

EXPLORATION BIOCHIMIQUE  
DES DIABETES

Dr A IMBARD



université  
PARIS-SACLAY



1

**I- Généralités:**  
**1- Définition**

Groupe de maladies métaboliques caractérisées par la présence  
d'une **hyperglycémie chronique**

Hyperglycémie chronique car carence absolue ou relative en insuline

- Déficience de sécrétion d'insuline **OU**
- Anomalies de l'action de l'insuline sur les tissus cibles **OU**
- Association des deux

Hyperglycémie chronique  $\Rightarrow$  complications :

- yeux
- reins
- nerfs
- cœur
- vaisseaux

Maladie **multifactorielle** : facteurs génétiques + environnementaux

2

## 2- Classification

### Classification OMS:

- **Diabète de type 1 (DT1)** : avant  $\approx$  20-30 ans
- **Diabète de type 2 (DT2)** : après  $\approx$  40-50 ans  
(se retrouve désormais chez l'adolescent : obésité + inactivité physique)
- **DT2 secondaires**
- **Diabète gestationnel**
- **Autres diabètes**

NB : suppression des termes diabète insulino-dépendant (DID) et diabète insulino-indépendant (DNID)

3

## 3- Epidémiologie

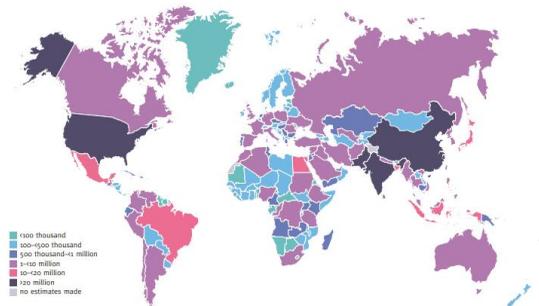
En France : **3 900 000** personnes sont traitées pour un diabète chez les >25 ans : **5,3%** (9 cas sur 10 : DT2)

En France, estimation du diabète diagnostiqué et non traité chez les >25 ans = **1,2%** (2014-2016)

En France, estimation du diabète non diagnostiqué chez les >25 ans = **1,7%** (2014-2016)

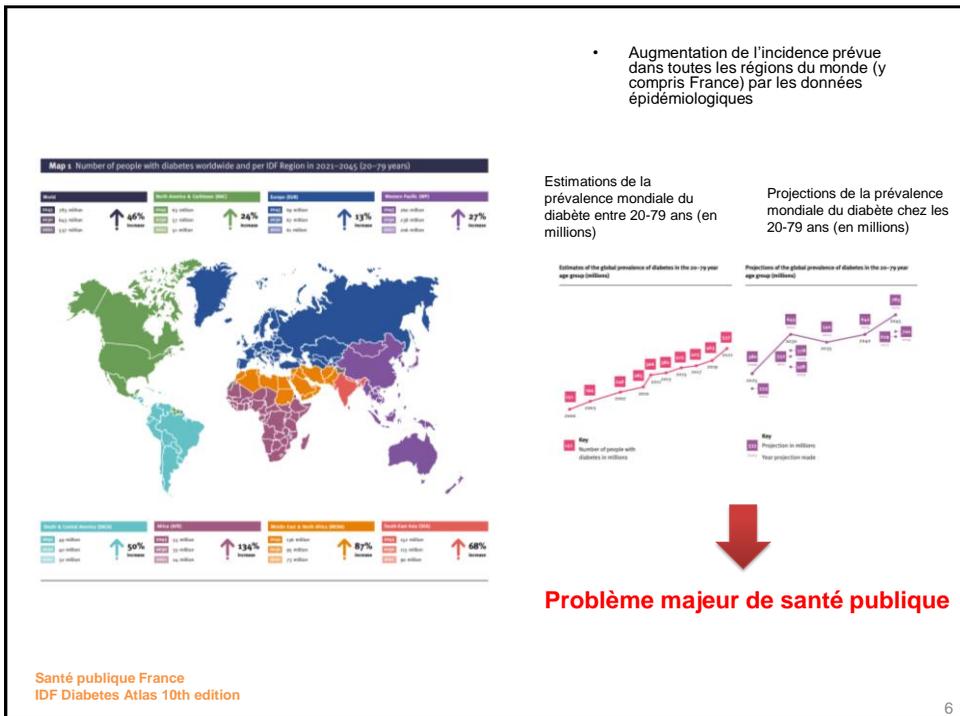
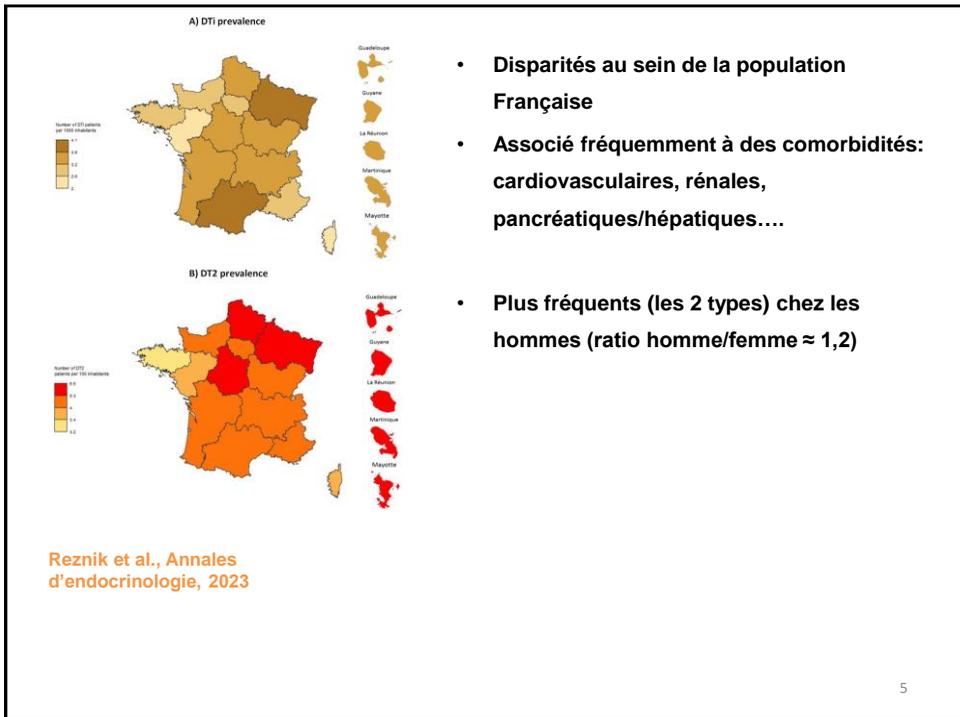
→ sous-estimation du nombre réel de diabétiques

Map 3.1 Estimated total number of adults (20-79 years) with diabetes in 2021



Santé publique France  
IDF Diabetes Atlas 10th edition

4



#### 4- Eléments de Physiopathologie

Différents types de diabète : les 2 plus fréquents sont :

- **Diabète de type 1 (DT1)** : avant  $\approx$  20-30 ans
- **Diabète de type 2 (DT2)** : après  $\approx$  40-50 ans  
(se retrouve désormais chez l'adolescent : obésité + inactivité physique)



Entités différentes sur le plan clinique et physiopathologique  
Ils ont en commun : **hyperglycémie chronique + complications**

7

#### a- le DT1

<10 % des cas de diabète

Destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas  $\Rightarrow$  **carence absolue** en insuline

Secondaire à la destruction progressive des cellules  $\beta$ -pancréatiques =sécrétant l'insuline

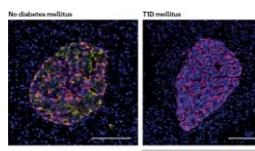
$\rightarrow$  Maladie auto-immune, présence d'autoAc avant le stade diabète

Enfants +++ (<20-30 ans)

Rôle des facteurs environnementaux : virus, microbiote intestinal...

Facteurs de prédisposition génétique

Cas particulier du LADA= Latent autoimmun Diabetes in Adults= DT1 à installation progressive et tardive



Ezirik, 2023 Nature reviews endocrinology

8

## **b- le DT2**

>90 % diabètes

**DT2** : associe une **insulino-résistance** à une **insulinopénie**

La prédominance d'une des deux anomalies est variable

Production insuffisante d'insuline face à une demande accrue de l'organisme causée par une augmentation de la résistance des tissus cibles de l'insuline (foie, muscle, tissu adipeux)

>40-50 mais apparition de cas dès l'adolescence

Facteurs génétiques +++ mais aucun gène majeur détecté (polygénique?)

+ facteurs environnementaux: obésité, âge

9

## **c- Autres**

**Diabète gestationnel (DG)** : trouble de la **tolérance au glucose** survenant pour la 1<sup>ère</sup> fois pendant la grossesse (cf + loin)

En France : 2 à 6% des grossesses

**Autres diabètes:** (cf cours I. KANSAU)



**Ne pas oublier les causes de diabètes secondaires !  
(cf cours I. KANSAU)**

10

## II- Critères de diagnostic :

VU de la glycémie à jeun : 3,9-5,5 mmol/L

(facteur de conversion : g/L x 5,55 = mmol/L)

Plusieurs critères coexistants et validés par l'OMS1999 & l'ANAES (HAS) 2003 :

1/ Glycémie à jeun  $\geq 7$  mmol/L (jeune = >8h de jeune pour un adulte)

2/ Glycémie à tout moment  $\geq 11,1$  mmol/L

3/ Glycémie 2h après charge en glucose de 75g  $\geq 11,1$  mmol/L\*

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

\*rarement utile: glycémie à jeun souvent parlante quand test de charge anormal  
→ L'HGPO n'est pas recommandée pour le diagnostic et doit devenir **exceptionnelle**

Point d'appel possible: corps cétoniques ou glucose dans les urines → confirmation diagnostique nécessaire ensuite

11

Figure 1.1 Modified diagnostic criteria for diabetes<sup>1</sup>

Test	Diabetes Should be diagnosed if ONE OR MORE of the following criteria are met
 Fasting plasma glucose	$\geq 7,0$ mmol/L (126 mg/dL)
or	
 Two-hour plasma glucose after 75g oral glucose load (oral glucose tolerance test (OGTT))	$\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL)
or	
 HbA <sub>1c</sub>	$\geq 48$ mmol/mol (equivalent to 6.5%)
or	
 Random plasma glucose in the presence of symptoms of hyperglycaemia	$\geq 11,1$ mmol/L (200 mg/dL)

Critère dans les recommandation OMS, utilisé aux USA

**Mais non utilisé en France pour le diagnostic**

**Figure 1.1** Modified diagnostic criteria for diabetes<sup>1</sup>

Test	Diabetes Should be diagnosed if ONE OR MORE of the following criteria are met	Impaired Glucose Tolerance (IGT) Should be diagnosed if BOTH of the following criteria are met	Impaired Fasting Glucose (IFG) Should be diagnosed if THE FIRST OR BOTH of the following are met
Fasting plasma glucose	<b>≥7.0</b> mmol/L (126 mg/dL)	<b>&lt;7.0</b> mmol/L (126 mg/dL)	<b>6.1 – 6.9</b> mmol/L (110 – 125 mg/dL)
Two-hour plasma glucose after 75g oral glucose load (oral glucose tolerance test (OGTT))	<b>≥11.1</b> mmol/L (200 mg/dL)	<b>≥7.8 and &lt;11.1</b> mmol/L (140–200 mg/dL)	<b>&lt;7.8</b> mmol/L (140 mg/dL)
HbA1c	<b>≥48</b> mmol/mol (equivalent to 6.5%)		
Random plasma glucose in the presence of symptoms of hyperglycaemia	<b>≥11.1</b> mmol/L (200 mg/dL)		

**Intolérance au glucose & Hyperglycémie modérée à jeun:**

Augmentation de la glycémie > à la normale MAIS inférieure au seuil de diagnostic du diabète

Autres termes utilisés: « prédiabète », « hyperglycémie non diabétique »...

Intérêt: → Risque accru de développer un DT2 et une MCV dans le futur

IDF Diabetes Atlas 10th edition

13

**Tableau récapitulatif des critères de diagnostic des anomalies du métabolisme du glucose (G = glycémie)**

Sujet non diabétique	À jeun G < 6,1 mmol/L (1,10 g/l) 120 min* G < 7,8 mmol/L (1,40 g/L)
Diabète	À jeun G ≥ 7 mmol/L (1,26 g/l) 120 min* G ≥ 11,1 mmol/L (2 g/L)
Hyperglycémie modérée à jeun <sup>1</sup> (impaired fasting glucose)	A jeun G ≥ 6,1 mmol/L et < 7 mmol/L
Intolérance au glucose <sup>1</sup> (Impaired glucose tolerance)	120 min* G ≥ 7,8 mmol/L et < 11,1 mmol/L

\* Après 75g de glucose per os

<sup>1</sup> 25 à 50% évolueront vers un diabète dans les 10 ans ⇒ **sujets à surveiller annuellement**

14

## 1- Diabète de type 1 :

### a- Cas typique :

- Début rapide avec installation en quelques semaines d'un **syndrome cardinal** :

- polyurie (3 à 4 L/24h)
- polydipsie
- polyphagie associée à un
- amaigrissement (4-10 kg en 1 à 2 mois) + fatigue

- **Diagnostic** : mesure de la glycémie  $\Rightarrow$  instituer le traitement sans tarder

- Pas besoin d'examens biologiques complémentaires pour le diagnostic des cas typiques (HLA, auto-Ac etc...)

### b- DT1 lent : LADA (*Latent Autoimmun Diabetes in Adults*)

- Véritable DT1 mais à installation tardive et progressive  $\Rightarrow$  **âge plus tardif**

- Sujet de moins de 40 ans, sans obésité et/ou autre MAI

- **Diagnostic** : Ac anti-GAD

Ac anti-GAD = Ac anti-décarboxylase de l'acide glutamique

15

## 2- Diabète de type 2 (DT2) :

Passe souvent inaperçu car l'hyperglycémie se développe graduellement

$\rightarrow$  délai entre l'apparition de la maladie et le diagnostic

Sujets asymptomatiques mais susceptibles de développer des complications macro et micro-vasculaires  $\Rightarrow$  dépistage ?

Propositions de l'Anaes (février 2003)

Qui est concerné ?

- **dépistage opportuniste ciblé** des sujets de **+ de 45 ans** ayant, **en + de l'âge**, un des marqueurs de risque de DT2 suivants :

- origine non caucasienne et/ou migrant
- marqueurs cliniques et biochimiques :
  - excès pondéral :  $IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$
  - HTA  $\geq 140$  et/ou  $\geq 90$  mmHg et/ou HTA traitée
  - C-HDL  $\leq 0,9$  mmol/L (0,35 g/L) et/ou TG  $\geq 2,3$  mmol/L (2 g/L) et/ou dyslipidémie traitée
  - ATCD de : \* diabète familial (1<sup>er</sup> degré)
    - \* diabète gestationnel ou enfant de + de 4kg à la naissance
    - \* diabète temporairement induit (ex : cortico-induit)

- **dépistage communautaire ciblé** sur les sujets de + de 45 ans en situation de **précarité** (avec ou sans autre marqueur de risque associé)

16

### Comment dépister ?

Par un test de glycémie veineuse à jeun effectué dans un laboratoire

Si le **test est positif** ( $\geq 7,0$  mmol/L) → médecin → 2<sup>ème</sup> mesure pour confirmer le diagnostic

Si le **test est négatif** :

- test répété tous les ans si le sujet présente une **hyperglycémie modérée à jeun**
- test répété entre 1 et 3 ans pour les sujets ayant **plusieurs marqueurs de risque**
- test répété tous les 3 ans pour tous les autres

→ **Il est recommandé de faire un dépistage simultané des facteurs de risque CV**

17

### 3- Diabète gestationnel (DG) :

**Trouble de la tolérance glucidique** conduisant à une **hyperglycémie de sévérité variable**, **débutant ou diagnostiqué** pour la **première fois** pendant la grossesse (G), quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum (OMS, HAS 2005)

Regroupe au moins 2 situations différentes :

- le diabète pré-gestationnel (DT2 méconnu) révélé lors de la grossesse → persiste après l'accouchement
- le trouble glycémique lié à la grossesse = diabète gestationnel (fin du 2<sup>ème</sup> trimestre) → disparaît après l'accouchement

18

### Pour qui ?

**Dépistage ciblé du DG** : uniquement chez les patientes enceintes présentant un ou plusieurs FR de DG notés lors de la 1<sup>ère</sup> consultation obstétricale  
(Recommandations françaises de décembre 2010)

#### **Les facteurs de risque :**

- Age maternel  $\geq 35$  ans
- L'IMC maternel avant la G :  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>
- Les ATCD familiaux de diabète (parents, fratrie)
- Les ATCD personnels de DG, de macrosomie (poids à la naissance > 4kg)



**Ne pas proposer le dépistage aux femmes n'ayant aucun FR (HAS 2014)**

19

### Comment ?

#### **Seuils de diagnostic :**

**Femme avec FR** : glycémie à jeun lors de la 1<sup>ère</sup> consultation prénatale

DG si  $\geq 5,1$  mmol/L (0,92 g/L)

DT2 si glycémie  $\geq 7$  mmol /L (1,26 g/L)

**Si glycémie normale** → HGPO entre la 24<sup>ème</sup> et 28<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée

20

**HGPO** avec 75g de glucose avec mesure de la glycémie à **T0, 1 et 2 h** après charge



**Diagnostic de DG si :**

- glycémie à jeun  $\geq 5,1$  mmol/L (0,92 g/L) **et / ou**
- glycémie 1h après charge  $\geq 10,0$  mmol/L (1,80 g/L) **et /ou**
- glycémie 2h après charge  $\geq 8,5$  mmol/L (1,53 g/L)

21

**Les risques immédiats lors d'un DG :**

**→ Pour la mère :** les 2 plus fréquents sont :

- l'HTA gravidique
- le risque de césarienne

**→ Pour l'enfant :**

- Hyperglycémie maternelle au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre = organogénèse déjà effectuée  
⇒ pas de malformations fœtales
- risque principal : hyperinsulinisme fœtal réactionnel à l'hyperglycémie ⇒ risque de macrosomie

**Les risques à long terme :**

- Le risque de DT2 pour la mère (20-50%)
- le risque d'obésité et de DT2 pour l'enfant

**Prise en charge :** l'objectif est de restaurer une glycémie maternelle normale pendant la grossesse

- contrôler l'apport nutritionnel
- activité physique adaptée souhaitable
- auto-surveillance glycémique indispensable
- insulinothérapie en fonction de l'évolution de la glycémie

→ A la naissance, surveillance +++ de la glycémie du nouveau-né toutes les 2 h (risque d'hypoglycémie)

22

#### 4- Grossesse et diabète (DT1++) :

##### a- Recommandations :

- Grossesse tôt dans la vie de la diabétique avant toute complication (insuffisance coronaire = CI absolue (risque vital pour la mère)) ⇒ programmer la conception
- Obtenir un équilibre glycémique le meilleur possible avant, pendant la grossesse et jusqu'à l'accouchement = HbA1c la plus basse possible
- Mettre en place un suivi par une équipe mixte diabéto-obstétricale

##### b- Impact de la grossesse sur le diabète de la mère :

- En cas de DT1, ↑ de la survenue de complications aiguës (hypoglycémies, acidocétose)
- Risque d'aggravation de la rétinopathie et de la néphropathie

23

##### c- Risques associés au diabète pendant la grossesse :

###### ↑ de la fréquence de :

- HTA gravidique (PAS  $\geq$  140 mmHg et/ou PAD  $\geq$  90 mmHg)
- Pré-éclampsie (= HTA gravidique + protéinurie  $\geq$  300 mg/24h)
- Fausses couches spontanées
- Prématurité
- Césarienne

##### d- Impact du diabète maternel sur l'embryon et le fœtus :

- **Malformations fœtales** (organogénèse : 1<sup>er</sup> trimestre) : si diabète récent et bien équilibré ⇒ risque voisin du risque « normal »
- **Complications fœtales et néo-natales : ↑ du risque de :**
  - macrosomie
  - hypertrophie cardiaque septale
  - hypoxie tissulaire (⇒ nouveau-né : polyglobulie + hyperbilirubinémie)
  - retard de maturation pulmonaire (possibilité de détresse respiratoire néonatale)
  - hypoglycémie du nouveau-né : surveillance ++

24

### III- Surveillance biologique du diabétique :

#### 1- Suivi de l'équilibre glycémique à long terme : DT1 + DT2

→ **glycation** des protéines : réaction **non enzymatique** post-traductionnelle de **fixation irréversible du glucose** sur les groupements aminés libres des protéines

Phénomène qui concerne toutes les protéines de l'organisme (circulantes ou tissulaires)

Ne dépend que de la glycémie et de la durée de vie de chaque protéine

→ Dans le diabète : la **glycation** ↑ avec la **glycémie** ⇒ la concentration des protéines glyquées reflète les variations de la glycémie (« **mémoire glycémique** »).

25

#### a- Hémoglobine glyquée : HbA1c

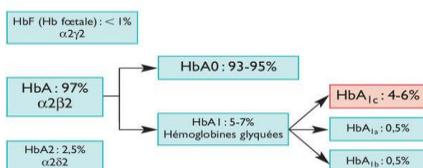


→ **Hémoglobine glyquée (HbA1c) : sa mesure est un examen indispensable à la surveillance des diabétiques**

- HbA1c = HbA ( $\alpha_2\beta_2$ ) ayant fixé une molécule de glucose sur l'extrémité N-terminale d'une ou des 2 chaînes  $\beta$

- Durée de vie d'un GR : 120 j. Prélèvement : GR « jeunes » + GR « vieux » : on considère que l'ancienneté moyenne des GR de l'échantillon est  $\approx 60$  j → La valeur de l'HbA1c mesurée est le reflet de la moyenne des valeurs des glycémies **au cours des 2 mois écoulés**

❖ Normalement : **HbA1c = < 6 % de l'Hb totale**



L'HbA1 rassemble les HbA glyquées sur l'extrémité N-terminale des chaînes  $\beta$  de l'hémoglobine. La fixation du glucose sur cette position aboutit à la formation d'un composé stable grâce à un réarrangement d'Amadori : l'HbA1c. Selon l'ose fixé, il existe des hémoglobines A1 différentes : HbA1a1, HbA1a2 et HbA1b. L'HbA1c est l'hémoglobine glyquée majoritaire, elle représente 60 à 80% des hémoglobines glyquées mais seulement environ 4 à 6% de l'hémoglobine totale.

26

→ **Objectifs thérapeutiques :**

- **DT1 Adulte : ≤ 7 %**

Enfants et sujets âgés (> 75 ans) : l'objectif peut être supérieur compte-tenu du risque d'hypoglycémies sévères.

- **DT2 : objectifs individualisés selon le profil du patient\*.**

⇒ **cas général + 4 sous-populations :**

**cas général → Cible : HbA1c ≤ 7 %**

**4 sous-populations :**

- sujets âgés (>75 ans)
- sujets ayant des ATCD cardio-vasculaires
- IRC
- femmes DT2 enceintes ou envisageant de l'être

Si > cible ⇒ instaurer un traitement médicamenteux ou le réévaluer

\* HAS Janvier 2013 : stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du DT2

27

	Profil du patient	HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % <sup>1</sup>
	DT2 : ■ avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ■ ou avec des complications macrovasculaires évoluées ■ 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 médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : ■ infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ■ atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ■ atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ■ artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ■ accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois)	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A <sup>2</sup> et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en post-prandial à 2 heures

28

<sup>1</sup> Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglucohydrolases) <sup>2</sup> Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 5 : < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

→ Fréquence du dosage de l'HbA1c\* :

- Tous les **6 mois** si l'objectif est atteint et si le traitement n'est pas modifié
- Tous les **3 mois** autrement (ex : si équilibre insuffisant ou lors d'un changement de traitement)
- Valeur indépendante du poids, de l'exercice physique, ↑ modérément avec l'âge.

→ Précautions d'interprétation :

- **Hémolyses** : ↓ des valeurs d'HbA1c (destruction prématurée des GR)
- **Hémoglobinopathies** : interférences analytiques
- **Transfusions**
- **Insuffisance rénale chronique** : interférences analytiques (Hb carbamylée), anémie

Bien retenir que le dosage de l'HbA1c est avant tout utile pour le **suivi** du diabète mais pas pour le dépistage ni le diagnostic

\* HAS mars 2014 : ALD N°8 « Diabète de type 1 et diabète de type 2 »

29

**b- Fructosamines :**

→ Correspond au dosage global des protéines glyquées du sérum  
(NB : l'albumine glyquée ≈ 80 % de ces protéines glyquées)

→ Reflet cumulatif de l'équilibre glycémique des **20 jours précédents**

→ Dosage utile quand celui de l'HbA1c est difficile à interpréter (hémolyses, hémoglobinopathies...) ou en cas de **nécessité d'un suivi plus rapproché** (grossesse, changement de traitement...)

30

## indications comparatives des dosages d'HbA1c et des fructosamines

	HbA1c	Fructosamines (200-280 µmol/L)
Dépistage ou diagnostique	Non	Non
Surveillance régulière	Oui (reflet cumulatif sur 2 mois)	Oui, en remplacement de l'HbA1c (reflet cumulatif sur 20 j)
Changement de traitement	Non (inertie trop grande)	Oui
Grossesse	Non (inertie trop grande)	Oui
Interférence de l'altération du métabolisme des protéines	Non	Oui
Interférences des variants d'Hb (drépanocytose), hémolyses	Oui	Non

31

## 2- Autosurveillance :

### → DT1 :

- Autosurveillance glycémique **fondamentale** : adaptation du traitement au régime et à l'activité
- Quand ? En pré-prandial puis 1 à 2 h après le repas, au coucher
- Autosurveillance urinaire : glucose, corps cétoniques, protéines

### → DT2 : autosurveillance glycémique **non recommandée** (HAS) sauf si

- Insulinothérapie envisagée à court ou moyen terme
- pour les patientes enceintes ou envisageant de l'être
- Comme outil d'éducation:
  - Pour sensibiliser le patient à suivre un régime + activité physique
  - Pour patients non observants
- Patients traités par insulinosécréteurs (sulfamides ou glinides, seuls ou associés à d'autres médicaments antidiabétiques
- hypoglycémies sont soupçonnées

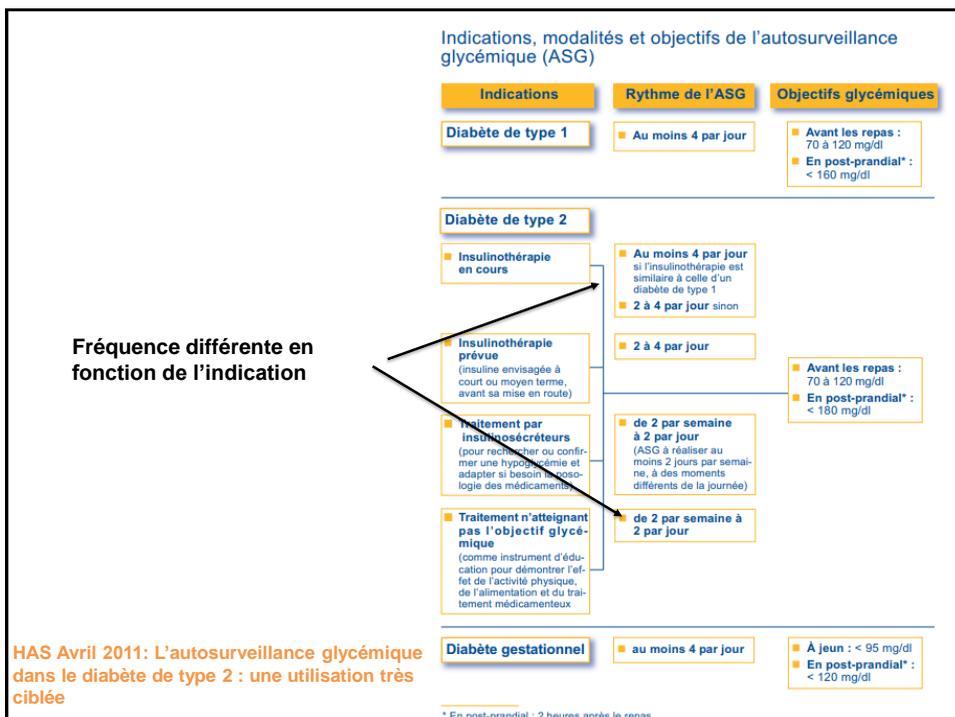
32

Les mesures doivent être susceptibles d'entraîner des conséquences thérapeutiques

Des dosages en laboratoire sont toujours nécessaires :

Glycémies

Le dosage tous les trois mois de l'hémoglobine glyquée (HbA1c)



Principe de mesure: méthode électrochimique.

Les bandes de test contiennent un capillaire qui aspire la quantité de sang nécessaire

Le glucose dans ce sang réagit à une électrode enzymatique qui contient une enzyme (glucose oxydase ou glucose déshydrogénase flavin adenine dinucleotide GDH-FAD ) → réactions intermédiaires générant un courant électrique. Le courant électrique passant par cette électrode est proportionnel au taux de glucose dans le sang qui a réagi avec l'enzyme. On peut alors savoir la glycémie.

Principales évolutions des glucomètres ont été :

- Bandelette à jeter qui évite le nettoyage de l'appareil et permet l'utilisation d'un volume de sang réduit (prélèvement moins douloureux) .
- Utilisation d'enzyme spécifique au glucose pour éviter les faux positifs entraînant la mort par injection d'insuline par surdosage
- Système de stockage de données plus important (historique)
- Système d'alerte (visuel, sonore, vibration) selon valeur prédéfinie

35

### 3- Systèmes de mesure de la glycémie en continu:

- Pourquoi ?

- Glycémies capillaires = ponctuelles, à des instants donnés
- **Ne reflètent pas fidèlement** les variations glycémiques sur une journée
- Résultats: ne permettent pas toujours d'anticiper situations à risque survenant entre les mesures
- Ex: brusques variations (hypo/hyperglycémies) survenant la nuit
- Altération de la perception clinique des hypoglycémie chez le diabétique avec le temps

- Pour qui ?

- **DT1** (adultes & enfants) avec équilibre glycémique insuffisant ( $HbA1c \geq 8\%$ ) malgré un traitement par insuline intensifié bien conduit et une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ( $\geq 4/j$ )
- **DT1** avec hypoglycémies sévères malgré une insulinothérapie intensive bien conduite et une autosurveillance glycémique pluriquotidienne ( $\geq 4/j$ ),
- **DT1** traités par insulinothérapie intensifiée → permet suivi à distance

36

**Avantages:**

- Allègement des contraintes liées à l'autosurveillance.
- Amélioration relative de l'équilibre glycémique (temps passé dans la cible thérapeutique ou TIR pour « Time In Range)
- Meilleure adaptation de son traitement à ses activités quotidiennes
- Meilleure anticipation et correction des hypo et hyperglycémies,
- Une diminution des hypoglycémies sévères.
- Plus grande interaction/implication des proches (parents, aidants) et des professionnels de santé dans la gestion et le suivi du diabète (partage des données)
- Outil éducatif/pédagogique
- Permet d'avoir l'équilibre glycémique à court terme....mais aussi à long terme (vs HbA1c?)

37

**Inconvénients:**

- Compétences techniques à acquérir au préalable
- Pas de suppression totale des prélèvements capillaires à faire
  - si calibration nécessaire
  - lorsque des décalages importants, récurrents et inexplicables sont constatés entre les symptômes ressentis et les valeurs affichées du glucose interstitiel
  - pour contrôler l'acétone dans le sang, si la glycémie très élevée
- Décollement possible du capteur dans certaines situations (transpiration, arrachements accidentels...)
- Réaction cutanée (rare)
- visible dans certaines situations (été...) → stigmata social

38

Systèmes de mesure de la glycémie interstitielle en continu = Continuous Glucose Monitoring CGM

Constitués de:

- Un capteur sous-cutané
- Un émetteur
- Un récepteur qui affiche les mesures de glucose recueillies toutes les quelques minutes

Evitent aux diabétiques de se piquer plusieurs fois par jour **MAIS** certains ont besoin d'être calibrés : par une **mesure de sang capillaire** pour augmenter la précision des mesures

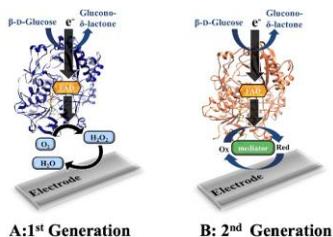
Durée de vie des systèmes env 5 à 7 jours dépendant du modèle ( liée aux capteurs, à la pile du transmetteur ou à l'adhérence du système à la peau).

39

La communication entre l'émetteur et le récepteur se fait grâce à la technologie Bluetooth ou NFC.

Ces systèmes fonctionnent à l'aide d'une électrode insérée dans la peau  
Réaction d'oxydoréduction (transfert d'électrons)→Détection ampérométrique avec signal proportionnel à la concentration de glucose interstitiel

Mesure de la glycémie interstitielle environ toutes les 10 secondes→ au bout de 5 minutes, affichage de la moyenne des valeurs



40

- Trois grandes catégories de systèmes:

- **Capteurs de glucose seuls (non connectés à une pompe à insuline)**

Le capteur est utilisé indépendamment pour mesurer le taux de glucose lors du traitement par multi-injections ou par pompe à insuline.

- **Capteur et transmetteurs couplés à une pompe à insuline connectée**

la pompe à insuline fait office de récepteur. Certains systèmes couplés à une pompe spécifique peuvent interrompre temporairement le débit basal de la pompe en cas d'hypoglycémie, voire même, avant la survenue d'une hypoglycémie

- **Capteur et transmetteurs couplés à une pompe à insuline connectée associés à un algorithme**

= boucles fermées hybrides



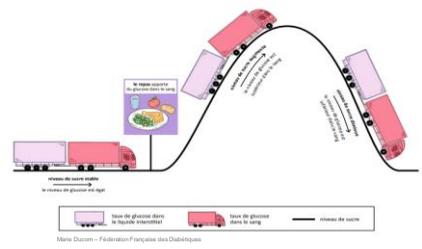
<https://www.federationdesdiabetiques.org/>

Mesure le taux de glucose dans le **fluide interstitiel**.

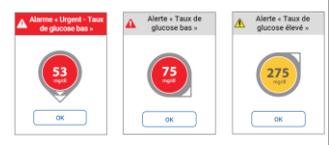
Similaire au taux de glucose dans le sang quand il est resté relativement constant au cours du temps.

Lors de fortes fluctuations (par exemple : juste après avoir mangé) les deux taux ne coïncident pas : écart de 5-15 minutes sur les variations par rapport à la glycémie plasmatique

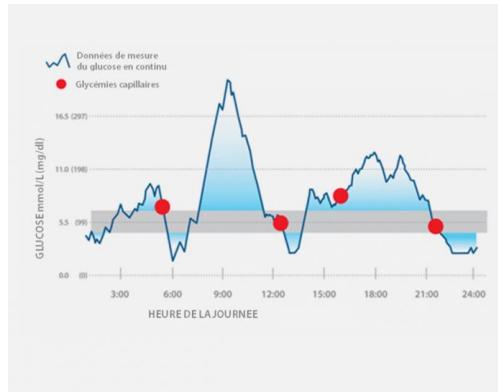
**Notion de glucose interstitiel**



**Notion de flèches (tendances) pour détecter au plus vite les variations**



- **Notion de courbe**
- **Notion de « temps dans la cible thérapeutique » (time in range: TIR)**



43



**DT1 et DT2 : 1 à 2 fois / an : contrôle de la glycémie à jeun dans un LABM**

44

## IV- Dépistage et surveillance des complications chroniques du diabète

### Prévention des complications:

- équilibre glycémique +++ → **HbA1c!!!**
- Surveillance de l'atteinte des organes cibles : cœur, vaisseaux, rein, œil, pied, système nerveux, dents
- Recherche des comorbidités pouvant aggraver le pronostic de la maladie et/ou le pronostic vital du sujet diabétique (FDR CV+++)

45

## 1- Physiopathologie :

Cf cours I Kansau

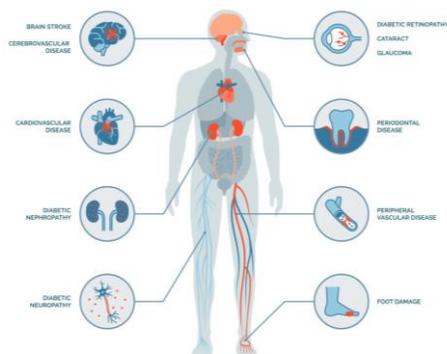
### Atteinte vasculaire:

- **Microangiopathie**
  - Rétinopathie
  - Néphropathie
  - parodontopathie
- **Macroangiopathie**

Complications cardiovasculaires

Atteintes neurologiques

Atteinte rénale: néphropathie diabétique



Endocrine society, endocrine.org

46

## a- Macroangiopathies : complications CV → DT2 ++

Le diabète = **FRCV** indépendant

### Origine multifactorielle :

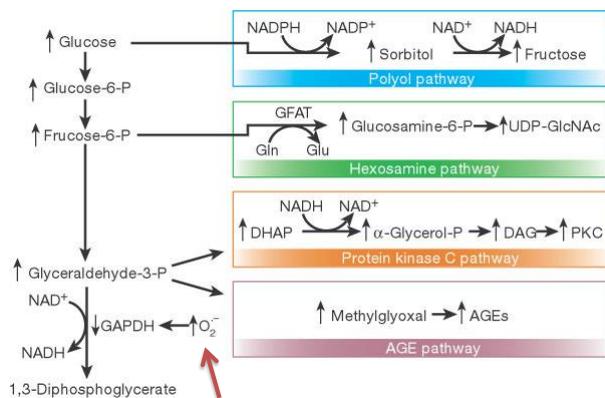
- Hyperglycémie ⇒ altérations des cellules endothéliales ⇒ ↓ production de NO (vasodilatateur)
- Dyslipoprotéinémie : ↑ VLDL, ↑ LDL petites et denses, ↓ C-HDL = facteurs favorisant la formation de plaques d'athérosclérose
- Anomalies pro-thrombogènes de l'hémostase : ↑ fibrinogène et du PAI-1
- ± présence d'autres FRCV : HTA, obésité, tabac...

Conséquences : coronaropathies, AVC, artériopathies des membres inférieurs

47

## b- Microangiopathies : rétinopathie, néphropathie, neuropathie

### Origine multifactorielle :



GAPDH : glycéraldéhyde 3-phosphate déshydrogénase;  
GFAT : glutamine-fructose 6-phosphate aminotransférase; Glc-Nac : N-acétylglucosamine  
DHAP : dihydroxyacétone phosphate; DAG : diacylglycérol  
AGE : advanced glycation end-products

[Brownlee M. Nature 2001, 414 : 813-20]

48

L'inhibition de la GAPDH  $\Rightarrow$   $\uparrow$  des métabolites de la glycolyse situés en amont **Voie des polyols** :  $\uparrow$  sorbitol  $\rightarrow$   $\uparrow$  pression osmotique intracellulaire : cataracte, toxicité sur cellules nerveuses.  $\downarrow$  NADPH  $\rightarrow$   $\downarrow$  GSH (antioxydant)

**Voie des hexosamines** :  $\uparrow$  GlcNac  $\Rightarrow$  glycation de protéines intracellulaires dont l'activité est modifiée (ex :  $\downarrow$  NOS) et de facteurs de transcription qui modulent la transcription de gènes (ex :  $\uparrow$  PAI-1)

**Protéines kinases C** :  $\uparrow$  DAG  $\Rightarrow$  activation d'isoformes de la PKC ( $\beta$  et  $\delta$ ) : modifications de la perméabilité et de la contractilité des vaisseaux, du flux sanguin, activation de gènes pro-inflammatoires...

**Voie des produits de glycation avancée** :  $\uparrow$  AGE (*advanced glycation end-products*)  $\rightarrow$  altération des fonctions protéiques, altération de la matrice extracellulaire, activation de récepteurs spécifiques

**Stress oxydatif**

49

## 2- Surveillance des facteurs de risque cardio-vasculaire (FRCV) :

Athérosclérose fréquente chez les diabétiques = **macroangiopathies** = atteinte des gros troncs artériels

Une fois par an :

- $\rightarrow$  Interrogatoire sur les signes fonctionnels évocateurs de complications cardiovasculaires : angor, dyspnée, claudication intermittente, accident cérébral ischémique transitoire
- $\rightarrow$  Palpation des pouls pédiens et tibiaux postérieurs ( $\rightarrow$  artériopathie oblitérante des membres inférieurs)
- $\rightarrow$  Auscultation vasculaire à la recherche de souffles carotidiens, fémoraux ou abdominaux
- $\rightarrow$  Prise de la tension artérielle (+ à chaque consultation!)  $\rightarrow$  respect des objectifs tensionnels
- $\rightarrow$  ECG de repos
- $\rightarrow$  Surveillance des facteurs d'aggravation du risque cardiovasculaire
- $\rightarrow$  EAL

50

EAL (exploration d'une anomalie lipidique) : CT, TG, C-HDL, C-LDL

**Anomalie quantitative** lipidique la plus fréquente (DT2 ++): dyslipoprotéinémie de **type IV**

↑ **TG** (= ↑ VLDL) et ↓ **C-HDL**, C-LDL normal

**Anomalies qualitatives** : VLDL + grosses et + riches en TG, ↑ LDL petites et denses (athérogènes +++)

51

### **3- Dépistage et surveillance des complications rénales :**

**Microangiopathies** : atteinte des artéoles et capillaires rénaux ⇒ néphropathie

**Insuffisance rénale chronique** : complication grave et fréquente

Une fois par an :

- Créatininémie et estimation de la clairance de la créatinine (cf cours rein)
- Microalbuminurie :
  - VU albuminurie < 30 mg/24h (2 mg/mmol créat)
  - Microalbuminurie = entre 30 et 300 mg/24h (2-20 mg/mmol créat) → renforcer le contrôle glycémique et tensionnel
  - Examen capital car :
  - Première anomalie témoignant d'une **atteinte rénale** (DT1 et DT2)
  - Marqueur **prédictif** des maladies CV dans le DT2
- Recherche d'une hématurie et ECBU

52

#### 4- Dépistage clinique d'autres complications :

- Rétinopathie : bilan **ophtalmologique** (fond d'œil)  
→ **Tous les 2 ans** chez le sujet diabétique non insulino-traité, dont les objectifs de contrôle de la glycémie et de la pression artérielle sont atteints  
→ **Tous les ans** en cas de diabète et/ou de pression artérielle mal contrôlés et chez les sujets traités par insuline
- Complications **neurologiques** : rechercher une fois par an les signes de neuropathie périphérique
- Examen **à chaque consultation** du  **pied** : petites lésions, troubles trophiques, fissures etc...
- **Suivi dentaire annuel** par un dentiste: recherche une parodontopathie (microangiopathique), afin d'éviter une perte prématurée des dents.

53

#### V- Complications aiguës des diabètes : cf E-campus en non présentiel

54