulphatase β Galactosidase	Keratan sulphate Chondriotin sulphate
MPS VI (Maroteaux-Lamy)	ARSB (5q14)	Arylsulphatase B	Dermatan & Chondriotin sulphate
MPS VII (Sly)	GUSB (7q11)	β Glucuronidase	Dermatan/Heparan/ Chondriotin sulphate
MPS IX	HYAL1 (3p21)	Hyaluronidase	Hyaluronan

<http://www.genetics4medics.com/mucopolysaccharidoses.html>

- Type I, II, VI: formes caractéristiques, l'atteinte est multi systémique
- Type III (San Filippo): atteinte neuro
- Type IV (Morquio): atteinte osseuse
- Type VII (Sly): forme letale neonatale

4. Diagnostic

- **La clinique caractéristique:** Dysmorphie faciale, anomalie de croissance, **Hypertrichose, Hépatosplénomégalie, Cyphose lombaire.....**



- **Dosage des GAGs urinaires:**

- la méthode de Hummel : Après précipitation des GAG acides, l'échantillon concentré final permet la mesure quantitative des GAG et leur identification par électrophorèse sur bande d'acétate de cellulose. Les GAG sont alors révélés par coloration au bleu de 1-9 diméthyl-méthylène.
- HPLC couplé à spectrométrie de masse

- **Dosage de l'activité enzymatique leucocytaire ou lymphocytaire**

- **Mise en évidence de l'anomalie moléculaire.**