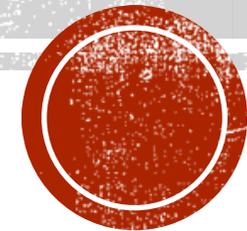


EXPLORATION BIOCHIMIQUE DU DIABETE SUCRÉ ET SES COMPLICATIONS

**USTTB- Bamako, Mali
Année universitaire 2019-2020**

Biochimie clinique



**Pr. WELE Mamadou
Dr BISSAN A.T**

OBJECTIFS DU COURS

- Définir le diabète sucré
- Décrire sa physiopathologie
- Présenter sa classification
- Décrire les marqueurs biochimiques du diagnostic et de la surveillance
- Décrire les complications du diabète sucré

PLAN

- I. Introduction
- II. Rappel physiologique
- III. Physiopathologie du diabète
- IV. Classification du diabète
- V. Rôle du laboratoire : Dépistage et diagnostic
- VI. Marqueurs de suivi
- VII. Complications aiguës et chroniques
- VIII. conclusion

PLAN

I. Introduction

II.

III.

IV.

V.

VI.

VII.

VIII.

- **Problème de santé publique mondial**
- **Fréquence**: 250 millions de sujets dans le monde
- **Morbidité** : cécité, AVC, IRC, amputations, malformations congénitales et avortements en cas de grossesse chez diabétique méconnue
- **Mortalité** : problèmes cardiovasculaires

Etymologie:

- Diabète: grec « s'écouler à travers un siphon »
- Sucré: goût sucré des urines

Diabète sucré :

- Pathologie métabolique caractérisée par une **hyperglycémie chronique**
- Perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protidique

PLAN

I. Introduction

II. Rappel physiologique

III. Physiopathologie du diabète

IV. Classification du diabète

V. Rôle du laboratoire : Dépistage et diagnostic

VI. Marqueurs de suivi

VII. Complications aiguës et chroniques

VIII. conclusion

Facteurs de régulation de la glycémie

- **Facteur physico-chimique :**

Pyruvate \longleftrightarrow Glucose \longleftrightarrow Glycogène

- **Facteur métabolique** (voie d'Embden Meyerhof)
- **Facteur nerveux** (centre hypothalamique; le système orthosympathique et les médullosurrénales)
- **Facteur hormonal**

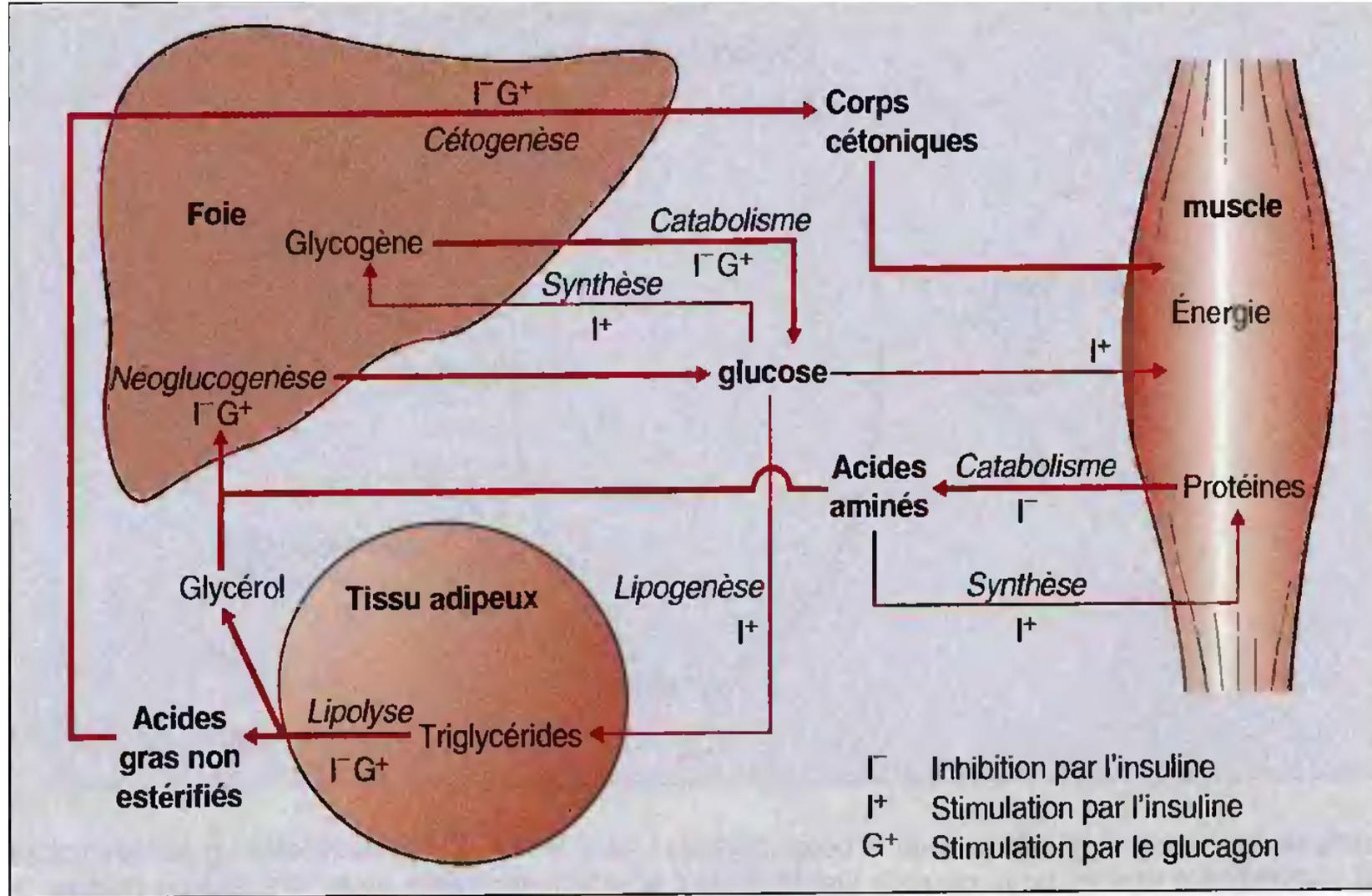
Régulation : cellulaire, tissulaire, hormonale

- Régulation hormonale :
 - ❖ **Insuline** : seule hormone hypoglycémisante
 - ❖ **Glucagon, adrénaline, GH, Cortisol** :
Hyperglycémisantes

- **Si Diminution insuline/glucagon (jeûne):**
 - Foie : augmentation production de glucose + corps cétonique et diminution de l'utilisation tissulaire du glucose

- **Si augmentation insuline/glucagon (après repas) :**
stockage du glucose (glycogène) et incorporation aux lipides

Effets combinés de l'insuline et du glucagon : Foie, muscle et tissu adipeux



PLAN

I. Introduction

II. Rappel physiologique

III. Physiopathologie du diabète

IV. Classification du diabète

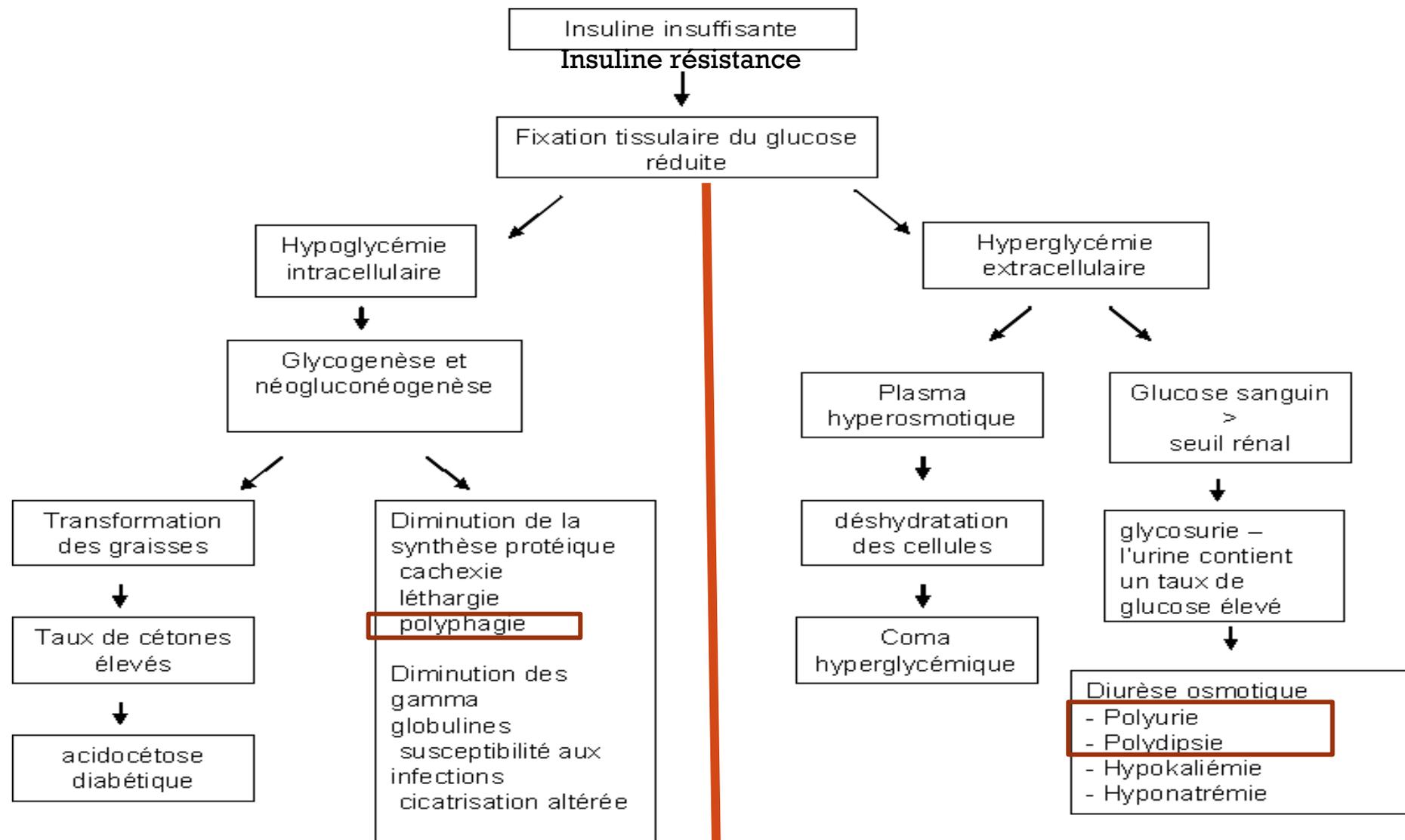
V. Rôle du laboratoire : Dépistage et diagnostic

VI. Marqueurs de suivi

VII. Complications aiguës et chroniques

VIII. Prise en charge thérapeutique

IX. conclusion



Syndrome cardinal : polyurie, polydipsie, polyphagie



PLAN

I. Introduction

II. Rappel physiologique

III. Physiopathologie du diabète

IV. Classification du diabète

V. Rôle du laboratoire : Dépistage et diagnostic

VI. Marqueurs de suivi

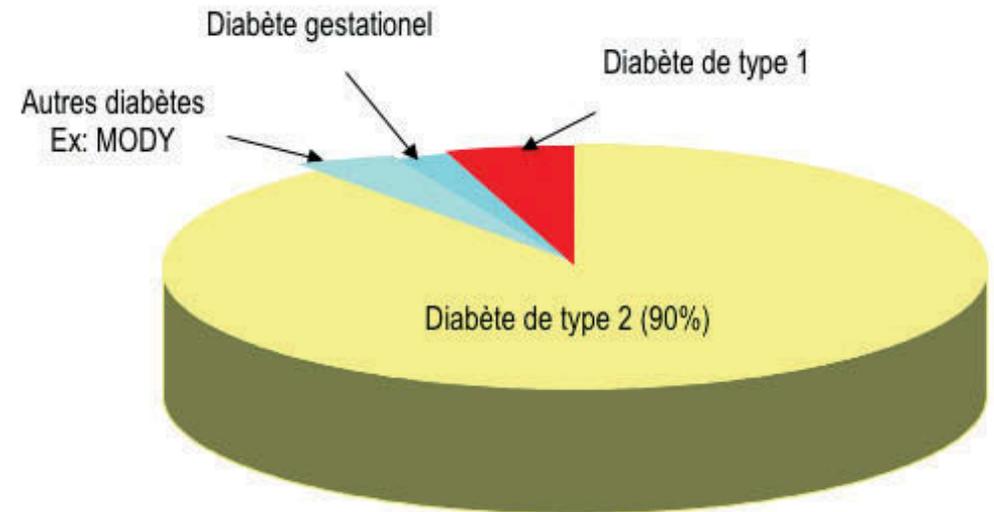
VII. Complications aiguës et chroniques

VIII. conclusion

1. Classification OMS du diabète

1. Diabète de type 1
2. Diabète de type 2
3. Diabète gestationnel
4. Diabètes secondaires
5. Diabète de cause génétique

Classification du diabète selon l'OMS



2. Diabète de type 1

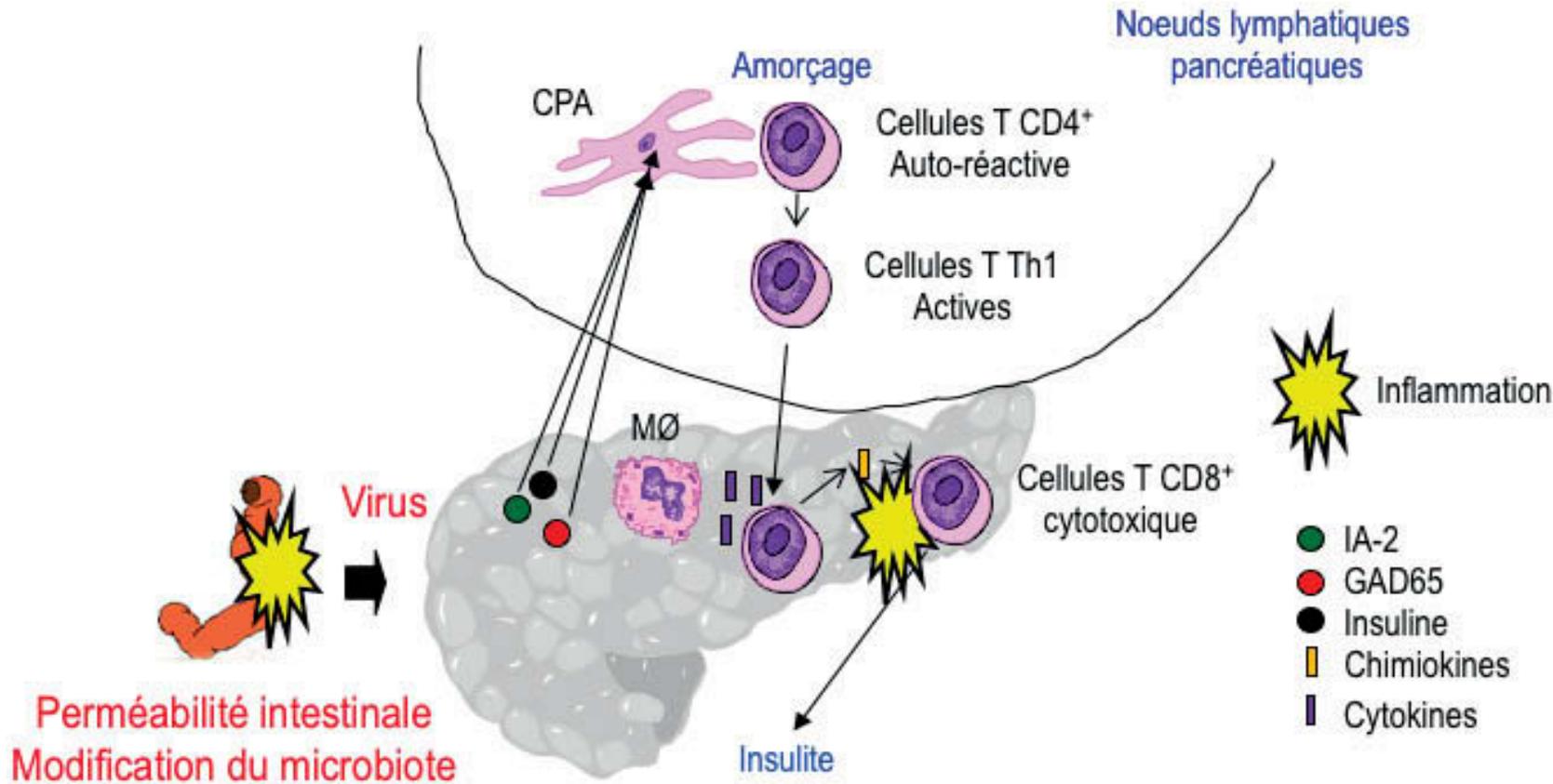
- Touche généralement le **sujet jeune + Déclenchement brutal des signes cliniques**
- Chez l'adulte : souvent une forme à évolution lente → LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adult)
- Etiopathogénie: **Destruction des cellules β → Insulinopénie profonde**
 - ❖ **Diabète autoimmun** : Anticorps anti-ilots de Langerhans, anticorps anti-Insuline
 - ❖ **Diabète non auto-immuns (idiopathique)** : mutations gène préproinsuline...

2. Diabète de type 1

Signes Cliniques :

- **Amaigrissement, polyphagie**
- **Polyurie, polydipsie**
- Odeur acétonique de l'haleine, vomissements, dyspnée, troubles neurologiques....
- **Traitement:** Insuline, Régime alimentaire, Hygiène de vie

2. Diabète de type 1 : Physiopathologie



Destruction irréversible des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas

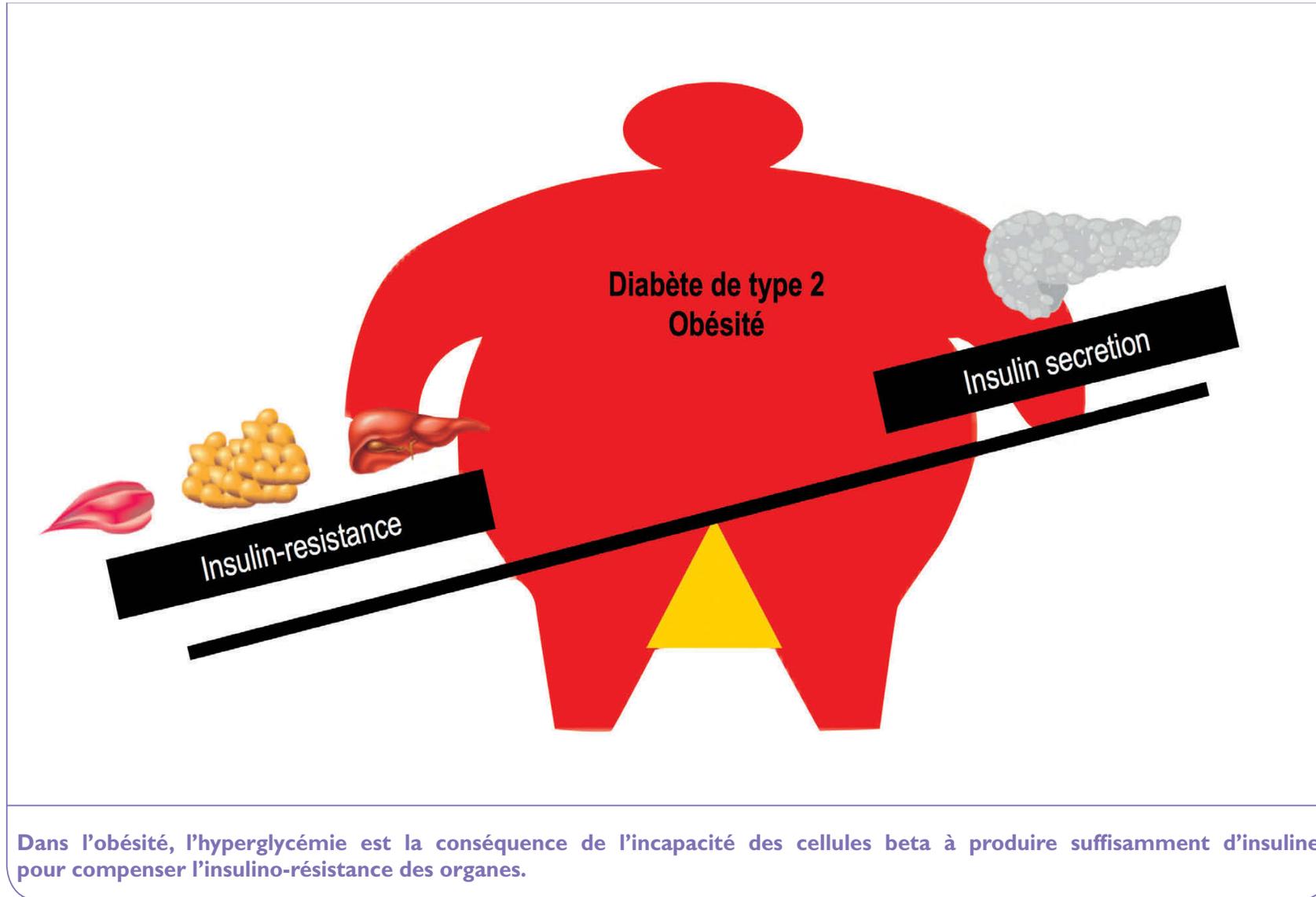
© A. Abderrahmani

Dans l'histoire de la maladie, la perméabilité intestinale serait augmentée et pourrait favoriser les infections. Cette hyperperméabilité pourrait être la conséquence des modifications du comportement alimentaire. La destruction des cellules bêta par l'infection libère des antigènes qui seront reconnus par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) au niveau des noeuds lymphatiques pancréatiques. Les lymphocytes T CD4+ activés par les CPA migrent vers les cellules bêta pancréatiques et relâchent des chimiokines attirant ainsi les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Ces derniers produisent des cytokines, vont permettre le recrutement des macrophages et détruire les cellules bêta, induisant ainsi l'insulite.

3. Diabète de type 2

- **Age de survenue: maturité, vieillesse**
 - Le DT2 touche désormais un nombre croissant d'adolescent
- **Déclenchement insidieux** des signes cliniques: **Diagnostic fortuit**
- **Etiopathogénie : Insulino-résistance multifactorielle**
 - Facteurs génétiques
 - Facteurs environnementaux :
 - Syndrome métabolique: Tour de taille, **dyslipoprotéinémie (Obésité), HTA**
 - Infections (grippe, varicelle, CMV, Adénovirus,, Rubéole,....)
- **Signes Cliniques: Polyurie, polydipsie**
- **Traitement:**
 - Antidiabétiques oraux
 - Régime alimentaire
 - Hygiène de vie

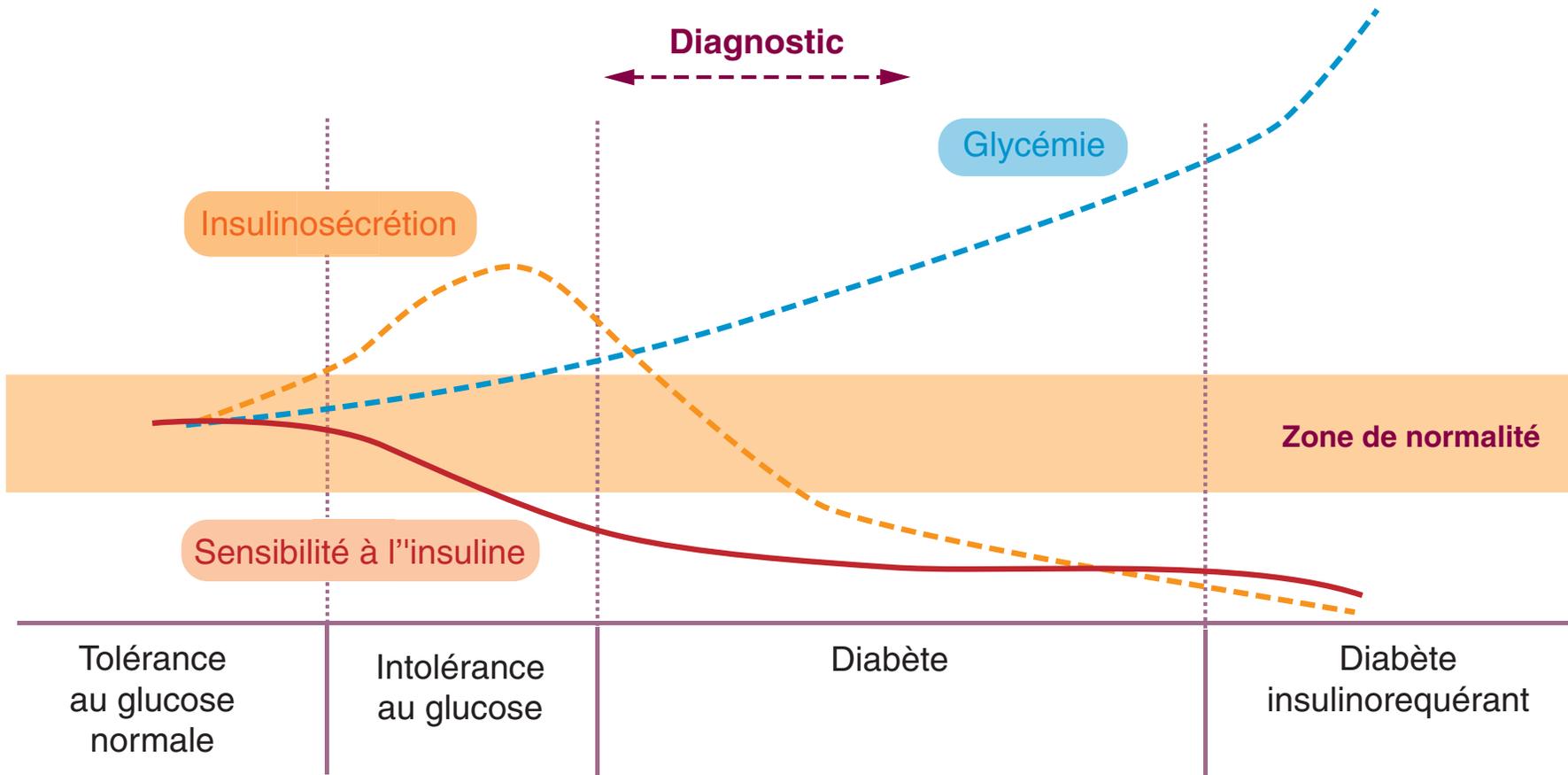
3. Diabète de type 2 : Physiopathologie



© A. Abderrahmani

3. Diabète de type 2 : Physiopathologie

Histoire naturelle du DT2



**INFLAMMATION
OU
LYSE CELLULAIRE**

Insulite virale
Toxiques
Cancer
Pancreatite

**ANTICORPS ANTI-RÉCEPTEURS
DÉFICIT EN RÉCEPTEURS
ANOMALIES DE STRUCTURE
DES RÉCEPTEURS**

**ANTICORPS
ANTI-INSULINE**

Pancréas endocrine
Cellules bêta des îlots
de Langerhans

Insuline plasmatique

Cellules cibles
Foie, Tissu adipeux,
Muscle strié surtout

Récepteurs
(Chaînes alpha)

**ANOMALIES DU
SYSTÈME TYROSINE-
KINASE (signal)**

Déficit insulinique

Diabète type 1



Résistance à l'insuline

Diabète type 2



4. Diabète gestationnel (DG)

- **OMS : Intolérance au glucose conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutante ou diagnostiquée pour la 1ère fois au cours de la grossesse et dont les conséquences pour la mère et l'enfant peuvent être néfastes.**
- **DG : l'insulinorésistance n'est plus compensée par le pancréas qui n'arrive plus à adapter la production d'insuline nécessaire, d'où l'apparition d'une hyperglycémie chronique**
- **Dépistage : 24 - 28 SA**
- **Clinique silencieuse, Complications materno-fœtales**
- **Prise en charge spécialisée**

5. Diabètes secondaires

- **Maladies pancréatiques** : pancréatite, hémochromatose
- **Iatrogène** : traitement au long cours par les corticoïdes....
- **Maladies endocriniennes**: syndrome de cushing, acromégalie
- **Troubles hépatiques** : hépatites, cirrhose,...

6. Diabètes monogéniques

❖ **Diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the young) :**

- rares (2 à 5% des cas)
- Transmis sur un mode autosomique dominant
- Touche les sujets de moins de 25 ans
- Sont à rapprocher des diabètes insulino-prives

❖ **Diabète lié à des mutations du gène du récepteur à l'insuline**

7. Caractéristiques des diabètes de type 1 et 2

	Type 1	Type 2
ATCDts familiaux	Souvent 0	Souvent ++
Age de survenue	Souvent Avant 35 ans	Souvent Après 40 ans
Début	Rapide/explosif	Lent/insidieux
Facteur déclenchant	Souvent +-	Souvent +++
Symptômes	Bruyante	Pauvre/absent
Poids	Normal ou maigre	SP/obésité androïde
Hyperglycémie au diagnostic	Majeure	Souvent < 2 g/l
Cétose	Souvent ++ à +++	Souvent -
Complication dégénérative	Absente	50% au diagnostic
Cause principale de mortalité	Insuff. rénale	Mal.cardiovasculaires

PLAN

I. Introduction

II. Rappel physiologique

III. Physiopathologie du diabète

IV. Classification du diabète

V. Rôle du laboratoire : Dépistage et diagnostic

VI. Marqueurs de suivi

VII. Complications aiguës et chroniques

VIII. conclusion

Trois moyens principaux sont à décrire pour l'exploration du diabète sucré :

- Dosage de la glycémie
- Dépistage de la glycosurie
- Les épreuves complémentaires

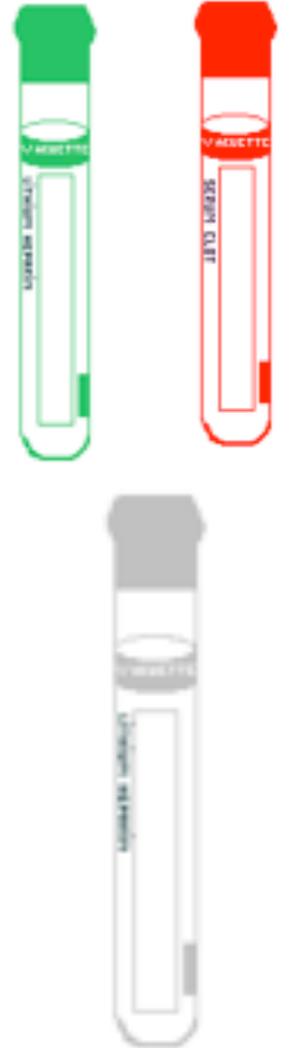
PHASE PREANALYTIQUE : URGENCE TECHNIQUE

1. Prélèvement sanguin

- **Jeûne de 8h minimum**, sauf urgence
- Nourrisson : au maximum 2h après le biberon
- **Objectif : minimiser la glycolyse in vitro** → séparer les érythrocytes et leucocytes dans l'heure qui suit le prélèvement (**Centrifugation**) ou **antiglycolytique**.
- **Tubes de prélèvement : sérum ou plasma (anticoagulant variable)**
 - Héparine (évite attente temps nécessaire à la coagulation)

Antiglycolytiques :

- **Fluorure de sodium (bouchon gris)** si dosage différé : **glycémie intact pendant 6 heures ou 1 semaine à +4°C**.
 - Inconvénient : **hémolyse (autres dosage+++)**
- **Monoiodo-acétate** : non hémolysant



1. Prélèvement sanguin

- **Prélèvement post prandial:** réalisé 2 heures après un repas
- **Prélèvement capillaire** pour dosage sur lecteur de glycémie

1. Prélèvement sanguin

HGPO (Hyperglycémie provoquée par voie orale) : Prélèvement veineux après ingestion d'une solution de glucose

- Adulte: 75g
- Enfants: 1,75g/Kg

Femme enceinte: 50g, HGPO100g, HGPO75g

- **Test de dépistage de O'Sullivan : 50g**
 - Ingestion de 50 g de glucose, a jeun ou non
 - Le dosage de la GAJ n'est pas nécessaire
- **Test diagnostic 75g, 100g**
 - HGPO 75 ou 100 g dans 250 à 300ml d'eau ingéré en 5min maximum
 - Réalisé le matin après jeûne nocturne de 8 à 14H (consommation d'eau permise, interdit de fumer)
 - le patient doit suivre un régime normoglycémique (150 à 200g de glucides) 3j avant l'épreuve
 - Arrêter toute thérapeutique pouvant influencer le test

2. Prélèvement urinaire

- Urine fraîche
- Flacon propre
- Adapté au dépistage de masse



PHASE ANALYTIQUE

1. Dosage de la glycémie

- Les méthodes chimiques ne sont plus utilisées
- Actuellement seules les **méthodes enzymatiques** sont utilisées
 - **Glucose oxydase (GOD)**
 - **Hexokinase (HK)**
 - **Glucose déshydrogénase (GDH)**

a. Dosage de la glycémie : **GOD**

Une réaction peroxydasique, greffée à la réaction de la glucose oxydase, réduit le peroxyde d'hydrogène formé en H_2O alors qu'un accepteur d'oxygène (chromogène) est oxydé en produit coloré.

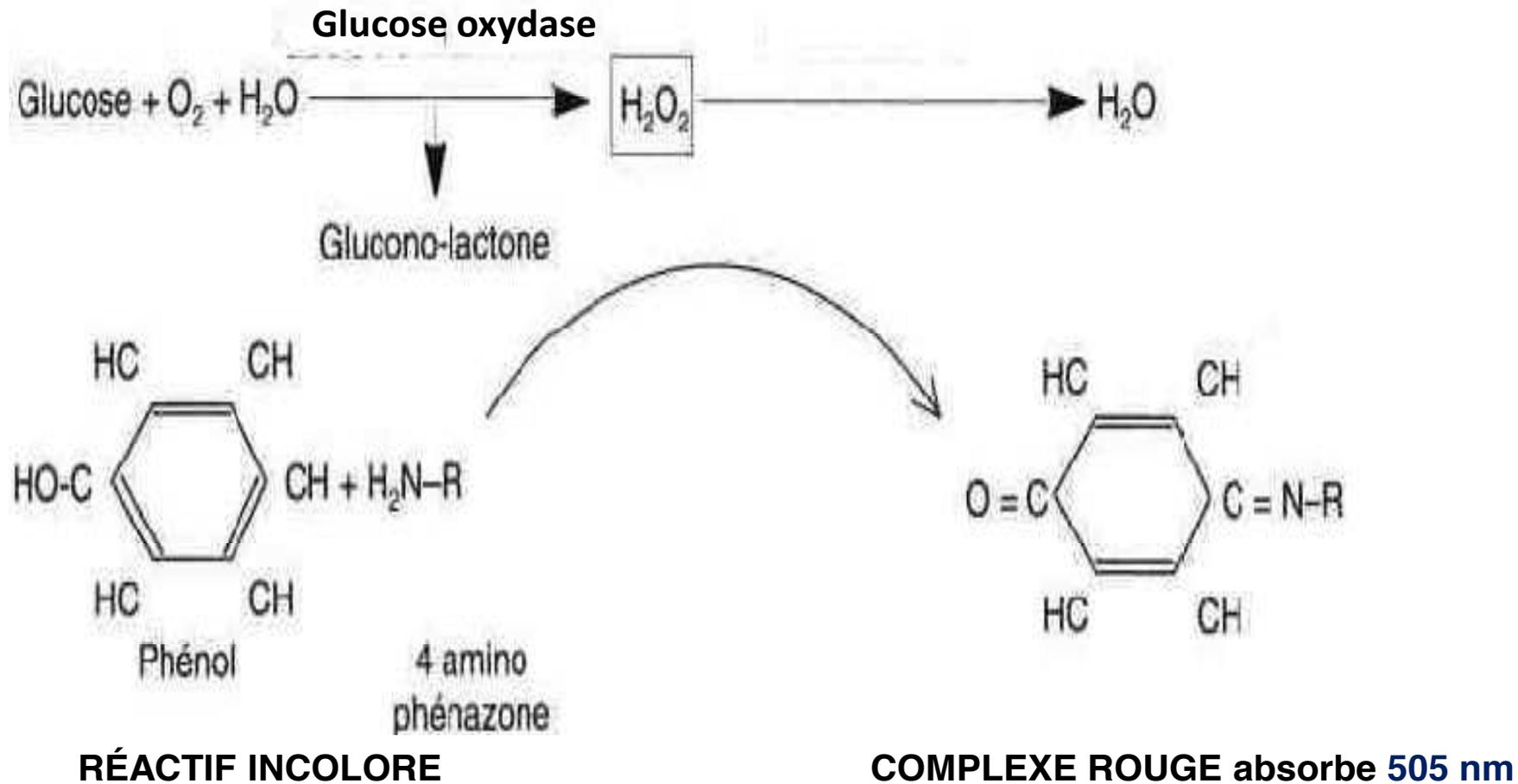
GOD



Peroxydase



a. Dosage de la glycémie : **GOD**



Interférences :

- Acide ascorbique (compétition avec le chromogène)
- Autres : Acide urique, bilirubine, Créatinine.....

b. Dosage de la glycémie : **HK**

- **Méthode de référence +++**



- **Mesure de l'augmentation de l'absorbance à 340 nm**
- **Pas d'interférences médicamenteuses connues ni d'interférences analytiques, sauf concentrations élevées en BIL, Hb ou lipides**

c. Dosage de la glycémie : **GDH**

- Utilisée par les méthodes sur support de réactif sec
- Permet le dosage du glucose en une seule étape



- Mesure de l'augmentation de l'absorbance à 340nm
- La réduction concerne le b D-glucose et le xylose
- À éviter si charge en xylose
- **Interférence avec le Maltose** (patients en dialyse péritonéale continue)

1. Dosage de la glycémie

Techniques :

- Automates de LABM
- **Lecteurs de glycémie capillaire**
 - Mesures sensibles aux conditions opératoires
 - Sensibles à l'hématocrite et à la viscosité sanguine
 - Contrôle (autocontrôle) de sujet sous traitement avec insuline
 - Prélèvement par auto-piqueurs
 - Utilisation de bandelettes à glucose-oxydase pour le dosage +++



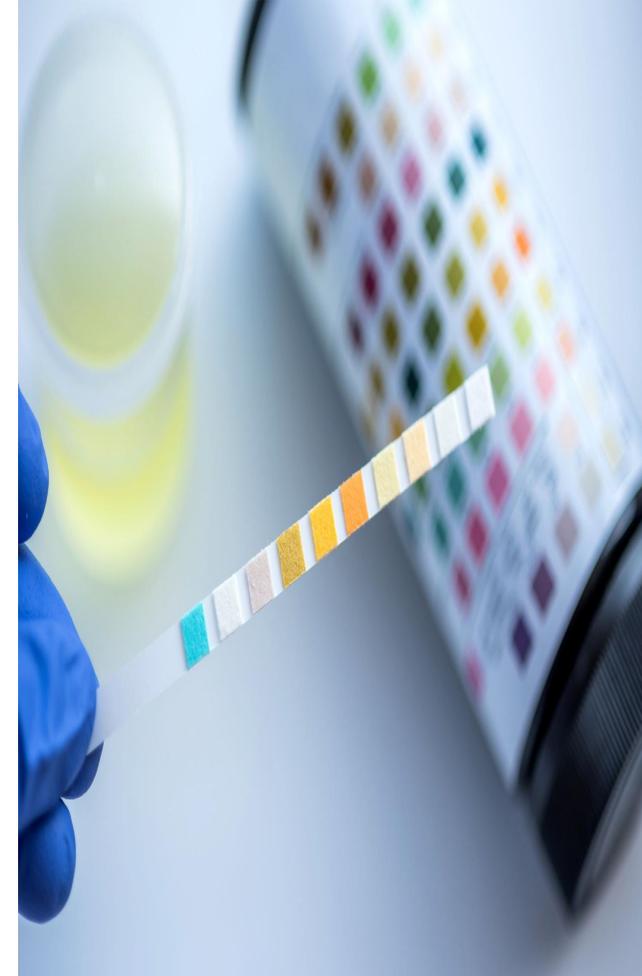
Seule la glycémie veineuse réalisée au LABM permet d'établir le diagnostic de diabète sucré +++

2. Recherche et dosage de la GLUCOSURIE

- Urine fraîche ou urine de 24h

Recherche par bandelettes réactives :

- Bandelettes imprégnées de GOD/peroxydase
- Lecture:
 - Visuelle: comparaison avec échelle colorimétrique
 - Automatisée par un réflectomètre
 - Résultats : +, ++, +++
- Interférences:
 - Faux positifs: médicaments (vitC, salicylés, L-dopa,...)
 - Faux négatifs: présence réducteurs (acide ascorbique, infection bactérienne)
- **Dosage glucosurie**: idem dosage glycémie



3. Recherche CETONURIE

- Recherche par bandelettes réactives
- Lecture:
 - Visuelle: comparaison avec échelle colorimétrique
 - Automatisée par un réflectomètre
 - Résultats : +, ++, +++
- **Recherche négative de corps cétoniques dans les urines →
VPN élevée d'exclusion de céto-acidose chez des
diabétiques symptomatiques**

4. Examens complémentaires

Dosage de l'insuline

- Prélèvement **tube sec ou hépariné, Écarter les prélèvements hémolysés**
- **Transport et dosage rapide**
- **Techniques immunoenzymatiques :**
 - **Ac monoclonaux (techniques immunométriques) : plupart des automates**
 - **Ac polyclonaux en radioimmunologie**
- **Indications:** Appréciation insulino-sécrétion résiduelle , Appréciation Insulino-résistance
- **Dosage concomitant de la glycémie pour interprétation des résultats**

Ce dosage n'est pas une indication au diagnostic ou suivi du diabète

4. Examens complémentaires

Dosage du peptide C

- Prélèvement tube sec ou hépariné ou urines de 24H
- **Transport et dosage rapide**
- **Techniques immunoenzymatiques** : compétition, immunométrique
- **Indications**: appréciation insulino-sécrétion résiduelle ou Insulino-résistance en cas de traitement par l'insuline.
- **Interprétation** : Dosage concomitant de la glycémie et créatinine (fonction rénale)

La détermination du peptide C n'est pas une indication pour le diagnostic du diabète.

4. Examens complémentaires

Dosage des autoanticorps

Le DT1 résulte dans plus de 95% des cas de la destruction d'origine auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans.

→ Un ou plusieurs auto- Ac : **ICA** (Ac anti cellules d'îlots de Langerhans), **IAA** (auto Ac anti insuline), **anti-GAD** (auto Ac anti-décarboxylase de l'acide glutamique), ...

PHASE POST-ANALYTIQUE

1. Valeurs de référence

- **Glycémie veineuse à jeun effectuée au laboratoire: 0.75 à 1.10 g/L (6,1 mmol/L) OMS**
- **Glycémie post-prandiale <1.4 g/L (7,8 mmol/L)**
- **Glucosurie** : négative (**seuil rénal 1.8 g/L**)
- **Cétonurie** : négative

NB: il y a augmentation de la glycémie

- en cas d'émotions ou de froid
- la prise d'alcool (20 à 50%)
- la cigarette (10%)

2. Critères diagnostic du Diabète sucré

	Glycémie à jeun	Glycémie 2H après HGPO 75g	Glycémie aléatoire *	Taux d'HbA _{1c} (sous réserve) **
Diabète sucré	≥1,26 g/L (7mmol/L)	≥2 g/L (11,1mmol/L)	≥2 g/L (11,1mmol/L)	≥6,5%
Troubles de la régulation glycémique	<ul style="list-style-type: none"> Entre 1.10 et 1.25g/L (6,1 et 6,9 mmol/l) OMS 1,00 g/l et 1,25 g/l soit 5,6 à 6,9 mmol/l ADA <p>Hyperglycémie modérée à jeun</p>	<p>1,40 et 1,99 g/l soit 7,8 et 11 mmol/l</p> <p>Intolérance aux Hydrates de carbonés</p>	*A tout moment de la journée, sans égard au dernier repas	

- **Si hyperglycémie asymptomatique → un test de confirmation à réaliser un autre jour : même épreuve ou épreuve différente (surtout si glycémie aléatoire anormale)**
- **Si hyperglycémie symptomatique → aucune épreuve de confirmation n'est nécessaire avant l'instauration du traitement**
- **Syndrome cardinal si glycémie > 3g/l**

3. Diabète Gestationnel

- **Un dépistage systématique doit être effectué chez toutes les femmes entre la 24 et 28ème semaine d'aménorrhée**
- Dépistage plus précoce chez les femmes ayant des facteurs de risque de diabète gestationnel :
 - IMC > 25-30
 - Age \geq 35ans
 - ATCD personnel d'intolérance au glucose ou de diabète
 - ATCD familiaux de diabète
 - ATCD obstétrical notable (mort foétale in utero, macrosomie,

3. Diabète Gestationnel

Absence de consensus international sur une stratégie unique de dépistage et diagnostic du DG :

- Stratégies en 1 étape
- Stratégies en 2 étapes.

3. Diabète Gestationnel : Critères couramment utilisés

	OMS 2013 (g/l, mmol/l)	ADA 2014
Age gestationnel	24 et 28 SA	24 et 28 SA
Etapes 1 = Dépistage	1 seule étape	2 étapes
Etape 1 : Dépistage O'Sullivan → dosage 1H après		Faire Etape 2 si valeur ≥ 1,40/7,8
Etape 2 = Test Diagnostique		
Dose de charge	75g	100g
A jeun	0,92/5,1	0,95/5,3
1H	1,80/10	1,80/10
2H	1,53/8,5	1,55/8,6
3H		1,40/7,8
DG si	1 valeur pathologique	2 valeurs pathologiques

3. Diabète Gestationnel

Stratégie 2010 de l'IADPSG (International Association of Diabetes and Pregnancy study groups) :

1^{ère} visite prénatale (1^{er} trimestre)

- **$GJ < 0,92g/l \rightarrow$ HGPO 75g**
- **$0,92 \leq GJ < 1,26g/l \rightarrow$ DG \rightarrow prise en charge précoce**
- **$GJ \geq 1,26g/l$ ou $HbA_{1c} \geq 6,5\% \rightarrow$ Diabète préexistant \rightarrow prise en charge spécifique**

PLAN

I. Introduction

II. Rappel physiologique

III. Physiopathologie du diabète

IV. Classification du diabète

V. Rôle du laboratoire : Dépistage et diagnostic

VI. Marqueurs de suivi

VII. Complications aiguës et chroniques

VIII. conclusion

OBJECTIFS

- Evaluer l'équilibre glycémique
- Evaluer l'efficacité du traitement
- Evaluer adhésion aux consignes hygiéno-diététiques
- Dépister les signes précurseurs de complications chroniques

■ **Suivi du traitement à court terme**

- Autosurveillance du patient insulinodépendant: glycémies capillaires
- Surveillance au laboratoire:
 - Glycémie à jeun et glycémie post-prandiale
 - Cycle glycémique :8H, 11H, 14H et 17H
 - Acétonurie

■ **Suivi du traitement à moyen terme : marqueurs**

d'imprégnation glycémique

- Protéines glyquées : 2 marqueurs
 - **Hémoglobine A_{1C} = HbA_{1C}**
 - **Fructosamines**
- **Suivi de l'évolution de la maladie**
 - Albuminurie
 - Bilan lipidique

1. Hémoglobine glyquée ou glycosilée : HbA_{1c}

- **Marqueur de référence du suivi à moyen terme**
- **Marqueur retrospectif** : Reflète l'équilibre glycémique sur les 6 à 8 semaines précédentes
- Correlée au risque de complications chroniques
- Devrait être déterminé **3 à 4 fois/an** pour optimiser l'équilibre glycémique et réduire les complications
- **Indicateur pour le suivi thérapeutique**, grâce à la standardisation des techniques de dosage, des seuils thérapeutique décisionnels ont été établis.

1. Hémoglobine glyquée ou glycosilée : HbA_{1c}

Structure et formation

- l'Hb glyquée = ensemble des molécules d'Hb modifiées par la fixation non enzymatique d'oses
- **La glycation** = réaction purement chimique entre les amines et les oses
→ fixation du glucose sur des protéines , intéresse toutes les protéines en particulier l'hémoglobine et les protéines plasmatiques
- 2 étapes : 1^{ère} **rapide et réversible** → **base de Schiff (aldimine)** = l'hémoglobine **Alc labile ou pré-Alc**; 2^{ème} **lente et irréversible** → transformation de l'aldimine en cétoamine par un réarrangement d'Amadori

1. Hémoglobine glyquée ou glycosilée : HbA_{1c}

Phase préanalytique

- Sang total : prélèvement sur tube EDTA, ou hépariné
- Pas de centrifugation
- Conservation à + 4°C pendant 7 jours dans des tubes non ouverts

1. Hémoglobine glyquée ou glycosilée : HbA_{1c}

Phase analytique

Recommandations pour le choix de la technique:+++

- **Méthode certifiée et standardisée NGSP et IFCC**
 - NGSP: National Glycohemoglobin Standardisation program
 - IFCC: International Federation Clinical chemistry

1. Hémoglobine glyquée ou glycosilée : HbA_{1c}

Phase analytique

Méthodes utilisées

- **Chromatographique: HPLC (permet la détection des variants d'Hb)**
- **Electrophorétique: électrophorèse capillaire (permet la détection des variants d'Hb)**
- Immunologique : anticorps spécifique du peptide terminal glyqué **(ne permet pas la détection des variants d'Hb)**

1. Hémoglobine glyquée ou glycosilée : HbA_{1c}

Phase postanalytique

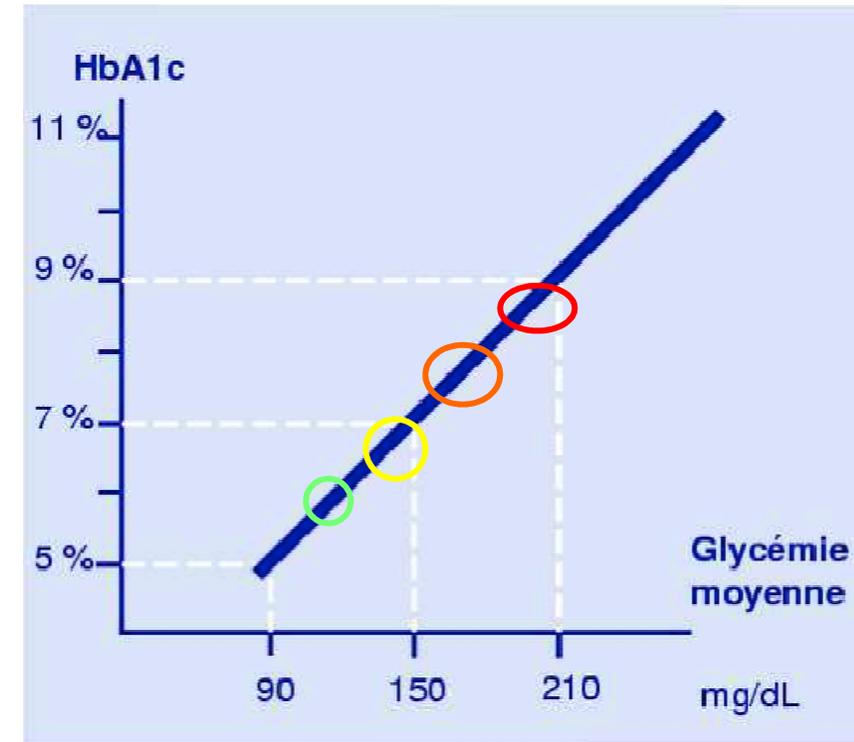
- **Expression du résultat en % et en mmol/mol**
- **Valeur de référence : 4,5 à 6%**
- **Contre indications :**
 - **Hémoglobinopathies**
 - **Toutes situation pathologique modifiant la durée de vie des hématies : Anémie hémolytique, carence martiale, IRC traitée par érythropoïétine**
 - **Maladie hépatothique ou rénale grave**

1. Hémoglobine glyquée ou glycosilée : HbA_{1c}

Phase postanalytique

- **Seuil diagnostique du DS $\geq 6.5\%$ (test normalisé et validé)**

- Seuil de 6,5% : point d'inflexion de la courbe, au dessus duquel la prévalence de la **rétinopathie diabétique** augmente fortement
- **Non recommandé pour le diagnostic chez les enfants, les adolescents et les femmes enceintes (DTI soupçonné ?)**



9 % => 2,10 g/l

8 % => 1,80 g/l

7 % => 1,50 g/l

6 % => 1,20 g/l

1. Hémoglobine glyquée ou glycosilée : HbA_{1c}

Phase postanalytique

	Profil du patient	HbA _{1c} cible
Cas général	La plupart des patients avec un DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire, sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des modifications thérapeutiques du mode de vie, puis, en cas d'échec, par un ou plusieurs traitements ne provoquant pas d'hypoglycémie.	≤ 6,5 %
	Patients DT2 : – avec une espérance de vie limitée (< 5 ans) – avec une (ou plusieurs) comorbidité(s) sévère(s) – ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification thérapeutique expose au risque d'hypoglycémies sévères.	≤ 8 % sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline
Personnes âgées ¹	Dites « en bonne santé », bien intégrées socialement et autonomes d'un point de vue décisionnel et fonctionnel, et dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante.	≤ 7 % ²
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des « dépendants et/ou à la santé très altérée ».	≤ 8,5 % ³ sans aller au-dessous de 7,5 % ³ en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline⁴
	Dites « dépendantes et/ou à la santé très altérée », en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social.	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L sans aller au-dessous de 8 % et de glycémies préprandiales à 1,40 g/L en cas de traitement par SU, glinide, ou insuline⁴
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A et 3B) ⁵	≤ 7 % ²
	IRC sévère et terminale (stade 4 et 5) ⁵	≤ 8 % sans aller au-dessous de 7 % en cas de traitement par glinide ou insuline (SU contre-indiqués)
Patientes enceintes ou envisageant de l'être ⁶	Avant d'envisager la grossesse	≤ 6,5 %
	Durant la grossesse	≤ 6,5 % et glycémies capillaires < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en postprandial à 2 h

2. Les Fructosamines

■ Définition :

- Protéines plasmatiques glyquées
- Renseigne équilibre glycémique 2 à 3 semaines avant dosage
- Autre appellation : **index de Fructosamine**

■ Intérêts du dosage

- **Si interprétation impossible du dosage HbA_{1c}**: hémolyse, hémoglobopathies homozygotes,...
- Besoin marqueur à cinétique rapide : femme enceinte diabétique

2. Les Fructosamines

- **Phase préanalytique**: plasma hépariné, tube EDTA pour dosage de l'HbA_{1c}
- **Phase analytique**:
 - **méthode colorimétrique non spécifique, standardisée SFBC**
 - **Méthode enzymatique**
- **Phase post analytique**
 - Valeur de référence: 205 à 285 µmol/L
 - Objectif thérapeutique < 350µmol/L
 - Précautions interprétations: **hémococoncentration, hémodilution, syndrome néphrotique**

3. Albuminurie

- **Définition:** Excrétion de faibles concentrations d'albumine urinaire

Intérêts :

- Marqueur de suivie de l'évolution de la maladie+++
- Marqueur précoce des atteintes vasculaires encore réversibles
 - **Néphropathie diabétique : diabète de type 1 et 2**
 - **Risque cardio-vasculaire : particulièrement diabète de type 2**
- Dosage réalisé une fois par an

3. Albuminurie

■ Phase préanalytique

- Totalité des urines de 24h : gold standard mais difficultés de recueil
- Echantillon unique: 1ère , 2ème miction matinale ou aléatoire ++++

■ Phase analytique:

- Méthode immunologique
- **Problème de standardisation**

■ Phase post-analytique

- Urines de 24H : <30mg/24H
- Echantillon du matin : < 20mg/l
- **Miction urinaire : Calcul Ratio Albuminurie/Créatininurie (ACR : critère de classification de la maladie rénale chronique)**

4. Bilan lipidique

- Intérêt : Marqueur de suivi de l'évolution de la maladie
- **Fréquence des hyperlipoprotéinemies → risque cardiovasculaire :**
 - Augmentation: cholestérol total, cholestérol LDL et TG
 - Diminution du cholestérol HDL
- Dosages réalisés une fois par an
- **Objectif : Cholestérol LDL <1g/L**

PLAN

I. Introduction

II. Rappel physiologique

III. Physiopathologie du diabète

IV. Classification du diabète

V. Rôle du laboratoire : Dépistage et diagnostic

VI. Marqueurs de suivi

VII. Complications aiguës et chroniques

VIII. conclusion

Complications aiguës → Comas métaboliques : **urgences vitales**

A. Coma hypoglycémique

B. Comas hyperglycémiques

1. Coma acido-cétosique

2. Coma hyperosmolaire ou Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH)

3. Coma lactique: peu fréquent

A. Coma hypoglycémique

- **L'hypoglycémie est la complication la plus fréquente +++**
- **Diabète de type 1+++** : risque augmente si inadéquation entre dose d'insuline, apports glucidiques, alcool, ...
- Diabète de type 2 traité par les sulfamides hypoglycémiant à durée d'action longue : rechercher l'association des médicaments potentialisant l'effet (salicylés, AVK, ...)

A. Coma hypoglycémique

Physiopathologie

- Hypoglycémie → **augmentation du débit vasculaire cérébral** pour apporter une quantité suffisante d'O₂ au cerveau : la compensation devient insuffisante
- **Réaction adrénérgique de compensation** → 1ers signes cliniques généraux : **sueurs, pâleur, angoisse**

A. Coma hypoglycémique

Signes biochimiques

Étude biochimique a minima : **glycémie, recherche glycosurie et acétonurie**

- **Hypoglycémie**

- **Clinique** : **<0,54 g/l** → sueurs, palpitations, pâleurs, anxiété, faim, crampes

- **Majeure** → troubles de la conscience, convulsions puis coma

- Rechercher urinaires :

- Glycosurie : absence

- Acétonurie : absence

- Bilan acidobasique (pH, bicarbonates) : normal

A. Coma hypoglycémique

Traitement

- **Épisodes non sévères** : ingestion d'hydrates de carbone par le patient suffit à corriger l'hypoglycémie (jus de fruit, sucre, biscuit, repas...).
- **Épisodes sévères** :
 - **Injection de 20 à 40 ml de sérum glucosé 30% en IV**
 - **Injection de glucagon en IM (1mg) : diabète de type 1 +++**
 - **Une mise en oeuvre rapide évite les séquelles neurologiques**

B. Coma hyperglycémiques

- Signe commun → **déshydratation extra et intracellulaire**
- → Signes biochimiques : / hématoците, protides sanguins et urémie
- → signes cliniques :
 - Déshydratation extracellulaire : **peau sèche, tension artérielle, pouls accéléré**
 - Déshydratation intracellulaire : **sécheresse buccale, soif, polydipsie**

B.1 Coma Acidocétosique

Complication fréquente du diabète de type 1 par carence en insuline :
mode de découverte du diabète, déséquilibre grave lors d'infections, stress, corticothérapie, inobservance du traitement

Physiopathologie

- Carence insuline → baisse glucose intracellulaire → mobilisation des AG
- AG → acétyl-CoA → corps cétoniques : **acétoacétate**, **β -hydroxybutyrate**
dans le sang et urines
- Carence insuline, glycogénolyse et **néoglucogenèse** → Hyperglycémie

B.1 Coma Acidocétosique

Signes biochimiques et cliniques

3 déterminations en urgence :

- **Glycémie** : très augmentée $> 13,5$ mmol/l soit $> 2,5$ g/l
- **Glycosurie** : +++ avec polyurie
- **Recherche de corps cétoniques urinaires** : présence importante

Autres perturbations métaboliques \leftarrow hyperglycémie et acidocétose :

- Ionogramme complet
- Taux de protides + hémocrite (hémogramme)
- pH et gaz du sang

Traitement : insulinothérapie, perfusion hydroélectrolytique, suivi biologique

B.2 Coma hyperosmolaire

- Rare (incidence 1%) mais toujours grave (taux de mortalité 15%)
- sujets âgés diabète de type 2 +++, insulinémie faible ou hydratation insuffisante

Physiopathologie

- **Hyperglycémie** ← insulino-résistance et néoglycogénèse + glycogénolyse
- **Glycosurie et diurèse osmotique** ← hyperglycémie
- **Absence de cétose** ← taux résiduel d'insuline

B.2 Coma hyperosmolaire

Biochimie : début progressif et souvent insidieux

- **Troubles métaboliques**

- Hyperglycémie très importante + glycosurie massive
- **Cétonurie : absence**
- Urémie augmentée ← hypercatabolisme + insuffisance rénale

- **Troubles hydroélectrolytiques**

- pH, bicarbonates : normaux
- Natrémie et chlorémie → déshydratation intracellulaire
- Hématocrite et protides totaux → déshydratation extracellulaire
 - Déshydratation globale
- Kaliémie : normale ou augmentée
- Hyperosmolarité plasmatique majeure >350 mosm/L

- **Traitement : insulinothérapie, perfusion hydroélectrolytique, suivi biologique**

B.3 Coma par acidose lactique

- L'acidose lactique est une acidose métabolique organique due à une accumulation d'acide lactique par augmentation de sa production ou diminution de son utilisation
- On parle d'acidose lactique en présence d'une **acidose métabolique organique + lactatémie supérieure à 5 mmol/L**
- Le traitement par metformine chez le diabétique de type 2 expose classiquement au risque d'acidose lactique
- Très rare et de mauvais pronostic

B.3 Coma par acidose lactique

Physiopathologie

Hypoxie cellulaire → accumulation de lactates par excès de production, insuffisance hépatique (augmentation NAD réduit), inhibition néoglucogenèse par le traitement

Signes cliniques

Début brutal et aggravation rapide

- Coma de type variable
- Troubles digestifs
- Signes respiratoires avec dyspnée d'acidose sans odeur acétonique de l'haleine
- Déshydratation aigue globale
- Collapsus cardiovasculaire et hypothermie

B.3 Coma par acidose lactique

Signes biochimiques

Troubles métaboliques:

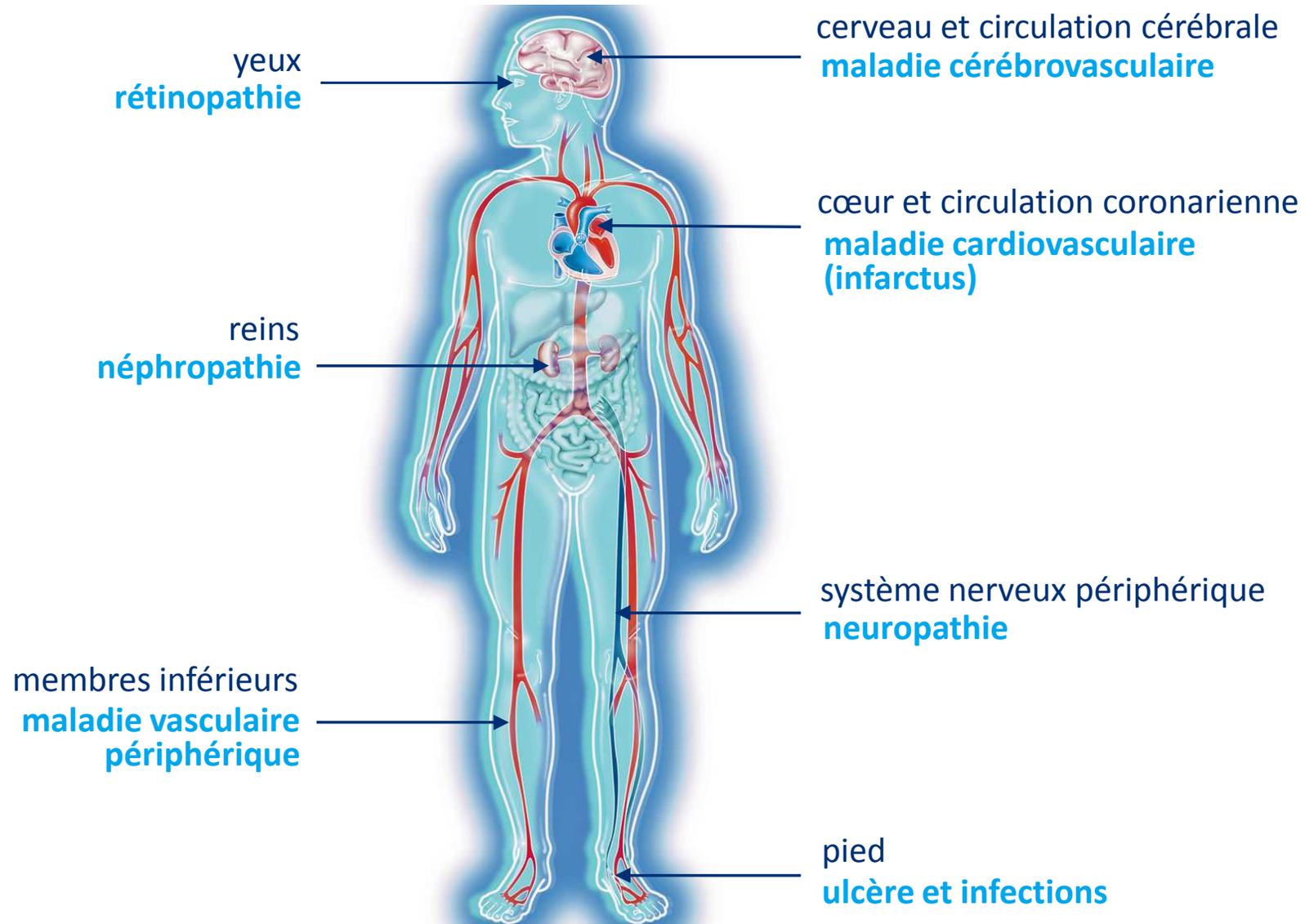
- **Glycémie : augmentation modérée**
- **Glycosurie : nulle ou très peu positive**
- **Cétonémie et cétonurie : nulles**
- **Lactacidémie $\geq 5\text{mmol/l}$**

Troubles hydroélectrolytiques :

- pH et bicarbonates : abaissés
- Natrémie : normale ou peu diminuée
- Kaliémie : normale ou augmentée
- Chlorémie : diminuée

Traitement : mesures de réanimation, insulinothérapie

Complications chroniques



(1) Traitement médicamenteux du diabète de type 2. Recommandation de bonne pratique. Afssaps – HAS Novembre 2006.

Complications chroniques

Macro-angiopathies → Atteinte des gros vaisseaux

- Le diabète multiplie par deux ou trois le risque d'*accidents cardiovasculaires* : angine de poitrine, IDM, artériopathie des membres inférieurs, AVC
- Facteurs de risques : obésité, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, tabagisme

Micro-angiopathies → Atteinte des petits vaisseaux

- **Rétinopathie diabétique** : après +s années d'évolution
- **Néphropathie diabétique** : microalbuminurie ?
- Neuropathie diabétique : nerfs périphériques, SNV
 - Neuropathie périphérique : ulcération cutanée chronique

Complication en cas de grossesse

Importance de l'équilibre glycémique avant grossesse

- Risque avortement
- Malformations fœtales
- Décès fœtal

Diabète gestationnel: importance dépistage et prise en charge précoce

- **Complications Fœtales et Néonatales :** dystocie des épaules, lésions du plexus brachial, hypoglycémie , détresse respiratoire.....
- **Complications maternelles:** prééclampsie, césarienne
- **Complications métaboliques à plus long terme :**
 - **Mère:** diabète type 2, Syndrome métabolique
 - **Enfants :** obésité, diabète à l'âge adulte

PLAN

I. Introduction

II. Rappel physiologique

III. Physiopathologie du diabète

IV. Classification du diabète

V. Rôle du laboratoire : Dépistage et diagnostic

VI. Marqueurs de suivi

VII. Complications aiguës et chroniques

VIII. conclusion

- Problème de santé publique mondial
- **Dépistage, Diagnostic et Surveillance +++**
- Le glucose élément clé du maintien de l'homéostasie de l'organisme son dosage est une **urgence biologique et technique** :
 - **méthode de référence à Hexokinase**

Objectifs:

- Bon équilibre glycémique
- Réduction complications

MERCI DE VOTRE ATTENTION