

# TROUBLES DU METABOLISME DES GLUCIDES

Pr .B. AIT ABDELKADER

2022 / 2023

# Le diabète sucré

## Définition

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

# Définition

Le diabète est défini par :

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

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

# Le diabète sucré : Définition et Diagnostic

Trouble métabolique caractérisé par une **hyperglycémie chronique**

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



Weight Loss



Extreme Tiredness



Increased Hunger



Excessive Thirst



Frequent Urination



Tingling and Numbness



Blurred Vision



Unhealed Wound

Critères de diagnostic selon OMS/FID

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



État prédiabétique

# Classification du diabete

## Diabète type 1

- 1/ 1a auto-immun insulino -dependant /LADA
- 2/ 1b idiopathique

## Diabète type 2

- 1/ anomalie de sécrétion a l'insuline
- 2/ anomalie de réponse a l'insuline

## Diabète mixte

- 1/ diabète LADA
- 2/ diabète cétosique dans le diabète de type 2

## Autres types

- 1/ monogénique
  - \*\*monogénique anomalie de sécrétion des cellules beta
  - \*\* monogénique anomalie de l'action de l'insuline
- 2/ anomalie de sécrétion du pancréas exocrine
- 3/ maladie endocriniennes
- 4/maladies infectieuses
- 5/ causes médicamenteuses
- 6/autres syndromes génétiques

## Diabètes inclassables

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

## Diabète gestationnel

# Diabète de type 1

- Clinique :

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

# Diabète de type 1

- Facteurs de risques

- Facteurs génétiques :

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

- Facteurs environnementaux :

- Viandes fumées ( nitrosamines)
    - Virus ?

# 1- Diabète de type 1

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

# Diabète de type 1

- **Ac anti-cellules d'îlots (ICA)**
  - Présents chez + 70 % D1
  - VP = 60-80% chez apparentés 1<sup>er</sup> degré d'un D1
  - Difficultés de dosage, absence de standardisation
- **Ac anti-protéine tyrosine phosphatase IA-2**
  - Présents chez 55-75% D1
  - + fréquents chez patients jeunes et DR4

# Diabète de type 1

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

# Diabète de type 1

- LADA = Latent Auto-immune Diabète of the Adult
  - Présence de marqueurs immunogénétiques **spécifiques de D1** chez des **patients initialement considérés comme D2**
  - **Caractéristiques spécifiques de D2 ( insulinoR)**
  - **Révélation des LADA est moins brutale que D1**
  - **Anti-diabétiques oraux donnent de bons résultats dans les 1ères années d'évolution**

# Diabète de type 1

- D1 idiopathique

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

# Diabète de type 2

- Pathologie **hétérogène**, **non auto-immune**
- Forme la + fréquente = + **80 % de l'ensemble des diabètes**
- Prévalence **croissante** :
  - Dans le monde 

—	}	30 millions en 1985
		460 millions en 2021
- Fréquence des formes asymptomatiques **imposant des prélèvements sanguins systématiques pour mesurer la glycémie**

# FACTEURS DE SURVENUE DU DIABETE DE TYPE 2

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

# Diabète de type 2

- **Facteurs génétiques :**
  - **Forte influence génétique** : atcd de D2 dans la famille chez **> 50 % des patients**
  - **Jumeaux homozygotes** = concordance à 90 %
- **Facteurs environnementaux :**
  - **Déséquilibre nutritionnel**
  - **Activité physique insuffisante**
  - **Obésité** surtout **androïde**

# Diabète de type 2

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

# Diabète de type 2

- Malgré une sécrétion résiduelle, l'insuline ne peut agir donc :

- **Dans le foie :** ↘ captation du glucose et ↗ néoglucogénèse

- **Dans le tissu adipeux :** ↘ captation du glucose et ↗ lipolyse

- **Dans le muscle strié :** ↘ captation du glucose et de la glycogénèse

# Autres types de diabètes spécifiques

## A) Défauts génétiques de la fonction des cellules $\beta$

- **MODY = Maturity Onset Diabete of the Young**
- **Formes héréditaires** de diabète sucré **transmise sur mode AD**
- **Gravité variable**
- **développement chez enfant et adulte jeune**
- **Capacité sécrétoire en insuline est quantitativement insuffisante** mais **sans insulinoR**

# Autres types de diabète spécifiques

- Chr 20, **HNF-4 $\alpha$** , **MODY 1**
- Chr 7, **GLUCOKINASE**, **MODY 2**
- Chr 12, **HNF-1 $\alpha$** , **MODY 3**
- Chr 13, **IPF-1**, **MODY 4**
- Chr 17, **HNF-1 $\beta$** , **MODY 5**
- Maladies mitochondriales
  - Gène codant pour l' **ARNt-leucine**...

## B) Autres types de diabète spécifiques

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

# Diabètes de type spéciaux

## Les diabètes secondaires

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

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

# DIABETE ET GROSSESSE

- GROSSESSE survenant chez une diabétique
  - En général, Diabétique de type 1
  - Parfois, diabétique de type 2
1. programmer la grossesse
  2. intensifier ou mettre en route insulinothérapie(injections multiples ou pompe)et autocontrôle
  3. suivi endocrino et obstétric approché

# CONSEQUENCES DE L'HYPERGLYCEMIE SUR LE FOETUS

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

# MODALITES DE PRISE EN CHARGE

## Dès le début de la grossesse

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

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

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

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

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

# HYPOGLYCEMIES

# DEFINITIONS

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

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

# LES HYPOGLYCEMIES

## Classification physio-pathologique:

### 1) Déficits enzymatiques:

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

### 2) Defauts de substrats

### 3) hyperinsulinisme

#### 4) Déficits endocriniens:

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

#### 5) Diverses ou acquises:

- toxiques (alcools, agents hypoglycémiants, aspirine)
- insuffisance hépato-cellulaire (hépatites).

# GALACTOSEMIE

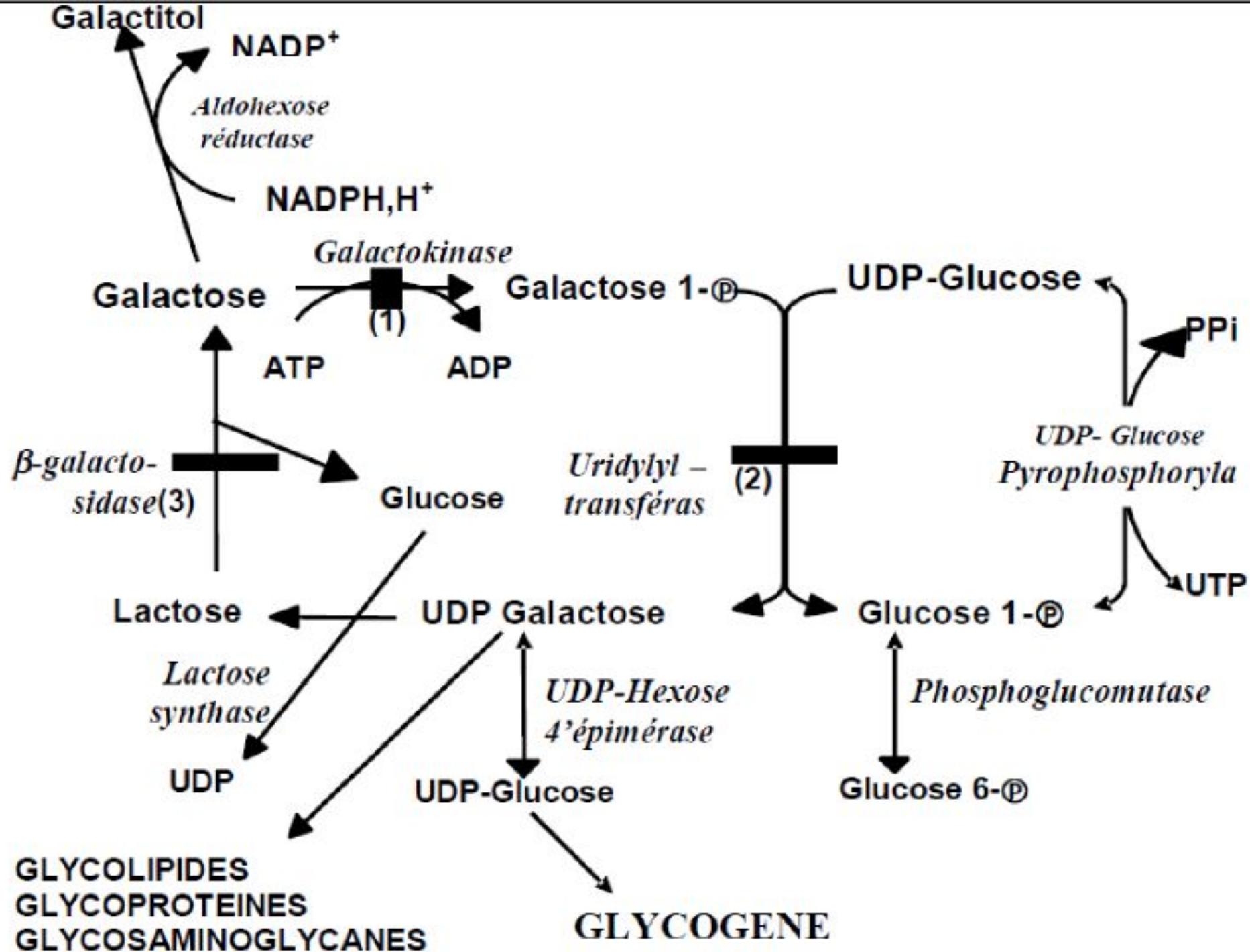
## Définition :

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

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

On en reconnaît deux types.

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



❖ Le galactose peut aussi entrer dans plusieurs voies métaboliques :

- ✓ Le galactose peut être **oxydé** de façon limitée par une **galactose oxydase** aboutissant à la formation **d'acide galactosique**, de **xylulose** et de CO<sub>2</sub>.
- ✓ **Dans le cristallin**, le galactose est transformé par l'intermédiaire d'une **aldose réductase** en **galactitol**, qui s'accumule dans le cristallin, en conséquence de quoi, il entraîne une **hyperhydratation** avec diminution du **glutathion lenticulaire** qui provoque l'apparition d'une **cataracte**.

## Signes cliniques:

### ☐ Chez le nourrisson:

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

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

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

## Rôle du biologiste

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

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

### 2) Exploration biochimique pour confirmer le diagnostic

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

2/ Mesure de l'activité **GALT**.

# INTOLÉRANCE HÉRÉDITAIRE AU FRUCTOSE

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

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



# Conséquences métaboliques :

## 1 – Régime riche en fructose

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

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

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

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

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

## 2 – Déficiences enzymatiques héréditaires

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

⊗ L'absence de **l'aldolase 2**, qui clive le fructose 1-P intracellulaire, entraîne son piégeage dans le foie et le dysfonctionnement de ce dernier :

⊗ **hypoglycémie sévère**, dès que l'enfant est mis sous alimentation sucrée.

**La mise en évidence du déficit enzymatique par biopsie hépatique**

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

## *Clinique:*

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

# RÔLE DU BIOLOGISTE

## 1. examen de première intention :

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

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

## 2/ Exploration biochimique pour confirmer le diagnostic :

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

- ✓ 30g de fructose/m<sup>2</sup> sous forme de soluté à 20g% on prélève à t 0, 30, 60, 120 et 180 minutes et on dose le glucose et le fructose.
- ✓ La fructosémie chez un sujet normal est de 0,15 à 0,20 g/l à la 60ème minute,
- ✓ la glycémie varie au cours de l'épreuve,
- ✓ la fructosurie et la glucosurie restent négatives.

### En cas d'intolérance au fructose, on observe

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

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

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

# Traitement

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

# LES GLYCOGENOSES

# GENERALITES

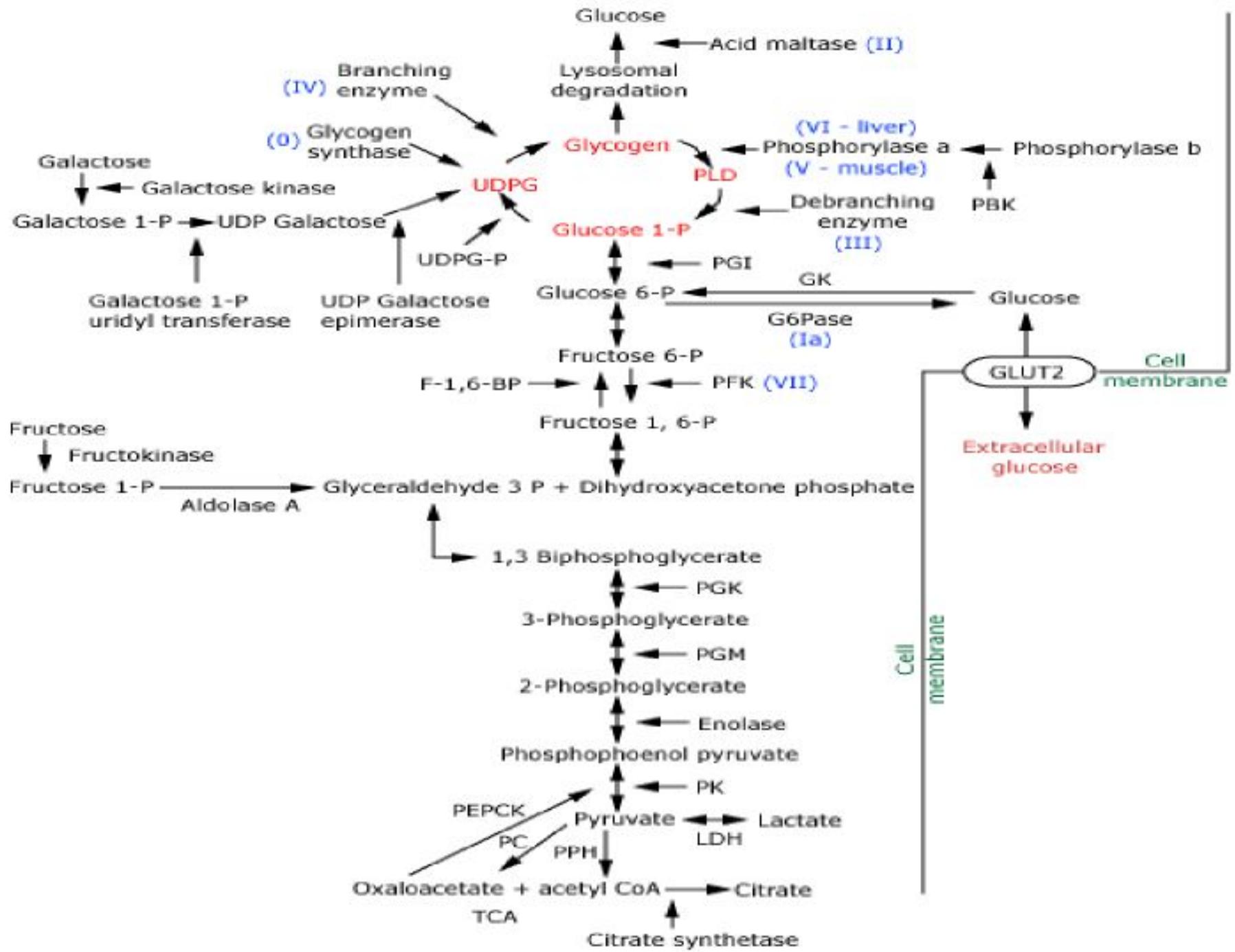
Les glycogénoses sont des maladies **génétiq**ues du métabolisme du glycogène.

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

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

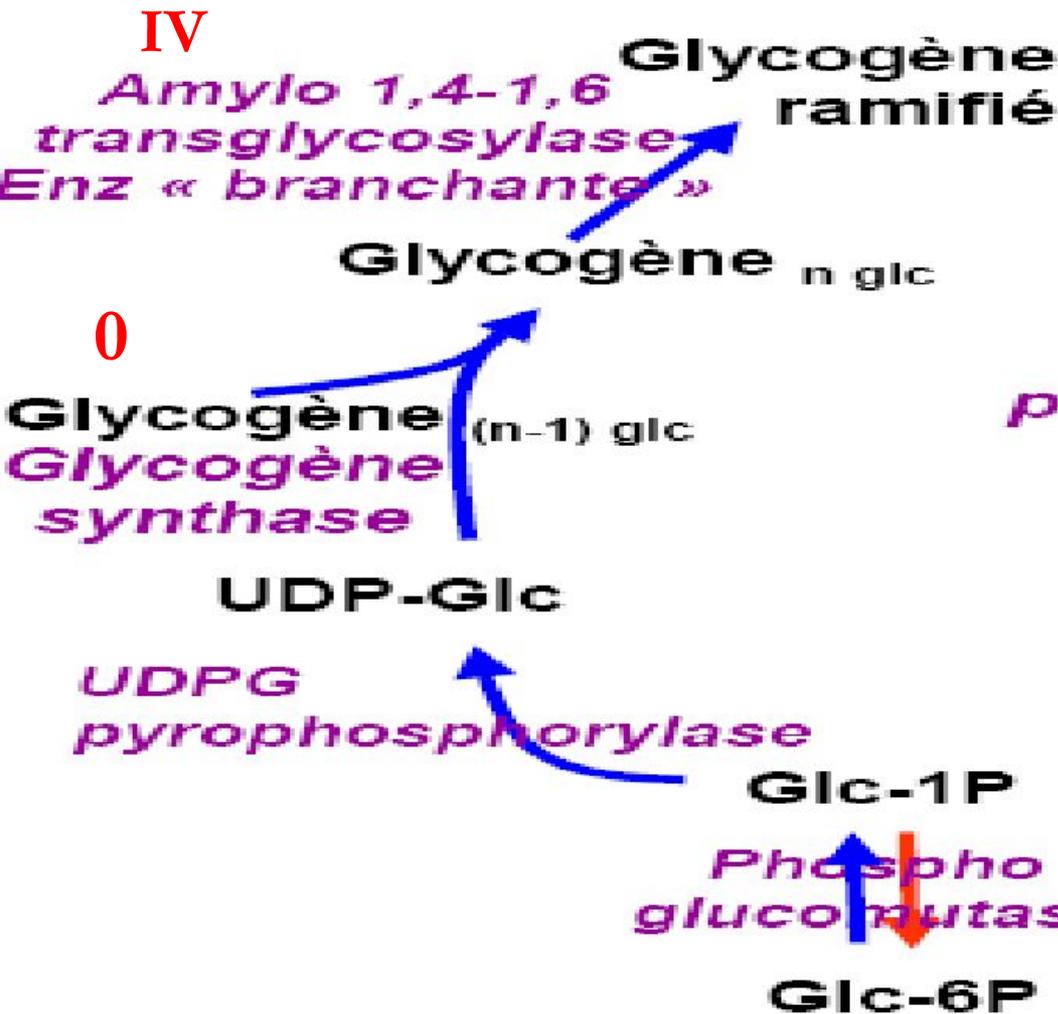
# GENERALITES

- Le Glycogène, est un polymère de glucose qui sert de réserve d'énergie rapidement mobilisable.
- est constitué de chaînes de résidus glucose reliées par une liaison  $\alpha$ -1,4 ; les chaînes sont reliées entre elles par des branchements  $\alpha$ -1,6.
- Le glycogène hépatique est utilisé pour maintenir l'homéostasie du glucose sanguin et comme source d'énergie pour la contraction des muscles.
- Le foie stocke du glucose sous forme de glycogène (habituellement jusqu'à environ 5g de glycogène pour 100g de tissu hépatique).

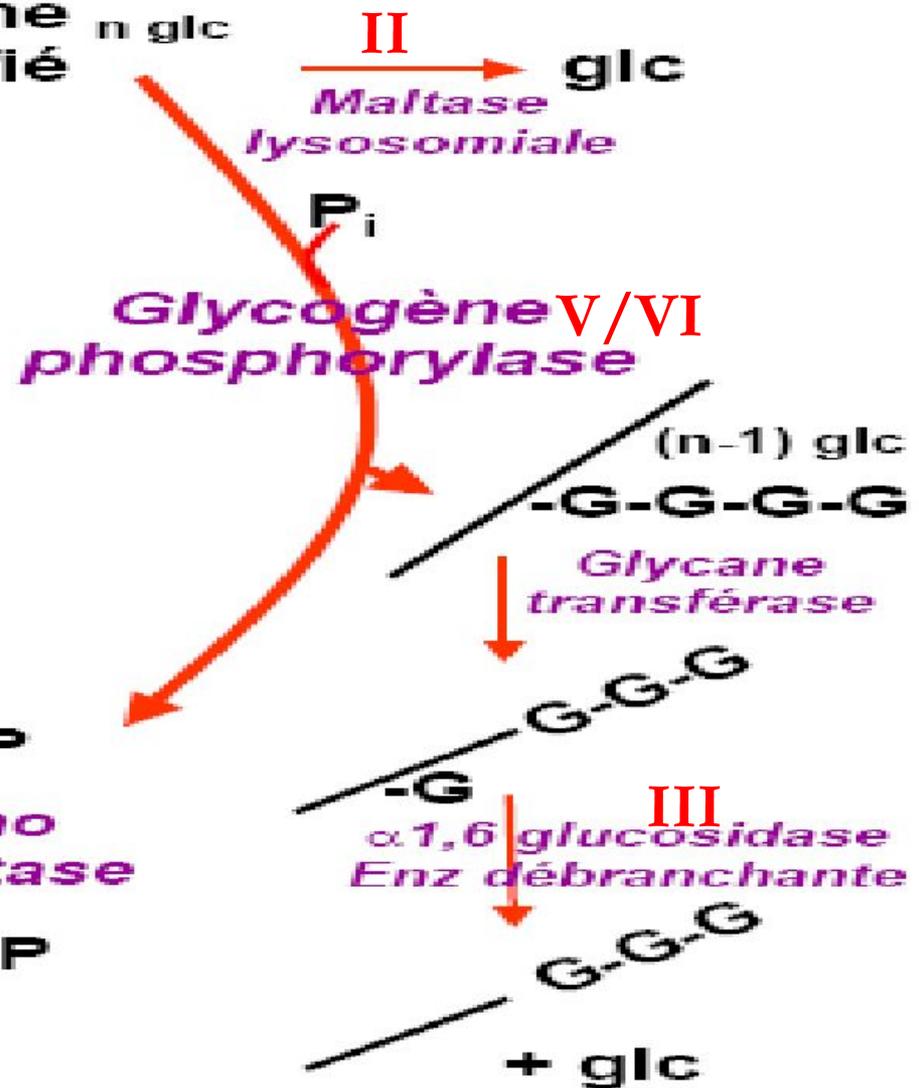


# RAPPEL MÉTABOLIQUE

## Glycogénogénèse



## Glycogénolyse



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

- **La glycogénose de type IX**

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

Elle est due au déficit **en phosphoglycérate kinase (PGK)**

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

- **La glycogénose de type X**

Maladie très rare : quinzaine rapportés.

Elle est due au déficit en **phosphoglycérate mutase**

- **La glycogénose de type XI**

est une maladie très rare : dizaine de cas.

Elle est due au déficit en **lactate déhydrogénase (LDH)**.

## Glycogénose de type XIV

Une nouvelle glycogénose a pu être identifiée chez un patient Français en 2007.

La biopsie musculaire montre la présence d'un déficit de l'enzyme **phosphoglucomutase**. (chromosome 1)

