

UNIVERSITE MOHAMMED V - SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2013

THESE N°: 77

NOUVEAUX PARAMETRE DE DIAGNOSTIC
ET DE SURVEILLANCE DE DIABETE SUCRE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Siham DIDI

Née le 12 Mars 1984 à Khouribga

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : Insuline – HbA1c – Glycémie à jeun.

JURY

Mme. G. BELMAJDOUB

Professeur d'Endocrinologie

PRESIDENT

Mr. A. DAMI

Professeur Agrégé de Biochimie

RAPPORTEUR

Mme. S. BOUHSAIN

Professeur Agrégé de Biochimie

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما

علمتنا إنك أنت العليم الحكيم

صَلَّى
عَلَيْهِمُ

سورة البقرة: الآية: 31





**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
 1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
 1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
 1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
 1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
 1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
 2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
 Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
 Professeur Mohammed AHALLAT
 Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
 Professeur Jamal TAOUFIK
 Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
 Professeur Jamal TAOUFIK
 Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

Pr. ABROUQ Ali*	Oto-Rhino-Laryngologie
Pr. BENSOUDA Mohamed	Anatomie
Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
Pr. LAHBABI Naïma	Physiologie

Novembre 1983

Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie

Décembre 1984

Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima
Pr. BENSAID Younes
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
Pr. IRAQI Ghali

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Pneumo-ptisiologie

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali
Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. EL YAACOUBI Moradh
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYA OUI Mohamed

Radiologie
Gastro-Entérologie
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida
Pr. HERMAS Mohamed
Pr. TOLOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

Pr. ADN AOUI Mohamed
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali*
Pr. CHAD Bouziane
Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
Pr. TAZI Saoud Anas

Médecine Interne
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENABDELLAH Chahrazad
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie

Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Pharmacologie
Chimiéthérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DAOUDI Rajae
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. AGNAOU Lahcen
Pr. BENCHERIFA Fatiha
Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL AOUAD Rajae
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. EL IDRISSE Lamghari Abdennaceur
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. MOUDENE Ahmed*
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Ophtalmologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BRAHMI Rida Slimane
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. EL ABBADI Najia
Pr. HANINE Ahmed*
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. BEDDOUCHE Amograne*
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. FERHATI Driss
Pr. HASSOUNI Fadil
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. IBRAHIMY Wafaa
Pr. MANSOURI Aziz
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. MOHAMMADINE EL Hamid

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale

Pr. MOHAMMADI Mohamed
Pr. MOULINE Soumaya
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Médecine Interne
Pneumo-ptisiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN AMAR Abdesselem
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. CHAOUIR Souad*
Pr. DERRAZ Said
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. NAZI M'barek*
Pr. OUAHABI Hamid*
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Psychiatrie
Gynécologie-Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. EZZAITOUNI Fatima
Pr. LAZRAK Khalid *

Gastro-Entérologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Traumatologie Orthopédie

Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*
Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENCHERIF My Zahid
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHAOUI Zineb

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Ophtalmologie

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. EL OTMANY Azzedine
Pr. HAMMANI Lahcen
Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AIT OURHROUI Mohamed
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. BENCHEKROUN Nabiha
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL IDGHIRI Hassan
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. HSSAIDA Rachid*
Pr. LAHLOU Abdou
Pr. MAFTAH Mohamed*
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. NASSIH Mohamed*
Pr. ROUIMI Abdelhadi

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

Pr. ABABOU Adil
Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BELMEKKI Mohammed
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BENYOUSSEF Khalil

Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-ptisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie

Pr. BERRADA Rachid
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUHOUCHE Rachida
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. CHELLAOUI Mounia
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. GOURINDA Hassan
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI El Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBAAH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHA Mohamed Zakariya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique

Pr. EL BARNOUSSI Leila
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. EL MANSARI Omar*
Pr. ES-SADEL Abdelhamid
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HADDOUR Leila
Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. ISMAEL Farid
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
Pr. NAITLHO Abdelhamid*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOUGHALEM Mohamed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KARMANE Abdelouahed
Pr. KHABOUZE Samira
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. LEZREK Mohammed*

Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie

Pr. MOUGHIL Said
Pr. SASSENOU ISMAIL*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENHALIMA Hanane
Pr. BENHARBIT Mohamed
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. KARIM Abdelouahed
Pr. KENDOOUSSI Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Anesthésie Réanimation

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique

Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. ESSAMRI Wafaa
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. GHADOUANE Mohammed*
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AMMAR Haddou
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZIANE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI Mohamed
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GANA Rachid
Pr. GHARIB Nouredine

Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
ORL
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Neuro chirurgie
Chirurgie plastique et réparatrice

Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
Pr. MOUTAJ Redouane *
Pr. MRABET Mustapha*
Pr. MRANI Saad*
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. RABHI Monsef*
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TABERKANET Mustafa*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Anesthésie réanimation
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie
Anesthésier réanimation
Parasitologie
Médecine préventive santé publique et hygiène
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

PROFESSEURS AGREGES : **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMAHZOUNE Brahim*
Pr. AMINE Bouchra
Pr. AZENDOUR Hicham*
Pr. BELYAMANI Lahcen*

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Rhumatologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KADI Said *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. ZOUHAIR Said*

Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Traumatologie orthopédique
 Pédiatrie
 Microbiologie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie
 Microbiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Cardiologie
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie

Pr. LAMALMI Najat
Pr. LEZREK Mounir
Pr. MALIH Mohamed*
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Moutassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anatomie pathologique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie générale
Hématologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. Abdelouahed AMRANI
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. Ahmed JAHID
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Drissi*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. Mouna EL ALAOUI MHAMDI
Pr. Mounir ER-RAJI
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Chirurgie Pédiatrique
Cardiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
Pr. HAMZAOUI Laila

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique

Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina
Enseignants Militaires

Chimie Organique
Biotechnologie
Biologie
Chimie Organique
Biochimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organ

Mise à jour le 02/05/2013

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,
l'amour, le respect, A ceux qui me sont les plus chers*

A ceux qui ont toujours cru en moi

A ceux qui m'ont toujours encouragé

Aussi, c'est tout simplement que...



Je dédie cette Thèse. . . 

A mes très chers parents

A mon papa

Tu a été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Ta bonté et ta générosité sont sans limite. Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour tu sois fière de moi, et que je réalise l'un de tes rêves.

Pour tous les encouragements et le réconfort qui n'ont cessé de me servir de guide.

Je m'efforcerai d'être digne de ce que tu aurais souhaité que je sois. Ce titre de Docteur en Pharmacie je le porterai fièrement et je vous le dédie tout particulièrement. Puisse Dieu te procurer bonheur, santé, longue vie et te garder à mes côtés le plus longtemps possible

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the entire page.

À La mémoire de ma mère

*Que ce travail soit une prière pour le repos de son âme. Puisse dieu tout
puissant*

Te réserver sa bien large misé corde

Je vous adore

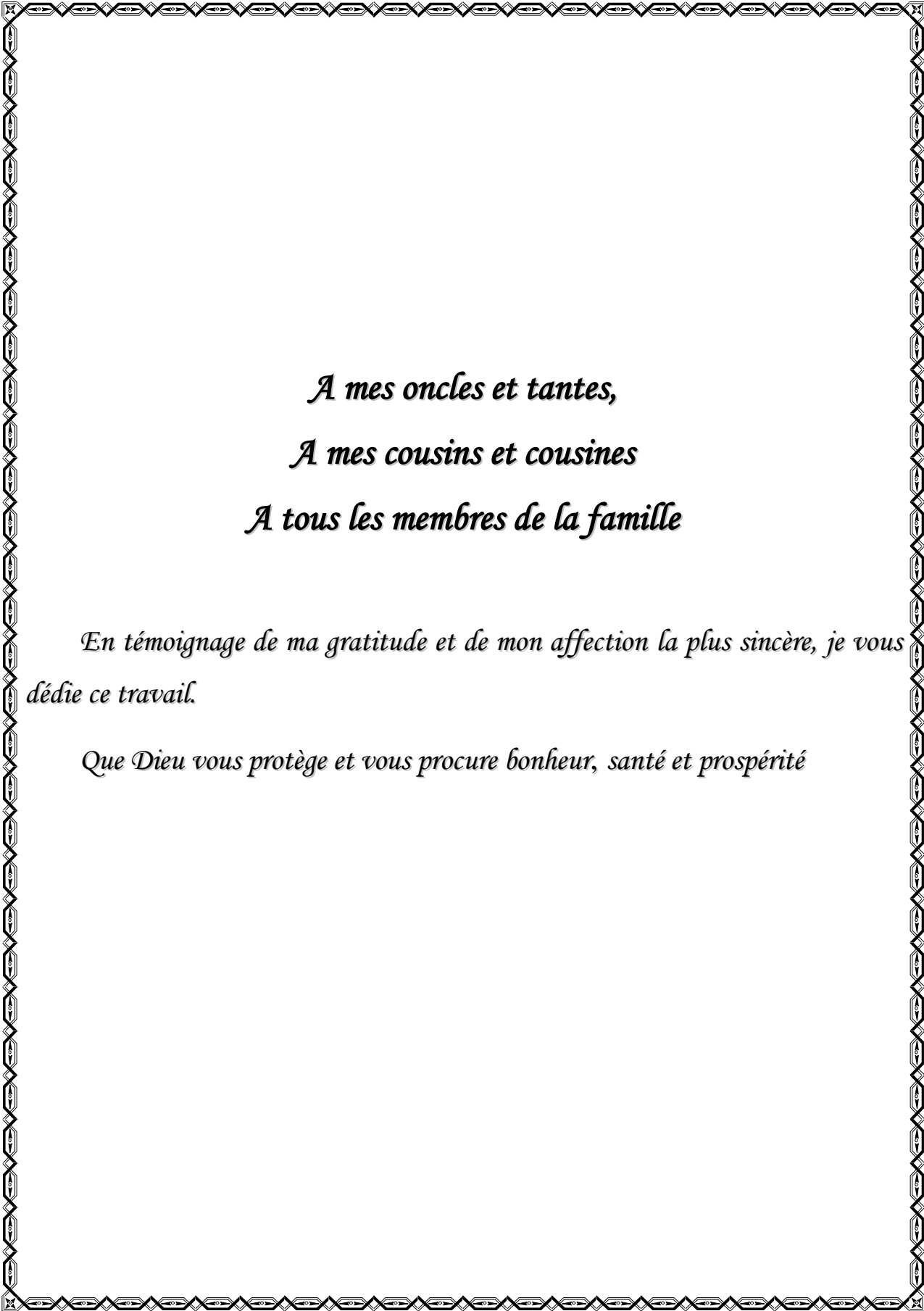
A mes très chères sœurs Hanan, Salwa, Nawal

Pour l'affection qui nous lie, pour l'intérêt que vous portez à ma vie, pour vos soutiens, vos compréhensions et vos encouragements. Que ce travail soit le témoin de la reconnaissance infinie. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et que je sois toujours la sœur dont vous serez fière.

J'espère que vous trouverez dans cette thèse le témoignage de mes sentiments les plus sincères et les plus affectueux.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Je vous adore

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the entire page.

*A mes oncles et tantes,
A mes cousins et cousines
A tous les membres de la famille*

*En témoignage de ma gratitude et de mon affection la plus sincère, je vous
dédie ce travail.*

Que Dieu vous protège et vous procure bonheur, santé et prospérité

A mes très chères amies

*Benkhalil fatima, Elmhamdi fatima ezahra, Belghlid hanan, Bouich meryem,
Eddik tarik, Affane othman, Alhaderi ouadi, Bhihi simohamed, Charkawi
abdlghafour, , ...*

*Aucun mot ne saurait exprimer toute ma gratitude et ma
reconnaissance envers vous, pour votre soutien et votre patience, pour vos efforts
et votre dévouement.*

*Je dédie ce travail à toutes nos préparations, les jours et les nuits blanches,
nos larmes et nos fous rires, nos déceptions et nos éclats de joie. A tous les
moments qu'on a passés ensemble A notre belle amitié.*

*Que dieu vous comble de bonheur, de santé, de succès et de prospérité dans
votre vie et vous protège.*

A tous ceux dont l'oubli du nom n'est pas celui du cœur.

A decorative border with a repeating geometric pattern of diamonds and lines, framing the central text.

Remerciements

*A notre maître et président de thèse
Madame Belmejdoub Ghizlaine
Professeur de l'endocrinologie*

A l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de notre thèse est pour nous l'occasion de vous témoigner notre profonde reconnaissance pour vos qualités humaine

L'ampleur de vos connaissances et la rigueur de votre enseignement ont toujours suscité notre admiration.

Veillez trouver ici, l'expression de notre grande estime

A notre maître et rapporteur de thèse

Monsieur Dami Abdellah

Professeur de Biochimie

Chère professeur, c'est un grand honneur pour moi de travailler sous votre encadrement.

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Vos conseils et remarques nous étaient d'un grand apport pour la réalisation de ce travail.

Votre gentillesse extrême, votre compétence pratique, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre entière disponibilité nous inspirent une grande admiration et un profond respect.

Veillez trouver ici, cher maître, l'expression de notre gratitude et notre grande estime.

A notre maître et juge de thèse

Madame Bouhsain Sanae

Professeur de Biochimie

*Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en siégeant
parmi notre jury de thèse.*

*Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité
avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.*

*Que ce travail soit pour nous l'occasion de vous exprimer notre gratitude et
notre profond respect.*

A notre maître et juge de thèse
Monsieur Masrar Azlarab
Professeur de l'Hématologie biologique

Nous sommes très sensibles par l'honneur que vous nous faites en acceptant de jurer notre travail.

Veillez trouver à travers ce modeste travail la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments les plus respectueux.

Liste des figures

Figure 1 : Structure primaire de l'insuline humaine

Figure 2 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire

Figure 3 : Principaux facteurs humoraux et nerveux de contrôle de la sécrétion d'insuline

Figure 4 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose : voie dépendant des canaux K^+ sensibles à l'adénosine triphosphate (ATP)

Liste des tableaux

- Tableau I :** Valeurs de la glycémie au cours d'une HGPO.
- Tableau II :** Classification des diabètes sucrés.
- Tableau III :** Transporteurs du glucose.
- Tableau IV :** Principales caractéristiques des MODY.
- Tableau V :** Critères diagnostiques couramment utilisés pour le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel.
- Tableau VI :** Caractéristiques biologiques de l'ACD et du SHH.
- Tableau VII :** Nouveaux critères diagnostiques des troubles de la glycorégulation, dosage de la glycémie sur plasma veineux méthode glucose-oxydase.
- Tableau VIII :** Taux HbA1c comme critère diagnostique alternatif et non pas exclusif.
- Tableau IX :** Les différentes proinsulines plasmatiques exprimées en pourcentage de la concentration totale des proinsulines, entre parenthèses : valeurs extrêmes, d'après Reaven GM et al.
- Tableau X :** Valeurs usuelles de l'insulinémie (mUI/L) chez l'adulte non-obèse normoglycémique, à jeun et au cours d'une HGPO.
- Tableau XI :** Valeurs usuelles de la proinsuline (pmol/L) chez l'adulte non-obèse normoglycémique, à jeun et au cours d'une HGPO (75g de glucose).
- Tableau XII :** Caractéristiques générales des principes de dosage de l'HbA1c.
- Tableau XIII :** CV (%) moyen des différentes méthodes disponibles (CV tout automate, tout laboratoire).
- Tableau XIV :** Définition et classification de la microalbuminurie.
- Tableau XV :** Performances analytiques de quelques méthodes de dosage de l'albumine urinaire.

Liste des abréviations

ACD	: Acidocétose diabétique.
ADA	: American Diabetes Association.
ADAG	: A 1-C derived average glucose.
Afssaps	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.
AGE's	: Advanced Glycated Endproducts.
AMPc	: Adénosine monophosphate cyclique.
ARNm	: Acide ribonucléique messenger.
ATP	: Adénosine-5'-triphosphate.
BU	: Bandelette urinaire.
CLHP	: Chromatographie Liquide Haute Performance.
CV	: Coefficients de variation.
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial.
Desir	: Données épidémiologiques sur le syndrome d'insulinorésistance.
DG	: Diabète sucré gestationnel.
DT1	: Diabète de type 1.
DT2	: Diabète de type 2.
EDTA	: Ethylène diamine tétraacétique.
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay.
GAD	: Décarboxylase de l'acide glutamique.
GLUT	: Glucose Transporter.
G6PD	: glucose-6-phosphate-déshydrogénase.
NaCl	: Chlorure de sodium.
NGSP	: National glycohemoglobin standardization program.
HAS	: Haute Autorité de Santé.
IA-2	: Insulinoma Associated protein.
IAA	: Insulin auto antibodies.
ICA	: Islet-Cell Antibody.

IFCC	: Fédération internationale de chimie clinique.
IgG	: Immunoglobuline G.
IRP	: Iron Regulatory Protein.
JDF	: Juvenile Diabetes Foundation.
LADA	: Latent Autoimmune Diabetes in Adults.
NADH	: Nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné.
NADPH	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné.
NGSP	: National glycohemoglobin standardization program.
MODY	: Maturity-onset diabetes of the young.
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PEG	: Polyéthylèneglycol.
pH	: Potentiel hydrogène.
pHi	: Potentiel hydrogène isoélectrique.
RIA	: Radio-immunoanalyse.
SHH	: Syndrome hyperglycémie hyperosmolaire.
SRP	: Signal recognition particle.
UI	: Unité International.
UKPDS	: Royaume-Uni prospective diabetes study.
VPN	: Valeur prédictive négative.
VPP	: Valeur prédictive positive.
ZnT	: Transporteur de zinc.

Sommaire

Historique	1
Introduction	3
Partie I: Les diabètes sucrés et leur physiopathologie	5
1-Définition du diabète sucré	6
2-Glucose et nutriments intracellulaires.....	7
3-Altérations du transport du glucose en pathologie	8
4-L'homéostasie du glucose.....	9
5- Mécanismes et conditions de la sécrétion pancréatique de l'insuline.....	10
a-structure de l'insuline	10
b- Synthèse et transport intracellulaire de l'insuline	12
c-Contrôle de la sécrétion d'insuline	15
d- Mécanismes cellulaires de la réponse insulino sécrétoire au glucose.....	16
6-Classification pathogénique des diabètes sucrés	19
6-1- Diabète sucré type 1	19
1- Epidémiologie	19
2- Pathogénie.....	19
a- Diabète auto-immuns	19
b-Diabète insulino-prives sans marqueurs auto-immuns	19
3- Conséquence de la carence en insuline	20
6-2- Diabète sucré type 2	20
a-Aspects cliniques.....	21
b-Aspects étiologiques :	23
c-Aspects physiopathologiques.....	23
6-3- Les diabètes monogéniques.....	27
6-4-Diabète sucré gestationnel	30

7- Complications du diabète sucré	35
a- Complication aiguë du diabète sucré	35
b-Complication chronique du diabète sucré	39
Partie II : Nouveaux critères de diagnostics du diabète sucré.....	42
1-Justification des nouveaux critères diagnostiques proposés :	44
2-Conséquences :	49
3-HbA1c :	50
Partie III: Diagnostic de diabète sucré.....	60
I- Marqueurs de diagnostic de diabète	61
A-Glycémie :	61
a-Aspects pré-analytique	61
b-Cause d'erreur	61
c-Méthodes analytique.....	62
d-Interprétation	64
B-Hyper glycémie provoquée par voie orale (HGPO).....	65
C-Recherche d'une glycosurie.....	66
D- Recherche de corps cétoniques.....	66
a- Bandelette urinaire	66
b-Cétonémie capillaire.....	66
c-Interprétation.....	67
E- Explorations complémentaires.....	67
1-Evaluation de la sécrétion pancréatique	67
a- Insuline	67
b-Proinsuline.....	73
c- C-Peptide.....	75
2. Evaluation in vivo de la sensibilité à l'insuline dans services spécialisés d'endocrinologie.....	78

a- Evaluation à l'état basal	78
b- Evaluation après administration d'insuline exogène.....	78
c- Evaluation biologique après stimulation de la sécrétion insulinaire endogène.....	79
II- Marqueurs de l'autoimmunité des diabètes : les auto-anticorps	79
1- Les ICA (anticorps anti-cellule d'îlots de Langerhans ou Islet-Cell Antibody)...	79
a- Méthode :	79
b- Valeurs usuelles.....	79
c- Interprétation	80
2- Anticorps anti-GAD	80
a- Données préanalytiques	80
b-Méthodes :	80
c- Valeurs usuelles	81
d- Interprétation.....	81
3-Anticorps anti -IA-2.....	82
a- Données préanalytiques	82
b-Méthodes	82
c- Valeurs usuelles	82
d- Interprétation.....	83
4-Les IAA (insulin auto antibodies : auto-anticorps anti-insuline)	83
a- Données préanalytiques	83
b- Méthode	83
c- Valeurs usuelles	84
d- Interprétation.....	84
5-Anticorps anti-ZnT8.....	85
a-Technique de mesure.....	85
b- Interprétation.....	85
6- Les auto-anticorps dans le cadre d'un dépistage du risque de développer un DT1	86

Partie IV: Surveillance de diabète sucré	88
A- Glycémie instantanée.....	89
1- L'autosurveillance.....	89
2- Sur sang veineux au laboratoire.....	90
B- Surveillance à moyen terme : protéines glyquées	90
1- Hémoglobine glyquée.....	90
a- Nature	90
b-Nomenclature	93
c- Donnés préanalytique	93
d-Pré-traitement de l'échantillon	94
e- Méthode de dosage.....	94
f-Performance des différentes techniques	97
g-standardisation	98
h-Interprétation des résultats	101
2- Fructosamines.....	101
a-Aspect préanalytique.....	102
b- Méthode de dosage.....	102
C- Surveillance annuelle	103
1- Microalbuminurie.....	103
a-Définition, physiopathologie.....	103
b- conditions préanalytiques et expression des résultats	105
c-Méthodes de dosage.....	107
2- bilan lipidique	108
3-ECBU	108
Conclusion.....	109

Résumés

Bibliographie

Historique

Les médecins égyptiens avaient déjà découvert le diabète à l'époque d'Amenhotep III entre le XV^e siècle et le XVI^e siècle avant notre ère [1,2]. La maladie est décrite à la section *vases d'eau du corps*, dans le Papyrus Ebers conservé à Leipzig, rédigé sous le règne d'Amenhotep III (ou Aménophis III en grec), où se trouvent toutes les sources de la médecine égyptienne [3]. Les médecins grecs de l'école d'Hippocrate de Cos, qui ont donné son nom à la maladie (*dia baïno*), ont ensuite observé vers le III^e siècle av. J.-C. ou le II^e siècle av. J.-C. (selon les sources) « que les malades étaient frappés d'une soif continuelle, et qu'ils semblaient uriner aussitôt ce qu'ils venaient de boire, comme s'ils étaient « traversés par l'eau » sans pouvoir la retenir[4]. C'est Praxagoras de Cos 384-322 av.J.C. disciple d'Hippocrate, qui évoqua pour la première fois la nocivité des humeurs sucrées [5]. Dans certains cas les urines n'avaient pas de goût (diabète insipide) dans d'autres les urines étaient sucrées (diabète sucré ou hyperglycémie) [6,7]. Au VII^e siècle ap. J-C, les Chinois faisaient part de leurs observations et de leurs interprétations concernant les urines sucrées et proposaient un traitement proche des méthodes modernes qui recommandent aux diabétiques de s'abstenir de consommer de l'alcool et de l'amidon [8].

Introduction

Le diabète sucré est un désordre métabolique, d'étiologies diverses, caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protéique, résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline, de son activité ou des deux associés [9]. Outre les complications aiguës liées à une absence ou une mauvaise adaptation du traitement (comas acidocétosique, hyperosmolaire, hypoglycémique), l'hyperglycémie chronique s'accompagne de complications apparaissant au long cours et touchant de nombreux organes, particulièrement l'œil, le rein, les systèmes nerveux et cardio-vasculaire. Le diabète est une maladie mondialement répandue et dont la prévalence est importante et en augmentation.

Du fait du vieillissement de la population, du manque d'activité physique et de la prévalence croissante de l'obésité l'OMS (Organisation mondiale de la santé) estime qu'en 2025 la population mondiale comptera près de 300 millions de personnes souffrant de diabète sucré [10].

Plus de 90 % des diabétiques présentent un diabète de type 2 (DT2), qui correspond à une carence insulinaire relative et à une résistance des tissus à l'action métabolique de l'insuline, tandis que moins de 10 % des diabétiques ont un diabète de type 1 (DT1), caractérisé par une carence absolue en insuline par destruction des cellules β des îlots pancréatiques de Langerhans [10].

Le laboratoire joue un rôle important dans le dépistage, le diagnostic et le suivi de la maladie, de la simple détermination de la glycémie à la mise en évidence plus complexe de facteurs immunologiques de prédisposition.

Partie I:
Les diabètes sucrés et leur
physiopathologie

1-Définition du diabète sucré

Le diabète sucré est défini comme une affection métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique résultant d'un déficit de sécrétion d'insuline, d'anomalie de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles, ou l'association des deux (**Tableaux I et II**) [11].

Tableau I : Valeurs de la glycémie au cours d'une HGPO (Hyperglycémie provoquée par voie orale) et classification des sujets [11].

	Valeurs normales	Hyperglycémie à jeun	Intolérance au glucose	Diabète
T0	< 6,1mmol/L (<1,10 g /L)	≥6,1- <7 1,10-1,26		≥7 ≥1,26
T120	<7,8mmol/L (<1,40 g/L)		≥7,8- <11,1 ≥1,4-2	≥11,1 ≥2

Tableau II : classification des diabètes sucrés [11]

<p>I. Diabète de type 1 A. Auto-immun B. Idiopathique</p> <p>II. Diabète de type 2</p> <p>III. Autres types de diabètes</p> <p>IV. Diabète gestationnel</p>	<p>A. Diabètes monogéniques : <i>Défaut de fonctionnement de la cellule β d'origine génétique</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mutation du gène <i>HNF4A</i> (MODY 1) 2. Mutation du gène de la glucokinase (MODY 2). 3. Mutation du gène <i>HNF1A/TCF1</i> (MODY 3). 4. Mutation du gène <i>PDX1</i> (MODY 4) 5. Mutation du gène <i>HNF1B/TCF2</i> (MODY 5). 6. Mutation du gène <i>NEUROD1</i> (MODY 6). 7. Mutation de gènes du canal K_{ATP} (<i>KCNJ11, ABCC8</i>) 8. Mutation du gène de l'insuline. 9. Mutation du gène <i>WFS1</i> (sd de Wolfram/DIDMOAB) 10. Mutation du gène <i>EIF2AK3</i> (syndrome de Wolcott Rallison) 11. Mutation de l'ADN mitochondrial 12. Autres mutations : <i>PTF1A, GLIS3, FOXP3, CEL...</i> <p><i>Diabètes monogéniques avec insulino-résistance et mutation sur récepteur de l'insuline</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Insulino-résistance de type A 2. Leprechaunisme (syndrome de Donahue) 3. Syndrome de Rabson-Medenhall <p><i>Diabètes monogéniques avec insulino-résistance et lipodystrophies</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mutations <i>AGPAT2, BSCL2</i> (syndrome de Berardinelli Seip) 2. Mutations <i>LMNA, PPARG</i> (lipodystrophie partielle familiale) 3. Autres <p>B. Maladies du pancréas exocrine</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pancréatite 2. Pancréatectomie/traumatisme 3. Cancer 4. Mucoviscidose 5. Hémochromatose 6. Fibrose et calculs pancréatiques 7. Autres <p>C. Endocrinopathies</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acromégalie 2. Syndrome de Cushing 3. Glucagonome 4. Phéochromocytome 	<ol style="list-style-type: none"> 5. Hyperthyroïdie 6. Somatostatine 7. Hyperaldostéronémie 8. Autres <p>D. Diabètes induit par médicaments</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pentamidine 2. Acide nicotinique 3. Glucocorticoïdes 4. Hormones thyroïdiennes 5. Diazoxide 6. Agoniste β-adrénergiques 7. Thiazidiques 8. Phénytoïne 9. Interféron 10. Autres <p>E. Diabètes d'origine infectieuse</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Rubéole congénitale 2. Infection à cytomégalovirus 3. Autres <p>F. Formes rares d'origine auto-immune</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Syndrome de l'homme raide 2. Anticorps anti-récepteur de l'insuline 3. Autres <p>G. Autres syndromes d'origine génétique parfois associés au diabète</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trisomie 21 2. Syndrome de Klinefelter 3. Syndrome de Turner 4. Ataxie de Friedreich 5. Chorée de Huntington 6. Syndrome de Bardet-Biedl 7. Dystrophie myotonique 8. Porphyrie 9. Syndrome de Prader Willy 10. Polyendocrinopathie auto-immune de type 1 11. Autres
---	--	--

2-Glucose et nutriments intracellulaires

Le glucose en tant que nutriment nécessite d'une part des perméases ou transporteurs spécifique GLUT (glucose Transporter) pour permettre sa distribution entre les différents compartiments tissulaires et cellulaires (**Tableau III**), d'autre part des voies anaplérotiques appropriées pour produire autant que de besoin des substances riches en énergie [11].

Tableau III : Transporteurs du glucose [11]

Transporteur	Localisation	Kt (Mm)	Fonction
GLUT 1	Neurones, nombreux tissus	~ 6	Entrée du glucose
GLUT 2	Foie, cellules β Pancréas, rein Intestin grêle	~ 17	Entrée rapide et libération du glucose Rôle dans la sécrétion d'insuline
GLUT 3	Neurones, rein, placenta	~ 1,5	Entrée du glucose
GLUT 4	Muscles (squelette+cœur), adipocytes	~ 5	Entrée du glucose, Stimulé par l'insuline
GLUT 5	Intestin grêle, rein, cerveau, adipocyte	~ 6	Transporteur du fructose, faible affinité pour le glucose

3-Altérations du transport du glucose en pathologie.

Dans le diabète insulino-dépendant, maladie auto-immune, la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans entraîne une carence en insuline. Celle-ci se traduit par une forte hyperglycémie du fait du défaut d'entrée du glucose dans les cellules musculaire et de l'augmentation de la production hépatique de glucose, ces deux voies étant, respectivement activées et inhibées par l'insuline

Dans le diabète non insulino-dépendant, bien que cette pathologie implique de façon importante le métabolisme glucidique et lipidique, l'hyperglycémie est comme pour le diabète insulino-dépendant le paramètre diagnostique. L'altération du transport du glucose est donc au premier plan. Cette hyperglycémie provient également de la mauvaise entrée du glucose dans les tissus périphériques, muscle en premier lieu, et de l'augmentation de la production hépatique de glucose. Ces deux anomalies résultent à la fois de la carence en insuline (qui peut n'être que relative au début de l'évolution) et de la résistance des tissus à l'hormone.

Beaucoup de travaux ont concerné le rôle de GLUT 4 dans le diabète non insulino-dépendant et ont recherché des anomalies de ces transporteurs. Il apparaît que la structure de GLUT 4 n'est pas altérée chez la plus grande majorité des patients. La synthèse et le nombre de ces transporteurs sont diminués dans le tissu adipeux des patients diabétiques mais pas dans leurs muscles qui jouent le rôle prépondérant pour l'utilisation du glucose en réponse à l'insuline. Il a été montré, en revanche, que leur activation par l'insuline est altérée. La capacité de l'hormone à activer la translocation des vésicules contenant les transporteurs GLUT 4 sur la membrane est diminuée. En outre l'insuline active moins bien les transporteurs présents sur la membrane. Enfin, l'enzyme hexokinase 2 présente une diminution de sa capacité à phosphoryler le

glucose entré dans les cellules. Il est à noter que lorsque l'hyperglycémie est importante, le glucose réussit à entrer dans les cellules grâce aux transporteurs présents sur la membrane par un effet de masse.

Il est intéressant de savoir que l'exercice physique pratiqué de façon régulière augmente le nombre de transporteurs GLUT 4 dans les muscles et améliore ainsi la sensibilité à l'insuline.

La situation d'hyperglycémie va se traduire au niveau du rein par une glycosurie. Celle-ci apparaît quand la capacité de réabsorption du glucose par les cotransporteurs sodium glucose au niveau des cellules tubulaires est dépassée. L'excès de glucose passe alors dans les urines.

Dans des modèles animaux d'obésité, une augmentation des transporteurs GLUT 4 a été observée sur le tissu adipeux au moment de la constitution de l'obésité. Ces résultats suggèrent que l'augmentation de l'entrée du glucose dans les cellules adipeuses pourrait conduire à une accumulation de triglycérides et à une prise de poids.

En ce qui concerne les transporteurs GLUT 2, plusieurs études ont montré une diminution de leur expression sur les cellules bêta des îlots de Langerhans dans des modèles animaux de diabète. Il semble que cette diminution, lorsqu'elle est importante, pourrait expliquer en partie l'insuffisance de sécrétion d'insuline observée chez ces animaux [11].

4-L'homéostasie du glucose.

Le glucose est en mouvement entre ses sites d'absorption (muqueuse intestinale) ou de production endogène (foie) et ceux de son métabolisme à visée essentiellement énergétique, notamment : cerveau, muscles striés, rein, surrénales.

Des facteurs hormonaux hypo- ou hyperglycémiant régulent les variations de la glycémie afin de maintenir sa concentration au plus près de sa valeur physiologique.

Parmi ces hormones, nous distinguons :

- Celles qui sont sécrétées au cours des phases d'hypoglycémie : le glucagon, le cortisol, l'hormone de croissance et les amines biogènes comme l'adrénaline et la noradrénaline.
- Celle qui est sécrétée dans les phases d'hyperglycémie : l'insuline.

Toute anomalie dans l'adéquation entre le besoin en insuline de l'organisme et la concentration de glucose extracellulaire se traduit par une intolérance au glucose ou un diabète sucré [11].

5- Mécanismes et conditions de la sécrétion pancréatique de l'insuline

a-structure de l'insuline

La séquence primaire en acides aminés de la molécule d'insuline a été établie en 1955 par le groupe de Sanger [13].

C'est un hétéro dimère constitué de deux chaînes polypeptidiques, la chaîne A et la chaîne B, reliées entre elles par deux ponts disulfures. Dans la plupart des espèces, l'espèce humaine comprise, la chaîne A comporte 21 acides aminés et la chaîne B en comporte 30. Un pont disulfure intracaténaire relie les acides aminés 6 et 11 de la chaîne A. La structure primaire de l'insuline humaine et celle, très proche, de l'insuline porcine et de l'insuline bovine sont représentées sur la (**Fig.1**).

La molécule d'insuline peut se dimériser spontanément, c'est-à-dire sans la participation d'atomes de zinc, aux concentrations supraphysiologiques et à pH neutre ou acide. Trois dimères peuvent s'associer pour former des hexamères. Cette association nécessite la présence de deux atomes de zinc qui jouent en quelque sorte le rôle de coordinateurs entre les deux monomères. Les hexamères d'insuline forment des cristaux qui représentent la forme de stockage majeure de l'hormone dans les granules de sécrétion. Cette capacité de polymérisation de l'insuline a été largement mise à profit pour la production d'insuline « retard » dans le traitement des diabétiques.

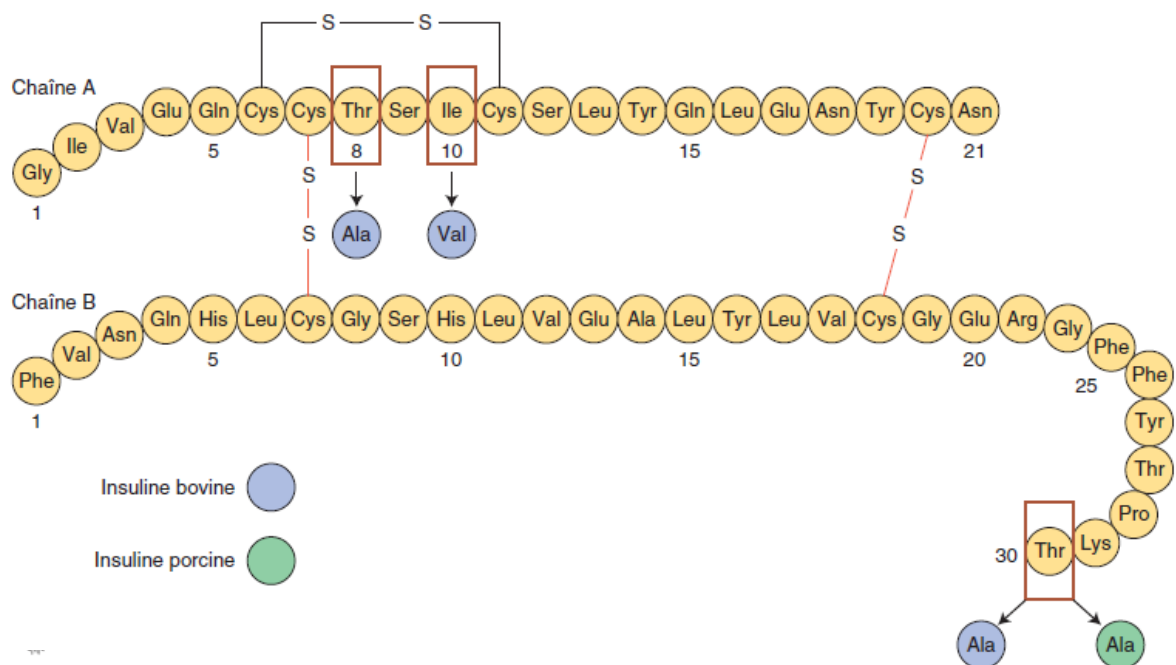


Figure 1 : Structure primaire de l'insuline humaine [14].

L'insuline porcine ne diffère de l'insuline humaine que par un seul acide aminé (la thréonine en position 30 de la chaîne B est remplacée par une alanine). Trois acides aminés différencient l'insuline bovine de l'insuline humaine : une alanine et une valine, respectivement en position 8 et 10 de la chaîne A, remplacent la thréonine et l'isoleucine. L'acide aminé 30 de la chaîne B est une alanine au lieu d'une thréonine [14].

b- Synthèse et transport intracellulaire de l'insuline

Selon le schéma classique de la synthèse protéique, un complexe SRP (signal recognition partiel) permet l'accolement du ribosome à la membrane du réticulum endoplasmique, qui est équipée d'un récepteur au SRP, lui-même étroitement lié à une protéine de translocation. Le glucose peut stimuler la traduction des ARNm de la pré-proinsuline et cela dans des délais rapides (quelques minutes) après l'élévation de sa concentration. Le mécanisme d'action de cette stimulation inclut l'activation de l'interaction ARNm-récepteur du SRP et de l'élongation de la chaîne peptidique en formation [15]. La pré-proinsuline en cours d'élongation est rapidement déversée (en 1 min environ) dans la lumière du réticulum endoplasmique où les enzymes protéolytiques clivent la séquence signal, formant ainsi la pro-insuline. Cette première étape de maturation dure entre 10 et 20 minutes. Le rôle du peptide C serait de maintenir les ponts disulfures qui réunissent les chaînes A et B dans une position favorable au clivage correct de la molécule, lors des étapes ultérieures de la maturation [15].

Après son passage dans le réticulum endoplasmique, la proinsuline est transportée dans des microvésicules intermédiaires (en 20 min environ) vers le cis-Golgi (**Fig.2**).

C'est dans cet organite que s'amorce la conversion de la pro insuline en insuline. La conversion complète qui se produit entre 30 et 120 minutes se poursuit dans les vésicules issues du trans-Golgi, revêtues de clathrine [15]. La maturation est catalysée par deux endopeptidases (les pro hormones convertases 2 et 3) et la carboxypeptidase H. L'action conjuguée de ces enzymes permet le clivage du peptide C en libérant deux dipeptides et finalement l'insuline bicaténaire. Ces vésicules subissent une acidification de leur contenu (résultant de l'excision et de la perte d'acides aminés basiques pendant la conversion protéolytique) et la pro-insuline est clivée en insuline et peptide C. Simultanément, les vésicules perdent leur revêtement de clathrine et deviennent des vésicules matures lisses. L'insuline, qui a une faible solubilité, coprécipite avec des ions zinc pour former des microcristaux contenus dans les vésicules de sécrétion. La précipitation est également facilitée par le faible pH intravésiculaire (**Fig.2**). L'insuline et le peptide C contenus dans les mêmes vésicules sont sécrétés de façon équimolaire. La demi-vie des vésicules est de quelques heures à quelques jours. Dans des conditions physiologiques, plus de 95% de l'hormone sont sécrétés sous forme d'insuline (on parle de sécrétion «réglée») et 5% sous forme de proinsuline (sécrétion« constitutive »). Dans certains insulinomes, la sécrétion constitutive est majoritaire, et on observe un taux anormalement élevé de pro-insuline circulante.

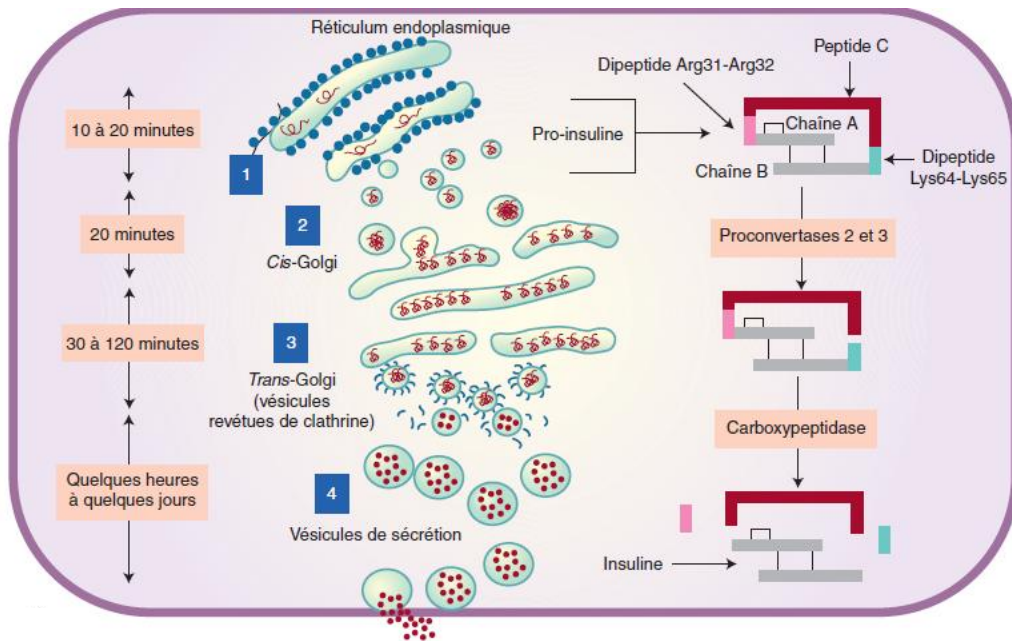


Figure 2 : Synthèse d'insuline et transport intracellulaire [14].

1. Début de la traduction : formation de pré-proinsuline puis de proinsuline (clivage du peptide signal) dans la lumière du réticulum endoplasmique;
2. la proinsuline est transportée dans des vésicules intermédiaires vers le cis-Golgi ;
3. la conversion complète à lieu dans le Golgi et les vésicules issues du trans-Golgi ;
4. formation et stockage des vésicules de sécrétions matures contenant les cristaux d'insuline.

c-Contrôle de la sécrétion d'insuline

Schématiquement, on peut classer les agents stimulants de la sécrétion d'insuline en deux grands groupes :

- les stimuli primaires (ou déclencheurs), qui ont la capacité de déclencher à eux seuls la sécrétion d'insuline, (**Fig. 3**) au premier rang desquels se trouve le glucose.
- les stimuli secondaires (ou potentialisateurs ou amplificateurs), qui ne peuvent exercer d'effet stimulant direct sur la sécrétion d'insuline qu'en présence d'un stimulus primaire (le glucose, dans les conditions physiologiques normales) dont ils amplifient alors l'effet stimulant de la sécrétion. On range dans cette catégorie tous les agents stimulants physiologiques (substrats énergétiques, hormones digestives, acétylcholine, etc.) et la plupart des molécules à visée antidiabétique actives vis-à-vis de la sécrétion d'insuline autres que les sulfonylurées et les glinides.

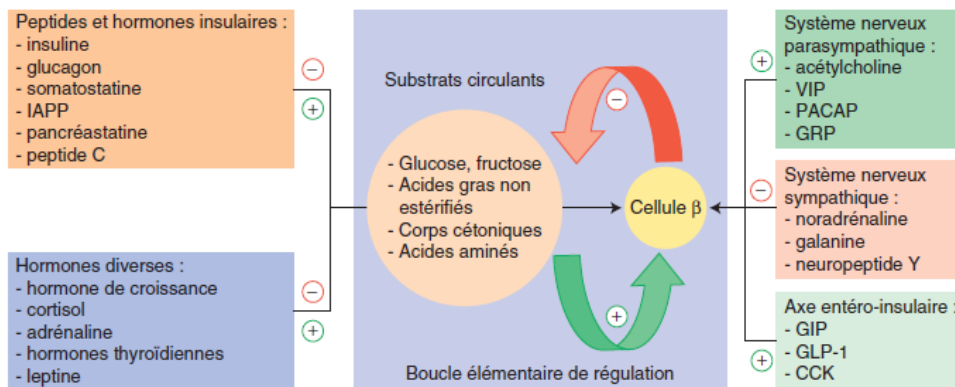


Figure 3 : Principaux facteurs humoraux et nerveux de contrôle de la sécrétion d'insuline. PACAP : pituitary adenylate cyclase activating polypeptide ; VIP : vasoactive intestinal peptide ; GRP : gastrin releasing peptide ; IAPP : islet amyloïde polypeptide ; GIP : gastric inhibitory polypeptide ; GLP-1 : glucagon like peptide-1 ; CCK : cholécystokinine [14].

d- Mécanismes cellulaires de la réponse insulino sécrétoire au glucose

Il est maintenant bien établi que le glucose exerce son effet insulino sécréteur essentiellement en élevant la concentration intra cytosolique de Ca^{2+} , soit en augmentant la perméabilité cellulaire à l'ion, soit en favorisant la libération de Ca^{2+} par les organites cellulaires capables de les concentrer.

Longtemps supposée, l'existence d'un récepteur pour le glucose au niveau de la membrane des cellules n'est plus défendue. L'ensemble des faits expérimentaux est clairement en faveur de l'hypothèse selon laquelle le glucose doit être métabolisé pour déclencher la sécrétion d'insuline [16]. Le glucose pénètre dans la cellule β par l'intermédiaire d'un transporteur identifié sur le plan moléculaire comme l'isoforme GLUT-2, à haute affinité pour le glucose. Il permet un transport rapide et une équilibration quasi instantanée avec la concentration extracellulaire de glucose. Le transport du glucose à l'intérieur de la cellule β n'est donc pas un site de contrôle de la vitesse d'utilisation de l'hexose.

Une fois à l'intérieur de la cellule β , le glucose peut être phosphorylé en glucose-6-phosphate théoriquement par deux, enzymes : une hexokinase à haute affinité et une glucokinase à basse affinité (K_m 7,9 mM) [16]. L'hexokinase est fortement inhibée par le glucose-6-phosphate, et à un degré moindre par le glucose-1,6-bi phosphate. Ainsi, l'activité de cette enzyme est très faible dans la cellule β . Au contraire, l'activité de la glucokinase échappe presque totalement à l'inhibition par le glucose-6-phosphate. De plus, par ses propriétés lui permettant d'adapter la vitesse de dégradation du glucose à des concentrations physiologiques (5 mM) du fait de sa faible affinité, la glucokinase est considérée, par certains auteurs, comme le « détecteur du glucose » (glucose sensor). Cette étape de phosphorylation est limitante dans le métabolisme du

glucose [17]. Une fois phosphorylé, le glucose est utilisé principalement par la voie de la glycolyse et de la respiration oxydative (**Fig.4**). Le métabolisme du glucose dans la cellule β est à l'origine d'une production accrue de protons (H^+), d'équivalents réduits (nicotinamide adénine dinucléotide hydrogéné [NADH], nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogéné [NADPH], glutathion réduit) et surtout d'intermédiaires phosphorylés à haute énergie (ATP : Adénosine-5'-triphosphate). La génération d'ATP conduit à l'inactivation des canaux K^+ /ATP-dépendants et donc à la cascade d'événements aboutissant finalement à l'augmentation massive de la concentration cytosolique de Ca^{2+} et, en définitive, à la stimulation de l'exocytose des grains de sécrétion d'insuline [18]. Certains auteurs attribuent également un rôle important aux équivalents réduits (NADH, NADPH, glutathion réduit) dont l'interaction avec les groupements soufrés des protéines membranaires modulerait la perméabilité aux ions [17]. Par ailleurs, le phosphoénolpyruvate (PEP) et le pyruvate du métabolisme du glucose favorisent l'activité adénylcyclase qui permet la conversion d'ATP en AMPc, lequel potentialise l'effet insulinosécréteur du glucose (**Fig.4**). L'AMPc intervient dans le processus d'exocytose par l'intermédiaire de la PKA, qui peut activer, en les phosphorylant, certaines protéines du cytosquelette. Il existe également une voie indépendante de la PKA, décrite plus récemment : elle dépend de l'interaction de l'AMPc avec la protéine Epac2A, cette protéine peut former un complexe avec Rim2 et stimuler l'activité d'une petite protéine G (Rab3) impliquée dans l'exocytose [19]. De plus, il a été montré que la protéine Rap1, activée par l'AMPc via Epac2A, était nécessaire à la potentialisation de la sécrétion d'insuline par l'AMPc de façon PKA-indépendante [20].

La voie que nous venons de décrire est reconnue aujourd'hui comme la voie majeure, dépendante des canaux K^+ sensibles à l'ATP, de déclenchement de la sécrétion d'insuline. Cependant, de nombreux arguments expérimentaux ont fait apparaître que le processus mettant en jeu les canaux K^+ sensibles à l'ATP n'était pas suffisant pour expliquer le maintien d'une réponse soutenue à un stimulus constant de glucose et surtout à son caractère biphasique [21].

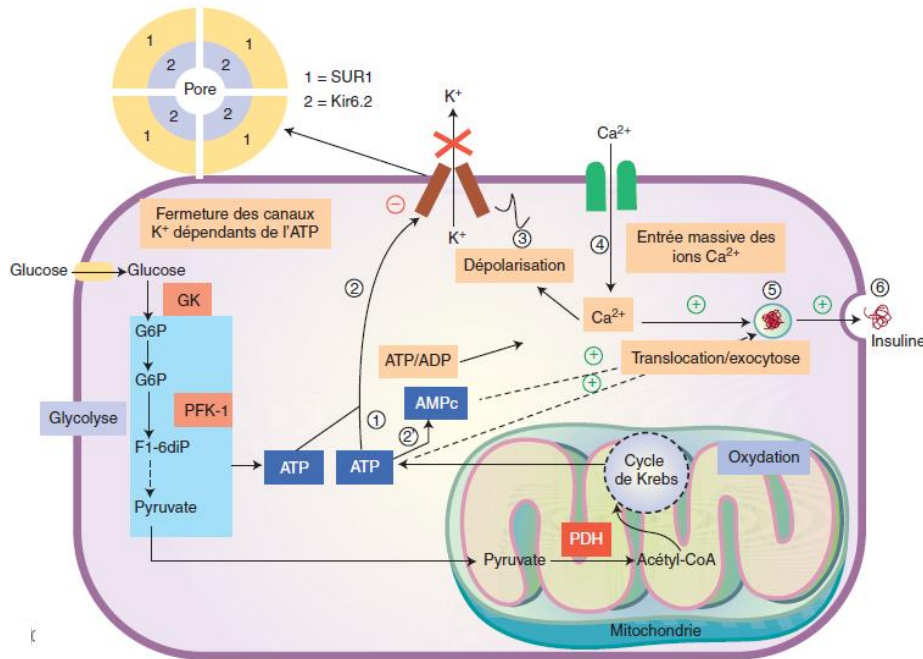


Figure 4 : Stimulation de la sécrétion d'insuline par le glucose : voie dépendant des canaux K^+ sensibles à l'adénosine triphosphate (ATP). GK : glucokinase ; PFK-1: phosphofructokinase 1 ; PDH : pyruvate déshydrogénase ; SUR1 : récepteur aux sulphonylurées. L'image en cartouche représente une coupe transversale du canal potassique. 1 à 6 : les différentes étapes du couplage stimulus-sécrétion. [14]

6-Classification pathogénique des diabètes sucrés

6-1-Diabète sucré type 1

1- Epidémiologie

- représente 15% des diabètes en France
- se manifeste pendant l'adolescence mais peut survenir à tout âge, de façon rapide, voir brutale, dans 80 % des cas ou progressive, la maladie débutant par un DT2.

2- Pathogénie

a- Diabète auto-immuns

Par destruction des cellules des îlots de langerhans d'origine auto-immune ou par mutation du promoteur du gène de l'insuline VNTR, se traduisent par insulite, aboutissant à une abolition de l'insulinosécrétion, conduisant à l'acidocétose en l'absence de traitement.

Cette forme souvent associée aux groupes HLA DR3, DR4, DQA1 et DQB W6 et W8 du complexe majeur d'histocompatibilité, relève d'une prédisposition génétique mais divers facteurs de l'environnement, tels que des virus, des médicaments, les agressions..., sont impliqués dans le déclenchement du diabète.

b-Diabète insulino-prives sans marqueurs auto-immuns

Sont liées à des mutations affectant le gène de la préproinsuline et le contrôle de la sécrétion.

3- Conséquence de la carence en insuline

La diminution de l'insuline est sensible dès lors que 80% des cellules sécrétrices sont détruites.

L'insulinopénie se traduit par une absence d'utilisation cellulaire du glucose donc hyperglycémie qui induit une glycosurie car le taux de réabsorption du glucose est dépassé (1,8g/L (10mmol/L) avec polyurie osmotique et perte concomitante d'eau et d'ions qui entraîne une déshydratation extra et intracellulaire malgré une polydipsie compensatrice. La déperdition énergétique est à l'origine d'une polyphagie contrastant avec l'amaigrissement du patient, une asthénie, une plus grande sensibilité aux infections.

Le métabolisme cellulaire dévié vers la lipolyse libère les acides gras, transformés en acylCOA, conduisant par oxydation mitochondriale à l'accumulation d'acétylCOA.

Il est utilisé :

- d'une part par le cycle de KREBS, conduisant à une surproduction de glucose.
- d'autre part par la production d'acides acéto-acétique et hydroxybutyrique, responsables de la cétose et, par accumulation dans le cerveau, du coma acidocétosique.

Les acides gras mobilisés vers le foie induisent une formation accrue de triglycérides donc de VLDL, parallèlement à une hypercholestérolémie.

6-2- Diabète sucré type 2

Le DT2 est caractérisé par l'association d'une insulino-résistance et d'une carence relative en insuline. Ce type de diabète est en augmentation constante

dans le monde et touchait 5 % de la population française adulte en 2008. De plus, on estime à environ 20 %, les diabétiques qui ignorent en être atteints. Cette augmentation s'accompagne en outre d'un rajeunissement de l'âge d'apparition, le DT2 touchant désormais un nombre croissant d'adolescents. Autrefois exceptionnel, le DT2 représente environ 5 % des nouveaux cas de diabète chez les adolescents, en France. Les diabétiques de type 2 (soit environ 92% des diabétiques en France) présentant le plus souvent, au moins au début de l'évolution de leur maladie, des concentrations élevées d'insuline circulante, conséquence de l'insulinorésistance. Cette hyperinsulinémie n'est toutefois pas suffisante pour maintenir une normo glycémie. Au cours de son évolution, la sécrétion d'insuline diminue généralement de manière progressive, conduisant parfois, en une quinzaine d'années ou plus, à une insulino-pénie sévères nécessitant un traitement par l'insuline. La finalité de toute prise en charge du patient sera donc de briser cette spirale infernale, d'où la nécessité d'un diagnostic précoce du statut d'insulinorésistant et de son suivi sans faille. L'hyperglycémie ne représente pas le seul élément physiopathologie du DT2 : les diabétiques de type 2 sont le plus souvent obèses ou en surpoids, plus de la moitié d'entre eux présente une hypertension artérielle et/ou une dyslipidémie. Ces éléments pathologiques de même que l'insulinorésistance sont également constitutifs du syndrome métabolique [11].

a-Aspects cliniques

Une des caractéristiques cliniques du DT2 est la fréquence avec laquelle il peut être méconnu pendant des années chez un patient qui est asymptomatique tant que l'hyperglycémie reste modérée. Le retard diagnostique est en moyenne de 5 ans. Le plus souvent, le diagnostic est donc posé devant une hyperglycémie

constatée lors d'un examen biologique systématique chez un patient qui présente le plus souvent des facteurs de risque d'apparition d'un DT2. Ces facteurs de risque sont les suivants : obésité, répartition abdominale et viscérale des graisses, antécédents familiaux de DT2, sédentarité, âge, appartenance à un groupe ethnique à forte prévalence de DT2, intolérance connue aux hydrates de carbone, chez une femme, antécédent de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtal, athérosclérose, hypertension artérielle (HTA) essentielle, dyslipidémie avec « hypoHDLémie » (high density lipoprotein) et « hyperVLDLémie » (very low density lipoprotein). Il apparaît actuellement que ces trois derniers éléments ont une base physiopathologique commune avec le DT2, l'insulinorésistance, ce qui explique la fréquence de leur association avec celui-ci.

Lorsque l'hyperglycémie est importante, le patient peut présenter des symptômes cliniques : asthénie, amaigrissement et polyuropolydipsie.

Certains DT2 peuvent se révéler par un tableau clinique brutal avec syndrome cardinal, hyperglycémie importante et cétose, voire acidocétose, et le plus souvent avant l'âge habituel du DT 2. Ceci a été particulièrement étudié chez les Africains, les Noirs américains et a été dénommé « diabète de type 3 ». Après insulinothérapie initiale, celle-ci peut être arrêtée [22]. L'évolution se fait secondairement selon un mode non insulino dépendant avec efficacité des sulfamides hypoglycémiantes [23]. On retrouve assez souvent des antécédents familiaux de diabète et une minorité de ces sujets présente un surpoids important. Cette forme de diabète se caractérise par l'absence de marqueurs d'auto-immunité pancréatique et par l'absence de calcifications pancréatiques. La physiopathologie est mal connue ; l'hypothèse est une diminution de la

masse des cellules β insulinosécrétrices, que celle-ci soit d'origine génétique ou secondaire à une malnutrition fœtale.

b-Aspects étiologiques :

Repose sur une prédisposition génétique aggravée par des facteurs d'environnement.

Le DT2 est une maladie à composante héréditaire certaine concordance : entre deux jumeaux homozygotes atteignant presque 100 %, risque de DT2 chez les descendants d'un parent diabétique d'environ 30 %, différence importante de prévalence interethnique (Indiens Pima). Le mode de transmission est inconnu actuellement ; l'origine polygénique du DT2 semble certaine [24].

L'apparition du diabète de type 2 est révélée ou accélérée par divers facteurs d'environnement : l'obésité ou une augmentation du pourcentage de graisse intra-abdominale chez les patients non obèses sur les critères classiques, le type d'alimentation, la sédentarité [25,26].

c-Aspects physiopathologiques

Les anomalies siègent à la fois sur l'insulinosécrétion et sur l'action cellulaire de l'hormone avec insulino-résistance.

❖ **Résistance à l'insuline**

La résistance à l'action de l'insuline est constante chez les sujets diabétiques de type 2 et elle est spécifique de l'état diabétique, indépendamment donc du statut pondéral du patient [27]. Elle se traduit au niveau hépatique par une augmentation de la production hépatique de glucose, directement corrélée au degré d'hyperglycémie observée à jeun, et au niveau des tissus insulinosensibles, tout particulièrement le muscle squelettique, par une diminution de l'utilisation périphérique du glucose en période postprandiale [28].

Les mécanismes cellulaires de l'insulinorésistance peuvent se situer à différents niveaux.

➤ **Anomalie de la liaison de l'insuline à son récepteur**

On note une réduction de la liaison de l'insuline avec son récepteur par diminution du nombre de récepteurs dans la plupart des études réalisées sur des adipocytes de sujets diabétiques (de moins 20 % à moins 30 %). Elle est liée à un phénomène d'internalisation du récepteur ou down régulation, conséquence de l'hyperinsulinisme chronique. Ce phénomène, non spécifique du DT2 et s'observant chez l'obèse, ne peut cependant pas expliquer l'insulinorésistance importante observée et n'entraîne en réalité qu'une diminution de la sensibilité [29]. De plus, les études réalisés sur le foie et le muscle de sujets diabétiques de type 2 n'ont pas montré une diminution du nombre des récepteurs [30].

➤ **Anomalies de la transduction du signal insulinique**

Une diminution de l'activité tyrosine-kinase du récepteur à l'insuline a été mise en évidence dans le tissu adipeux, le muscle et le foie des sujets diabétiques de type 2 [31]. Le mécanisme exact de ce défaut de phosphorylation

n'a pas encore été identifié. Il semblerait cependant qu'il s'agit là plutôt d'un défaut secondaire lié à l'environnement hormonal et métabolique et non d'un défaut primaire transmis génétiquement car il est réversible après un strict contrôle métabolique. Des études moléculaires ont permis également de mettre en évidence un polymorphisme du gène de l'IRS-1 (Insulin Receptor substrat), protéine charnière dans la transduction du message insuline, chez des patients présentant un diabète de type 2. Mais l'analyse phénotypique des patients présentant la mutation n'a pas mis en évidence de différence en termes d'insulinorésistance par rapport aux témoins [32].

Plusieurs études récentes émettent l'hypothèse de l'existence de molécules qui pourraient inhiber l'action de l'insuline chez les diabétiques de type 2. Une glycoprotéine membranaire, PC-1 (Insulin Receptor substrat), est surexprimée dans les cellules des diabétiques de type 2 et inhibe l'activité tyrosine-kinase du récepteur de l'insuline [33].

Une cytokine produite par le tissu adipeux, le TNF α (Tumour necrosis factor), inhiberait également l'activité tyrosine-kinase du récepteur à insuline [34]. La leptine, autre cytokine sécrétée par le tissu adipeux, pourrait également moduler l'action de l'insuline [24].

➤ Anomalies des systèmes effecteurs

Plusieurs anomalies des transporteurs spécifiques du glucose au sein du tissu adipeux et en particulier au sein du muscle squelettique (GLUT 4) ont été notées. Elles portent sur la synthèse, la translocation ou la fonction de ces transporteurs [35]. Ces anomalies portent également sur le métabolisme intracellulaire du glucose, avec notamment une diminution marquée de la capacité de l'insuline à stimuler la glycogène synthase musculaire, enzyme

limitante de la synthèse du glycogène [36]. Ce défaut de régulation semble caractériser l'insulinorésistance à un stade très précoce ; il s'observe en effet chez des sujets apparentés au premier degré à des patients diabétiques de type 2, normoglycémiques et à risque de développer la maladie [37].

❖ **Déficit insulinosécrétoire**

L'insulinorésistance seule ne suffit pas à expliquer l'apparition d'un diabète de type 2. Après une surproduction compensatoire d'insuline par la cellule β , apparaissent des anomalies plus ou moins sévères de l'insulinosécrétion sur le plan qualitatif et sur le plan quantitatif [38]. Le DT2 se caractérise par la perte de la phase précoce de la sécrétion insulinique en réponse au glucose, par la perte du caractère pulsatile de la sécrétion d'insuline et par l'augmentation du pourcentage de pro-insuline circulante dans le plasma, dix fois moins active que l'insuline. Une autre anomalie du pancréas endocrine observée chez les sujets diabétiques de type 2 est une hyperglucagonémie. Le défaut de la sécrétion d'insuline chez les diabétiques de type 2 est lié à une mauvaise reconnaissance du glucose comme signal direct et comme agent potentialisateur de l'insulinosécrétion par les cellules β pancréatiques. Les hypothèses pathogéniques de ces anomalies de l'insulinosécrétion sont :

- la diminution de la captation du stimulus glucose par la cellule β ; il a été mis en évidence une diminution du nombre de transporteurs du glucose spécifiques de la cellule β pancréatique, appelés GLUT 2, dans les cellules β pancréatiques des sujets diabétiques de type 2; ceci semble cependant être plus une conséquence de l'hyperglycémie chronique ; par ailleurs, la capacité de transport du glucose par les

- cellules β étant 100 fois plus élevée que son métabolisme, il est peu probable que cette hypothèse explique le défaut d'insulinosécrétion ;
- la mutation du gène de la glucokinase ; dans des populations, des associations ont été observées entre DT2 et certains polymorphismes du gène de la glucokinase, mais l'étude des familles diabétiques a exclu le gène de la glucokinase comme gène majeur du DT2.
 - l'altération du processus de sécrétion de l'insuline, le déficit en clivage de la pro-insuline en insuline, les anomalies de l'exocytose des granules sécrétoires, la production excessive d'amyline ; l'accumulation d'amyline dans les cellules β pancréatiques des sujets diabétiques de type 2 pourrait être impliquée dans le défaut d'insulinosécrétion ; ceci reste très controversé [39, 40, 41].

6-3- Les diabètes monogéniques

L'identification, au cours de ces 20 dernières années, de nombreuses mutations sur différents gènes altérant la fonction β -pancréatique un diabète a permis de les regrouper mais le MODY (Maturity-onset diabetes of the young), les diabètes néo-nataux permanents ou transitoires et les MMID (Maternally Inherited diabetes and Deafness) d'origine mitochondriale. Cependant, certaines mutations peuvent toucher des gènes a priori non directement impliqués dans le métabolisme de la cellule β comme on peut le voir par exemple dans le diabète avec lipodystrophie partielle. Certains de ces diabètes sont extrêmement rares mais l'ensemble des diabètes monogéniques représente 1 à 2 % de l'ensemble des diabètes.

Ces diabètes s'expriment cliniquement de manières très différentes, que se soit l'âge d'apparition, le degré d'hyperglycémie, l'association ou non avec d'autres pathologies.

Les MODY forment un groupe cliniquement hétérogène caractérisé par un diabète sans cétose, un défaut primaire de sécrétion d'insuline, une transmission autosomal dominante, et apparaissent habituellement avant l'âge de 25 ans (**Tableau IV**). Leur prévalence est estimée à environ 1 % des diabètes.

L'association avec d'autre pathologie est fréquente et est un élément important d'orientation diagnostic. Les sujets dont le diabète est lié à une mutation sur un gène mitochondrial présentent le plus souvent une surdité et/ou une rétinopathie pigmentaire [11].

Tableau IV : principale caractéristiques des MODY [11].

	MODY 1	MODY 2	MODY 3	MODY 4	MODY 5	MODY 6	MODY 7
Chromosome	20p	7p	12p	13p	17cen-q21	2q 32	2p25
Gène	HNF-4 α /TCF14	Glucoki-nase	HNF-1 α /TCF-1	IPF-1	HNF-1 β /TCF2	NEUROD1/ β 2	KLF11
Fonction	Récepteur nucléaire orphelin	Enzyme	Facteur de transcription à homéodoma-ine	Facteur de transcri-ption à homéo-domaine	Facteur de transcrip-tion à homéodom-aïne	Facteur de transcription hélice-boucle-hélice	Facteur de transcription
Fréquence	3%	10-63* %	21-65* %	< 1 %	1%	< 1%	
Âge de diagnostique	Post-puberté	Enfance	Post-puberté	Post-puberté	Variable	Post-puberté	
Hyperglycémie	Évolution progressive , modérée devenant importante	Modérée Rare : diabète néonatal sévère (homozy-gote)	Évolution progressive, modérée devenant importante	Sévère : homozy-gote = agénésie pancréas Modérée hétérozygote	modérée à importante	Modérée à importante	
Complication micro-vasculaire	Fréquentes	Rares	Fréquentes	± Rares			
Anomalies associées		Poids de naissance diminué	Tm rénal du glucose		Néphropathie avec Kystes parenchymateux Anomalies génitales		

HNF : hepatocyte nuclear factor, TCF : transcription factor, NEUROD1/ β 2 : neurogenic differentiation factor 1/ β -cell, IPF : insulin promoter factor

*Variable selon les pays

6-4-Diabète sucré gestationnel

Pour l’OMS, le diabète sucré gestationnel (DG) est défini par une intolérance au glucose conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutante ou diagnostiquée pour la première fois au cours de la grossesse et dont les conséquences pour la mère et l’enfant peuvent être néfastes. C’est une des complications les plus fréquentes de la grossesse, atteignant selon les pays, les ethnies, l’âge, l’indice de masse corporel, et les critères diagnostiques retenus, une prévalence qui varie de 1 % à 25 %.

Jusqu’à la moitié du deuxième trimestre de grossesse, les glycémies à jeun et post prandiales sont plus basses que celles de la femme non enceinte, puis un état d’insulinorésistance se développe progressivement, cause potentielle de diabète gestationnel, lequel sera patent chez les femmes dont la fonction pancréatique endocrine est altérée. Pour un dépistage systématique ou ciblé sur les femmes à risque modéré, la période préconisée est donc entre la 24^e et la 28^e semaine d’aménorrhée ou plus tôt lorsque le risque est élevé. Cependant, la question d’un dépistage systématique ou ciblé reste débattue car il n’existe pas d’étude permettant de l’optimiser. Un dépistage systématique diminue le nombre de faux négatifs, mais il accroît les faux positifs sans bénéfice certain.

Le DG doit être différencié d’une grossesse se déroulant chez une femme ayant un diabète sucré connu antérieurement, le plus souvent de type 1 mais aussi de type 2 ou MODY. Cependant, le diagnostic d’un DG n’exclut pas la présence d’une hyperglycémie avant la grossesse et qui n’aurait pas été diagnostiquée.

La notion de diabète gestationnel remonte à 1946 et les premiers critères diagnostiques, basés sur une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) de trois heures avec ingestion de 100 g de glucose, sont publiés en 1964 par O'Sullivan et Mahan. Ces critères ont ensuite été repris et modifiés par différents auteurs pour tenir compte, notamment, de l'évolution des techniques de dosage (**Tableau V**). Le diagnostic est généralement effectué entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée, sauf lorsque des facteurs de risque de diabète gestationnel justifient un dépistage plus précoce. Il est exploré soit en une étape avec une HGPO de 75 g ou 100 g de glucose réalisée à jeun, soit en deux étapes, avec une HGPO de dépistage faite avec 50 g de glucose dit « test d'O'Sullivan » (le jeûne n'est pas nécessaire), suivie, en cas de positivité, par une deuxième HGPO de 75 g ou 100 g. À côté de ces HGPO, certains auteurs préconisent un test pragmatique basé sur un petit-déjeuner classique comportant au moins 25 g de glucides avec mesure de la glycémie à jeun et à la 2^e heure. Pour les seules recommandations internationales identifiées au nombre de 11 par la Haute Autorité de Santé (HAS) dans son rapport de 2005, sept seuils différents de glycémie sont proposés pour l'HGPO 75 g, deux pour l'HGPO 100 g et deux pour le test de dépistage. Récemment, l'étude HAPO (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes) entreprise pour clarifier cette situation a mis en évidence l'absence de valeurs seuils pour les complications liées au diabète gestationnel (macrosomie, hypoglycémie du nouveau-né...). Cette étude montre une relation continue entre l'augmentation de la glycémie, même celles situées dans la zone physiologique normale, et la fréquence des complications. De nouvelles recommandations de dépistage ont alors été proposées par l'International Association of Diabète and Pregnancy Study Groups (IADPSG, **Tableau V**) : une stratégie en deux étapes, visant à détecter lors d'une première

visite en prénatal la présence d'un diabète (glycémie ≥ 7 mmol/L (1,26 g/L) à jeun ou $\geq 11,1$ mmol/L (2g/L) à tout moment de la journée ou HbA1c $\geq 6,5$ %) ou d'un DG (glycémie à jeun $\geq 0,91$ g/l (5,1 mmol/L) mais $< 1,26$ g /L(7 mmol/L)). Par la suite, si la première glycémie à jeun est $< 0,91$ g/L (5,1 mmol/L), il convient alors de pratiquer une HGPO 75 g entre la 24^e et la 28^e semaine d'aménorrhée (**TableauV**).

Si le «test d'O'Sullivan» sous ses différentes variantes, reste une référence, il n'existe toujours pas de consensus international ni de guide de pratique clinique sur une stratégie unique de dépistage du diabète gestationnel, chaque clinicien privilégiant un test selon son expérience [11].

Tableau V: Critères diagnostiques couramment utilisée pour le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel [11].

Stratégie en deux étapes : dépistage et diagnostic si dépistage positif (Critères ADA, American Diabetes Association)			
	O'Sullivan	Carpenter et Coustan	
	HGPO-50 g Dépistage Glycémie g/L/mmol	HGPO ^a -100 g Diagnostic ^b	GHPO ^a -75 g Diagnostictic ^b
T0		0,95/5,3	0,95/5,3
T 60	1,30 ou 1,40/7,2-7,8	1,80/10	1,80/10
T120		1,55/8,6	1,55/8,6
T180		1,40/7,8	
Stratégie en deux étapes : IADPSG 2010			
1. Première visite prénatale, recherche d'un diabète méconnu (glycémie à jeun \geq 7mmol/L et/ou glycémie non à jeun \geq 11,1 mmol/L ^c) ou HbA1c \geq 6,5%) ou d'un diabète gestationnel si ces critères ne sont pas atteints mais glycémie à jeun \geq 5,1 mmol/l. 2. Si glycémie à jeun $<$ 5,1mmol/l, HGPO ^a pratiquée entre 24 et 28 ^e semaine d'aménorrhée :			
			T0 : 0,92/5,1
			T60 : 1,80/10
			T120 : 1,53/8,5
Stratégie en une étape : OMS 1999			
		HGPO ^a – 75 g	T0 : 1,10/6,1
			T120 : 1,40/7,8
Le diagnostic de diabète gestationnel requiert au moins deux glycémie supérieures ou égales aux valeurs indiquées pour l'HGPO 100 ou 75 g (sauf OMS et IADPSG une suffisant).			

aÀ jeun, le matin.

bLe test diagnostique est réalisé en cas de dépistage positif.

cÀ confirmer par une deuxième mesure de glycémie à jeun ou HbA1c.

❖ Etude critique des pratiques de dépistage du diabète gestationnel d'un service de gynécologie-obstétrique

Cette étude a pour objectif de décrire les pratiques de dépistage du diabète gestationnel au service de gynécologie obstétrique de l'HMI Med V de Rabat, Maroc. La prévalence du diabète gestationnel ainsi que les facteurs de risques sont déterminés. La prescription d'un test de dépistage était réalisée chez 61 % des femmes incluses dans l'étude. L HGPO à 50 g a été prescrite dans 47 % des cas, une glycémie à jeun seule dans 28 % des cas et une glycémie post prandiale dans 23 % des cas ; 13,4 % des femmes dépistées avaient une glycémie comprise entre 1,30 et 2 g/L une heure après une charge de 50 g de glucose. La prévalence du DG est de 7,7 %. En analyse univariée, sont considérés comme facteurs de risque : l'âge, les antécédents familiaux de diabète et les antécédents de macrosomie lors d'une grossesse précédente [42].

❖ Evaluation de la qualité méthodologique des avis de la Haute autorité de santé, de L'ADA et de l'OMS pour le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel

La qualité méthodologique du rapport de synthèse de la Haute autorité de santé (HAS) sur le dépistage et le diagnostic du diabète gestationnel a été évaluée, et l'avons comparée à celle de deux autres référentiels, à savoir celui de l'American diabetes association (ADA) et celui de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Selon les critères AGREE, le rapport de synthèse de la HAS est de qualité égale au référentiel de l'ADA, tous deux étant de meilleure qualité que le référentiel de l'OMS [43].

7- Complications du diabète sucré

a- Complication aiguë du diabète sucré

Habituellement, les deux complications hyperglycémiques du diabète, acidocétose diabétique (ACD) et syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire (SHH) (anciennement «coma hyperosmolaire»), sont différenciées [44,45]. En fait, la physiopathologie de ces deux pathologies est très proche et leur traitement repose sur des principes similaires [46, 47].

❖ Physiopathologie

➤ hyperglycémie

L'insulinopénie absolue ou relative associée à l'augmentation des hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol et hormone de croissance) est responsable d'une hyperglycémie par l'intermédiaire de trois mécanismes :

- une accélération de la glycolyse ;
- une diminution de l'utilisation tissulaire du glucose ;
- une augmentation de la néoglucogenèse. Cette dernière est la principale cause de l'hyperglycémie et est facilitée par l'augmentation des précurseurs de la néoglucogenèse (acides aminés, lactate et glycérol) due aux hormones de contre-régulation. L'hyperglycémie entraîne une glycosurie avec diurèse osmotique, déshydratation et diminution de la perfusion rénale. Cela aboutit à la diminution de l'excrétion rénale du glucose qui est un mécanisme majeur de défense contre l'hyperglycémie. [48]

➤ **Acidose et hypercétonémie**

En situation de carence insulinaire et d'activation des hormones de contre-régulation glycémique, la lipase hormonosensible est activée, augmentant la lipolyse. Il y a alors production de grandes quantités de glycérol et d'acides gras libres. Ces derniers sont oxydés dans les mitochondries hépatiques aboutissant à la formation de corps cétoniques (acéto-acétate et acide 3-hydroxybutyrate). De plus, l'hypercétonémie est favorisée par la diminution du catabolisme et de l'élimination urinaire des corps cétoniques. L'accumulation de ces composés qui sont des acides forts est responsable d'une acidose métabolique organique. Par ailleurs, il semblerait que les corps cétoniques soient aussi doués de propriétés anesthésiques, ce qui pourrait expliquer les altérations de la conscience [49]. Dans le SHH, il n'y a classiquement pas de production de corps cétoniques. Cela serait dû à une sécrétion résiduelle d'insuline permettant d'inhiber leur formation.

➤ **Pertes hydro électrolytiques**

Les pertes hydriques sont majeures dans les complications hyperglycémiques du diabète. Elles sont dues majoritairement à la diurèse osmotique secondaire à la glycosurie et la cétonurie, mais aussi aux vomissements, à la fièvre et à l'hyperventilation dans le cas de l'acidocétose. La déshydratation est plus marquée dans le SHH que dans l'ACD. Cela s'explique par le fait que le SHH s'installe sur plusieurs jours, voire semaines et qu'il existe souvent un trouble de perception de la soif ou des difficultés à satisfaire les besoins hydriques.

Les déficits électrolytiques sont fréquents et découlent de plusieurs mécanismes : les pertes de sodium sont dues à la diurèse osmotique, au déficit en insuline qui stimule la réabsorption rénale et à l'excès de glucagon. Le déficit en potassium et en phosphate est généré par la diurèse osmotique, les vomissements et l'hyperaldostéronisme secondaire à la déshydratation.

❖ **Facteurs déclenchant**

Les facteurs déclenchant les décompensations hyperglycémiques se répartissent essentiellement entre trois causes principales :

- Le mode de découverte de la maladie diabétique ;
- Les infections;
- L'inobservance du traitement.

La répartition entre ces étiologies est différente suivant la population observée. L'inobservance du traitement est la cause la plus fréquente chez les enfants et adolescents ainsi que dans les milieux socioéconomiques défavorisés [50]. D'autres causes moins fréquentes doivent aussi être évoquées, comme les thromboses artérielles ou veineuses, et certains médicaments, comme les stéroïdes et les diurétiques.

❖ **Diagnostic**

Le diagnostic d'ACD et de SHH repose sur l'association d'anomalies biologiques. L'ACD est caractérisée par une hyperglycémie et une acidose métabolique organique due à une hypercétonémie. Le SHH est caractérisé par une hyperglycémie, une hyperosmolarité supérieure à 320 mOsm/kg et une absence de cétose. [51] Les principales caractéristiques biologiques de ces pathologies sont résumées dans le (**Tableau VI**). Certaines particularités sont à développer. Bien que l'hypercétonémie soit un élément du diagnostic d'ACD,

Le dosage de celle-ci est souvent remplacé en pratique par le dosage semi-quantitatif de la cétonurie. C'est une méthode fiable, mais il faut en connaître les limites et les pièges. Les bandelettes urinaires ne détectent que l'acétoacétate et l'acétone. Or le corps cétonique plasmatique le plus abondant est le beta-hydroxybutyrate et ce, d'autant plus que l'ACD est grave. C'est pourquoi il n'est pas rare de constater une faible cétonurie dans les cas les plus graves d'ACD. Lors du traitement, on observe fréquemment une augmentation de la cétonurie. Celle-ci ne résulte pas d'une aggravation, mais d'une augmentation de l'élimination des corps cétoniques détectés par les bandelettes urinaires. Le second point sur lequel insister concerne le métabolisme hydroélectrolytique est la natrémie qui est très fréquemment élevée dans le SHH. Dans les deux pathologies, la kaliémie et la phosphorémie initiales sont fréquemment normales ou élevées et rarement basses, imposant dans ce cas une supplémentation urgente. Dans tous les cas, les déplétions potassique et phosphorée sont constantes et se démasquent lors du traitement. [52] L'expression clinique de ces pathologies se caractérise par une polyuropolydipsie, des nausées et vomissements, des douleurs abdominales, une altération de la conscience et la classique dyspnée de Kussmaul dans l'ACD. Les troubles de la conscience ne sont pas constants et corrélés à la gravité des anomalies biologiques.

Tableau VI : Caractéristiques biologiques de l'ACD et du SHH [51].

	Acidocétose			Syndrome hyperglycémique hyperosmolaire
	Légère	Modérée	Sévère	
Glycémie (mmol/L)	> 14	> 14	> 14	> 14
pH sanguin	7,25-7,35	7,0-7,24	< 7,0	> 7,3
Trou anionique		> 12		≤12
Bicarbonatémie (mmol/L)	15-18	10-14	< 10	> 15
Cétonémie	+	++	+++	±
Cétonurie	+++	++	+	±
Osmolalité plasmatique (mOsm/kg)	Variable			> 320

b-Complication chronique du diabète sucré

Les diabètes sucrés sont caractérisés par deux types de complications chroniques: la microangiopathie touchant l'œil, le rein et le système nerveux, et la macroangiopathie qui se manifeste par une athérosclérose, une atteinte cardiovasculaire et une artérite des membres inférieurs. Ces effets délétères sont en grande partie liés à l'hyperglycémie.

Le glucose, molécule non ionisée, contient une fonction alcool secondaire et une fonction aldéhyde qui peut réagir avec la fonction amine libre des macromolécules. La base de Schiff ainsi formée est susceptible de subir un réarrangement dit d'Amadori conduisant à une cétoamine. Cette cétoamine peut à son tour être l'objet de transformation conduisant, après 10 à 12 semaines, à la formation d'hétérocycle azoté appelé produit de Maillard ou Advanced Glycated

Endproducts (AGE). La formation des AGE affecte tous les tissus et plus particulièrement le tissu rétinien, celui du glomérule rénal, de la paroi vasculaire ainsi que la matrice extracellulaire, expliquant leur place dans la pathogénie des complications chroniques du diabète sucré.

Une des hypothèses de l'effet délétère de l'hyperglycémie est une surproduction mitochondriale d'anions superoxydes elle-même à l'origine de l'activation de quatre voies métaboliques :

- L'activation de certaines isoformes de la PKC (protéine-kinase C)

Les PKC constituent une famille d'isoformes dotées chacune de la même activité enzymatique vis-à-vis de substrat spécifiques. Chez le diabétique, l'activation de certaines isoformes altère de nombreux mécanismes cellulaires.

- Formation d'AGE's

La formation d'AGE's, ou produit de Maillard, crée une réticulation par néoformation d'hétérocycles azotés, qui modifie les propriétés physico-chimiques et métaboliques de nombreuses macromolécules (modification de l'élasticité du collagène, dépôt au niveau du mésangium rénal).

Si des méthodes de dosages des AGE's devenaient accessibles au laboratoire, leur détermination pourrait devenir un outil supplémentaire dans la prise en charge du diabète tant sur le plan du suivi de l'équilibre glycémique que sur le dépistage des complications.

- Activation de la voie des polyols

L'augmentation de la voie des polyols est due à l'hyperglycémie intracellulaire qui entraîne une dérivation vers cette voie via l'aldose réductase.

La formation de sorbitol lié à cette action est impliquée dans les complications neurologiques et la formation de cataracte.

- Activation de la voie des hexosamines

L'activation de la voie des hexosamines aboutit à l'augmentation de TGF- α (Transforming growth factor) et TGF- β et à l'inhibition de la NO synthase endothéliale, deux phénomènes impliqués dans la genèse des complications chroniques [11].

Partie II :
Nouveaux critères de
diagnostiques du diabète sucré

Tableau VII : Nouveaux critères diagnostiques des troubles de la glycorégulation, dosage de la glycémie sur plasma veineux méthode glucose-oxydase [51]

	Glycémie à jeun	Glycémie quelle que soit l'heure + symptômes cliniques	Glycémie 2 heures après hyperglycémie provoquée par voie orale avec 75 g de glucose
Diabète	≥1,26 g/L (7 mmol/L)	≥2 g/L (11,1 mmol/L)	≥2 g/L (11,1 mmol/L)
Troubles de la régulation glycémique	Hyperglycémie modérée à jeun ≥1,10 g/L (6,1 mmol/L) et <1,26g/L (7 mmol/L)		intolérance aux hydrates de carbone ≥1,4 g/L (7,8 mmol/L) et < 2 g/L (11,1 mmol/L)
Normalité	< 1,10 g/L (6,1 mmol/L)		< 1,4 g/L (7,8 mmol/L)

Ces critères amènent à porter le diagnostic de diabète dans une des trois situations suivantes :

- Présence de symptômes cliniques (polyurie, polydipsie, amaigrissement inexpliqué) et glycémie plasmatique supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L) ;
- glycémie plasmatique à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) ;
- glycémie 2 heures après ingestion de 75 g de glucose lors de la réalisation d'une HGPO supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L).

En dehors d'une élévation glycémique majeure dans le cadre d'une décompensation métabolique aiguë, il est nécessaire de répéter la mesure glycémique afin de ne retenir le diagnostic de diabète qu'en cas de confirmation de l'hyperglycémie [53].

1-Justification des nouveaux critères diagnostiques proposés :

Deux éléments essentiels permettent de comprendre la démarche entreprise pour abaisser le seuil diagnostique de la glycémie à jeun : la faible sensibilité du seuil glycémique à jeun de 1,40 g/L (7,8 mmol/L), lorsque le dosage de la glycémie à jeun est utilisé comme test de dépistage chez des sujets asymptomatiques, et les inconvénients que présente l'HGPO.

Les conférences de consensus en 1979 et 1980 ont permis de retenir qu'une valeur de glycémie supérieure ou égale à 1,40 g/L (7,8 mmol/L) à jeun sur plasma veineux, confirmée une seconde fois, signe le diagnostic de diabète [54]. Cependant, de nombreuses études, utilisant l'HGPO comme test de dépistage du diabète au sein d'une population asymptomatique, ont mis en évidence que seulement 25 % des sujets définis comme diabétiques selon les critères de l'HGPO, soit glycémie au temps 2 heures supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L), présentaient une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,40 g/L [55]. Des sujets porteurs d'un diabète de type 2 affirmé par l'HGPO peuvent donc présenter des glycémies à jeun très variées. Le seuil glycémique à jeun de 1,40 g/L (7,8 mmol/L) offre une spécificité et une valeur prédictive positive parfaite (100 %) mais une très faible sensibilité (de l'ordre de 30 à 40 %). L'abaissement du seuil diagnostique pour la glycémie à jeun permettrait d'augmenter la sensibilité de cet examen simple à réaliser. Cependant, en termes de sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive, aucun niveau de glycémie à

jeun n'offre toutes les garanties pour dépister les sujets diabétiques de type 2 asymptomatiques dans une étude de population [56].

La réalisation d'une HGPO reste la méthode de référence pour les études épidémiologiques ou les campagnes de dépistage pilotes chez les sujets totalement asymptomatiques. La méthode la plus couramment utilisée est de faire boire 75 g de glucose dilués dans 250 à 300 ml d'eau en 5 minutes à un sujet à jeun depuis au moins 10 heures. Ce test doit être précédé de 3 jours d'apports alimentaires non restreints (150 g de glucides au minimum). Le sujet doit demeurer au calme et ne pas fumer durant l'épreuve. Tout facteur pouvant influencer l'épreuve doit être noté (stress, médicament affection intercurrente). Chez une femme en post partum, ce test ne peut être réalisé que 3 mois après l'accouchement ou à la fin de l'allaitement. L'HGPO présente de nombreux inconvénients et limites qui sont :

- la lourdeur du test, l'immobilisation du sujet pendant au moins 2 heures;
- le coût, si le test devait être appliqué à une large population ;
- l'influence de la vitesse de vidange gastrique sur la tolérance au glucose;
- la création de conditions artificielles de surcharge glucidique, très éloignées de la situation physiologique quotidienne ;
- la faible reproductibilité de ce test chez un patient donné avec des variations intra-individuelles importantes.
- la charge en glucose se devrait d'être variable d'un individu à l'autre, exprimée en grammes de glucose par kilogramme de masse corporelle. L'objectif des comités d'experts est de tendre vers l'abandon de

l'HGPO, déjà peu utilisée en clinique et peu pratiquée pour les études épidémiologiques, et de se contenter d'un test simple tel que le dosage de la glycémie à jeun. Dans ce sens, abaisser le seuil de la glycémie à jeun a comme but d'identifier par cet examen les diabétiques avec une efficacité très proche de celle de l'HGPO. Le seuil glycémique proposé de 1,26 g/L (7 mmol/L) lors de la dernière réunion de l'ADA (ADA : American Diabetes Association) est le fruit de plusieurs études récentes menées dans certaines populations. Chez les Indiens Pima, une étude transversale a remis en évidence la distribution bimodale de la glycémie à jeun, de la glycémie 2 heures après HGPO et également de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) [57,58].

Une étude parallèle longitudinale, menée sur 5 ans, a recherché l'incidence et la prévalence de la rétinopathie diabétique en fonction de la glycémie à jeun, de la glycémie 2 heures après HGPO et de l'HbA1c. Les données objectivent l'existence d'un seuil pour ces trois valeurs biologiques étudiées en dessous duquel l'incidence et la prévalence de la rétinopathie sont très faibles et au-dessus duquel elles s'élèvent [59]. A ensuite été étudié un seuil de glycémie à jeun ayant une sensibilité et une spécificité identiques au seuil de 2 g/L (11,1 mmol/L) de la glycémie 2 heures après HGPO ; le seuil retenu est de 1,23 g/L (6,8 mmol/L). Des études réalisées en Égypte et aux États-Unis, ont confirmé ces données [60]. Dans la première étude le seuil de la glycémie à jeun retenu est compris entre 1,25 g/L et 1,3 g/L (6,9 mmol/L et 7,2 mmol/L) ; dans la seconde, le seuil retenu est de 1,21 g/L (6,7 mmol/L). Une étude antérieure réalisée en 1990 sur des populations du Pacifique d'ethnies différentes concluait que la prévalence du diabète basée sur la glycémie à jeun à 1,26 g/L (7 mmol/)

chez des sujets asymptomatiques était la même que celle basée sur la glycémie 2 heures après HGPO à 2 g/L (11,1 mmol/L) [61]. Selon les études, le seuil glycémique à risque d'apparition de la microangiopathie rétinienne varie de 1,21 g/L (6,7 mmol/L) à 1,26 g/L (7 mmol/L) ; les experts ont choisi la valeur la plus élevée, 1,26 g/L (7 mmol/L).

Un autre élément soulevé par le comité d'experts est que, en abaissant le seuil diagnostique de la glycémie à jeun, on se rapproche des seuils glycémiques à risque de complication à type de macroangiopathie. Dans les complications macrovasculaires, la glycémie est un facteur de risque sans valeur seuil précise, apparaissant pour des niveaux glycémiques inférieurs à la valeur diagnostique. Plusieurs études ont montré une corrélation entre une augmentation du risque coronarien et une augmentation des valeurs de la glycémie à jeun et de la glycémie 2 heures après HGPO [62]. Dans l'étude prospective parisienne, conduite sur des hommes âgés de 44 à 55 ans suivis sur 23 ans, la prévalence de la mortalité coronarienne à 20 ans double presque pour des glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) ; comparativement aux sujets ayant une glycémie à jeun inférieure à 1,05 g/L (5,8 mmol/L) , les sujets entre 1,05 g/L (5,8 mmol/L) et 1,25 g/L (6,9 mmol/L) avaient un risque relatif de mortalité coronarienne égal à 1,32 (intervalle de confiance à 95% de 1,04 à 1,67) alors que les sujets au-dessus de 1,26 g/L (6,9 mmol/L) avaient un risque relatif de 2,63 (intervalle de confiance à 95 % de 1,72 à 4,03) , peu différent de celui des sujets ayant une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,40 g/L (7,8 mmol/L) dont le risque relatif était à 3 [63]. Le risque de mortalité coronarienne pour des sujets ayant une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) était observé même si ceux-ci avaient une glycémie 2 heures après HGPO inférieure

à 2 g/L (11,1 mmol/L) [63]. Dans l'étude Desir (données épidémiologiques sur le syndrome d'insulinorésistance), le niveau de chacun des facteurs de risque vasculaires augmente à partir d'un seuil glycémique de 1,10 g/L (6,1 mmol/L) quel que soit le sexe. Par ailleurs, le pourcentage d'hommes ayant au moins deux facteurs de risque cardiovasculaires s'élève dans chaque classe glycémique: 36% pour des glycémies inférieures à 1,10 g/L (6,1 mmol/L) , 49% pour des glycémies entre 1,10 et 1,25 g/L (6,1 et 6,9 mmol/L) , 73 % pour des glycémies comprises entre 1,26 et 1,39 g/L (7 et 7,7 mmol/L) , 90 % pour des glycémie supérieure ou égale à 1,40 g/L (7,8 mmol/L). Chez les femmes, les pourcentages correspondants étaient respectivement de 26 %, 60 %, 32 % et 64 % [64]. La Hoorn Study, étude prospective conduite chez des sujets caucasiens âgés de 50 à 74 ans, a également mis en évidence une augmentation de la prévalence de l'artérite des membres inférieurs en corrélation avec une augmentation des valeurs de la glycémie à jeun et de la glycémie 2 heures après HGPO [65].

En conclusion, le seuil approximatif de glycémie à jeun, où est notée une nette augmentation du risque de complications macroangiopathiques, correspond à celui où apparaît une augmentation du risque de microangiopathie rétinienne soit 1,26 g/L (7 mmol/L). En fait, les complications macroangiopathiques apparaissent pour des valeurs glycémiques inférieures dès 1,10 g/L (6,1 mmol/L) mais avec une moindre fréquence. Il faut souligner que, si l'hyperglycémie est un facteur de risque causal majeur et pratiquement unique de microangiopathie avec une corrélation positive quasi linéaire, il n'en va pas de même pour la macroangiopathie dont les facteurs de risque sont multiples, parmi lesquels l'hyperglycémie semble plutôt être un facteur potentialisateur

avec un risque relatif pratiquement stable entre 2 et 3 g/L (11,1 mmol/L et 16,5 mmol/L) quel que soit le degré d'hyperglycémie.

2-Conséquences :

La définition du diabète reste basée sur l'hyperglycémie à risque de rétinopathie ; abaisser le seuil de glycémie à jeun à 1,26 g/L (7 mmol/L) permet d'assurer une corrélation satisfaisante entre la glycémie à jeun et la glycémie 2 heures après HGPO avec une sensibilité et une spécificité de cet examen simple satisfaisantes. L'abaissement de la valeur diagnostique de la glycémie à jeun correspond mieux au seuil d'apparition des complications vasculaires du diabète, seuil variable selon les études avec cette notion essentielle que la glycémie est ici un facteur de risque cardiovasculaire associé à d'autres facteurs de risque.

L'adoption de ces nouveaux critères, a augmenté de façon importante la prévalence du diabète de type 2 en France. Leur application a augmenté le pourcentage de diabétiques nouvellement diagnostiqués de 2,6 à 4,6 % dans l'étude prospective parisienne, et de 0,7 à 1,6% dans l'étude Desir [66]. Une analyse portant sur 19 860 sujets examinés dans 11 centres sur six pays européens a montré globalement une élévation de 30 à 40% du nombre de diabétiques nouvellement diagnostiqués et une modification de la prévalence du diabète variant suivant les centres de 1% à 5,9 % chez les hommes et de 0,3 % à 12,2 % chez les femmes [67]. Cet effet des nouveaux critères, en s'ajoutant au vieillissement de la population, laisse prévoir que le diabète constituera un problème de santé publique de plus en plus important.

Les critères diagnostiques proposés sont à distinguer formellement des seuils glycémiques d'intervention thérapeutique et des objectifs thérapeutiques. S'il est nécessaire d'avoir une limite stricte qui définit le diabète pour des raisons épidémiologiques et administratives qui relèvent de la santé publique, en revanche l'attitude thérapeutique doit prendre en compte beaucoup d'autres paramètres que le chiffre glycémique : l'âge, l'espérance de vie, les autres facteurs de risque cardiovasculaires, les antécédents familiaux et les risques et coûts des interventions thérapeutiques proposées. Ainsi, pour des valeurs proches du seuil, les recommandations doivent être d'ordre hygiénodietétique : correction des erreurs alimentaires, exercice physique régulier, correction des autres facteurs de risque. L'instauration d'un traitement médicamenteux, chez ces patients, n'a pas à ce jour fait la preuve d'un bénéfice pronostique et serait susceptible d'entraîner chez ces mêmes patients des effets indésirables (en particulier hypoglycémie sous sulfamides hypoglycémiantes). Il est essentiel d'insister sur le fait que, contrairement à la microangiopathie, aucune étude prospective randomisée n'a aujourd'hui démontré formellement le bénéfice de la correction de l'hyperglycémie en matière de prévention primaire ou secondaire de l'athérosclérose et de ses complications ; les décisions thérapeutiques doivent donc dépendre de l'appréciation du risque vasculaire global.

3-HbA1c :

Le dosage de l'HbA1c a pris progressivement, ces dernières décennies, une place prééminente dans le suivi du traitement des patients diabétiques. Ce dosage s'est d'abord développé entre les mains des spécialistes diabétologues et endocrinologues qui ont rapidement accepté son utilisation en routine pour juger de l'efficacité des traitements chez leurs patients diabétiques. Ils se sont

néanmoins rapidement heurtés à un obstacle majeur, lié à la multiplicité des méthodes de dosage dans les laboratoires de biologie médicale : l'absence de standardisation, dans un premier temps, des méthodes de dosage, a entraîné une très grande variabilité des résultats d'un laboratoire à l'autre : il n'était pas rare de voir, pour un même patient à un même moment, une différence de un, voire deux points d'HbA1c. On peut dire dès lors qu'un immense besoin de standardisation s'est fait sentir dans le monde diabétologique. Ce besoin a été rempli après la publication des résultats de l'étude dite DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), étude multicentrique américaine où le dosage de l'hémoglobine glyquée était la pierre angulaire d'évaluation des résultats, et où les prélèvements étaient donc centralisés dans un laboratoire unique. À partir de là, à la fin des années 1990, beaucoup de fabricants de matériel et de laboratoires d'analyses se sont calés sur les résultats du laboratoire DCCT. C'est à cette période qu'est née la définition consensuelle d'une valeur cible d'hémoglobine glyquée à 7 %, valeur à partir de laquelle les complications de microangiopathie semblaient augmenter de façon exponentielle, toujours à cet accord international quasi unanime de la référence «NGSP (National glycohemoglobin standardization program)/DCCT». Une enquête menée et récemment publiée par l'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) et la HAS auprès de plusieurs milliers de laboratoires d'analyses biologiques en France, a montré que si les méthodes de mesure étaient assez variées, les résultats étaient globalement très satisfaisants avec une bonne reproductibilité d'un laboratoire à l'autre avec un coefficient de variation inférieur à un point, rendant le dosage parfaitement valide sur l'ensemble du territoire et dans l'immense majorité des cas [68]. En même temps que cet immense effort sur le contrôle de qualité et l'homogénéité des résultats, l'usage de ce dosage a pénétré

de façon très large dans l'ensemble de la profession médicale et paramédicale, mais également auprès des patients, voire du grand public : le dosage de l'hémoglobine glyquée est donc entré dans une routine de bon aloi, même si des progrès restent encore à faire pour en diffuser plus avant l'utilisation.

Des campagnes sur les ondes télévisuelles et radiophoniques ont largement diffusé le concept de « sous le 7 ». Tout le monde était satisfait et avait introjecté l'échelle des valeurs: « valeurs usuelles ou normales entre 4 et 6 %, contrôle très satisfaisant entre 6 et 6,5 %, niveau d'HbA1c modérément élevé entre 6,5 et 7 %, valeurs de moins en moins satisfaisantes au-dessus de 7 %, médiocres ou inacceptables selon les cas au-dessus de 8 % ».

Tout le monde était satisfait sauf la Fédération internationale de chimie clinique IFCC (Fédération internationale de chimie clinique). Le rationnel de l'IFCC a été le suivant : il existe de nombreuses méthodes de mesure de l'HbA1c, dont aucune n'est, parfaitement satisfaisante, car « polluées » par des composés qui ne sont pas de l'HbA1c proprement dite (méthodes donc non totalement spécifiques). Ils ont donc choisi une méthode « absolue », à savoir une chromatographie à haute pression suivie d'une mesure en spectrométrie de masse ou chromatographie capillaire. Ils ont proposé et fait accepter par la communauté internationale que cette méthode de dosage soit l'étalon absolu de mesure.

❖ **Que dire à cela ?**

Cette méthode de dosage est bien une méthode de référence mais qui, malheureusement, ne peut en aucun cas être utilisée comme méthode de dosage de routine sauf de quelques rares centres de référence, Qu'à cela ne tienne, une simple conversion sera utilisée, il suffira que les constructeurs fournissent à ces

laboratoires de référence l'échantillon standard qui leur permet de calibrer leur appareillage à 7 % pour que soit affiché un résultat en nouvelles unités, sans bien sûr rien changer de la qualité du dosage initial . Puisque cette méthode de dosage n'est à la disposition d'aucun laboratoire de routine, comment donc s'y référer ?

C'est très simple, l'IFCC a produit la formule d'une fonction de transfert de type $y = ax + b$, qui permet de transformer le résultat NGSP/DCCT en unités IFCC [69]. On voit donc que le processus ne consiste pas à changer de méthode de dosage, mais à changer l'expression des résultats. Si votre laboratoire utilisait tel ou tel automate par exemple, il lui suffira d'appliquer la formule mathématique de transfert pour exprimer les résultats dans les nouvelles unités. Pas question de changer de méthode de dosage ! Nous voyons déjà les contorsions qui ont été faites, à savoir que dans un premier temps, un laboratoire donné rendait les résultats dans un système x, après ajustement sur le référentiel NGSP/DCCT, il rendait les résultats en unités y NGSP/DCCT, voilà qu'il faut maintenant rendre les résultats dans un référentiel z, avec des unités IFCC [70].

❖ **Quelles sont ces unités IFCC ?**

Ce ne serait plus des résultats en pourcentage mais des résultats exprimés en millimoles d'HbA1c/moles d'HbA, ce qui fait que par exemple le 7 % dans le référentiel NGSP/DCCT deviendrait 53 mmol/mol dans le nouveau référentiel. Au lieu de chercher à être sous le 7, il faudra chercher à être sous le 53. On comprend ce qu'il y a d'artificiel à cette manipulation qui ne repose sur aucune amélioration de la méthode de dosage elle-même, chacun pouvant continuer comme par le passé, qui à utiliser un automate, qui à utiliser la méthode d'immunoprécipitation.

Nous avons dit plus haut que ce changement en outre n'était qu'apparent. En effet, ces deux chiffres, 7 % et 53 mmol/ml, ont l'air d'être des valeurs extrêmement différentes et le sont effectivement en apparence. Où est l'apparence, où est la réalité : vous conviendrez d'abord que c'est un drôle de choix d'unités que d'exprimer un résultat en millimoles par mole ; nous sommes habitués à exprimer les résultats en moles par litre, en millimoles par litre ou en nanomoles par litre, voire en picomoles par litre, mais en millimoles par mole n'est-ce pas une façon déguisée d'exprimer un pourcentage ? Effectivement, dire que le résultat est à 53 mmol/mol revient à dire que le résultat est à 0,053 mol d'HbA1c/mol d'Hb (hémoglobine), c'est-à-dire qu'il est à 5,3 %. En d'autres termes donc, les normes NGSP/DCCT étaient comprises entre 4 et 6 % ; les normes IFCC sont comprises entre 20 et 40 mmol/mol soit entre 2 et 4 %. Cela va sûrement beaucoup aider les « nouveaux » à relire les « Anciens » études que sont DCCT, UKPDS (Royaume-Uni prospective diabetes study), etc. En résumé, si la démonstration ci-dessus semble trop compliquée, retenons que désormais, sans changer de méthode de dosage, tel sang qui était dosé à 7 % dans le référentiel NGSP/DCCT sera rendu à 5,3 % dans le référentiel IFCC [71].

❖ **Les résultats d'hémoglobine glyquée en équivalents glycémie moyenne**

➤ **De quoi s'agit-il ?**

Il s'agit d'exploiter les résultats d'une étude prospective dans 53 centres sur trois continents, et qui a consisté à pratiquer sur plus de 500 sujets un enregistrement continu du taux de glucose interstitiel sous cutané à quatre reprises pendant trois mois, et à comparer la glycémie moyenne observée sur ces

quatre enregistrements au taux d'hémoglobine glyquée (ici NGSP/DCCT) mesurée chez ces mêmes patients. Ainsi, traçant une droite de corrélation entre moyenne des glycémies observées sur 24 heures sur plusieurs centaines de mesures et hémoglobine glyquée à l'issue des trois mois, on peut, à partir d'une valeur d'hémoglobine glyquée, proclamer que cette valeur correspond à une glycémie moyenne estimée [71].

➤ **Pour quel avantage ?**

Une méthode simplifiée de compréhension à nous d'expliquer maintenant aux patients que s'ils font des mesures répétées de leurs glycémies en automesure, que leur lecteur donne une moyenne mensuelle ou trimestrielle de leurs glycémies (ça n'a rien à voir avec cette glycémie moyenne estimée) sur l'ensemble des glycémies à jeun, interprandiales et postprandiales, il s'agit là de deux concepts différents. Résumons maintenant en quelques lignes les conséquences de tout ce qui vient d'être dit :

– à partir de 2010, et de façon obligatoire à partir de 2011, les résultats vont être donnés sous deux ou trois formes différentes : en pourcentage, en millimoles par mol et en glycémie moyenne estimée. Progressivement, après 2011 (sans que ce mot précisément soit chiffré), les résultats d'hémoglobine glyquée devront être exclusivement donnés en référentiel millimoles par mol et facultativement, selon les pays surtout, en glycémie moyenne estimée.

Si, recevant un résultat en millimoles par mol, vous voulez revenir au « ancien » système NGSP/DCCT, vous pourrez [71] :

– soit appliquer la formule ci-dessous :

$$\mathbf{HbA1c\ (NGSP) = 0,0915\ HbA1c\ (IFCC) + 2,15}$$

– soit utiliser un calcul mental simple : **diviser le chiffre IFCC par 11 et rajouter 2,15**

- ❖ **Autre changement de référentiel** : le retour de l'hémoglobine glyquée non plus comme moyen privilégié de mesurer l'équilibre glycémique des patients diabétiques traités, mais comme moyen diagnostique du diabète sucré

On sait, dans ce domaine aussi, que le climat ces dernières années s'était beaucoup apaisé quant aux critères diagnostiques du diabète. En un mot, tout le monde a admis et tout le monde a retenu que le critère de diabète le plus simple (**Tableau VII**).

Une première exception à cette simplicité, exception justifiée, est la défense que certains font de l'utilité, sinon de l'HGPO classique, du moins de sa forme simplifiée HGPO avec 75 g de glucose, avec deux mesures : 0-2 heures (HGPO 0-2 heures). Cette exception est parfaitement justifiable par le fait que le dépistage du diabète par la méthode de la glycémie à jeun seule et par la méthode de l'HGPO 0-2 heures ne diagnostique pas exactement les mêmes populations : quand on pratique les deux tests, glycémie à jeun répétée deux fois et HGPO 0-2 heures, on s'aperçoit qu'un tiers des patients ne sont diagnostiqués que par la glycémie à jeun, un tiers des patients que par la glycémie deux heures, seul un tiers des patients ayant à la fois le critère à jeun et le critère deux heures après HGPO anormaux. Une très grosse expérience, en particulier épidémiologique et en milieu cardiologique, a par ailleurs validé le fait que l'HGPO est un bon prédicteur du risque cardiovasculaire, résultats suffisamment probants pour proposer, ce que font certains, de garder également l'HGPO 0-2 heures comme critère diagnostique du diabète [72].

Nous en étions donc à deux, voire trois critères diagnostiques du diabète admis par tous [73].

- la glycémie à jeun, faite à deux reprises, supérieure ou égale à 1,26 g/L;
- l’HGPO 0-2 heures avec comme critère, pour la deuxième heure, une valeur supérieure ou égale à 2 g/L et comme valeur diagnostique de l’intolérance au glucose un niveau compris entre 1,40 et 2 g à deux heures ;
- un troisième critère, rarement utilisé : une glycémie à n’importe quelle heure de la journée supérieure ou égale à 2 g/L, s’accompagnant de symptômes évidents de diabète déséquilibré.

L’hémoglobine glyquée est proposée comme test diagnostique quand c’est la glycémie qui jusqu’à présent était le critère admis de tous. Se basant là encore sur le résultat d’études épidémiologiques on est devant un quatrième critère diagnostique, critère alternatif et non pas exclusif, pour le diagnostic de diabète (**Tableau VIII**) [69].

Tableau VIII : Taux de l’HbA1c comme critère diagnostique alternatif et non pas exclusif.

Taux HbA1c	Interprétation
< 6%	Valeur normale
6-6,5	population à haute risque de devenir diabétique
>6,5	diagnostic de diabète

En effet, si on a l’habitude de pratiquer des cycles glycémiques, en particulier des mesures de glycémie postprandiale, il est courant de voir des patients, ayant une glycémie à jeun entre 1,20g/L (6,66 mmol/L) et 1,30 g/L

(7,22 mmol/L) et des glycémies postprandiales après le petit déjeuner largement supérieures à 2 g/L, avoir un taux d'hémoglobine glyquée inférieur ou égal à 6% [74,75]. Faut-il classer comme non diabétiques des patients ayant de telles glycémies supérieures à 2 g/L ? Pas forcément. Inversement, il est très fréquent, par exemple dans les unités de soins intensifs cardiologiques, de constater que des patients qui viennent de faire un infarctus du myocarde ont à l'entrée dans l'unité une hémoglobine glyquée inférieure à 6 %.

Nous ne ferons que signaler, bien que le fait soit rarissime, qu'on a observé des patients en état d'acidocétose avec une hémoglobine glyquée normale au moment du diagnostic d'acidocétose : il s'agit là de diabète d'installation suraiguë [76]. Remarquons que les auteurs qui proposent d'introduire l'hémoglobine glyquée comme test diagnostique du diabète proposent que ce test soit accepté en plus des autres tests couramment pratiqués, non pas pour additionner les méthodes diagnostiques, mais pour choisir la plus appropriée pour le moment. On pourrait admettre que pour des études, épidémiologiques sur des larges populations, il soit plus facile de faire un seul prélèvement à n'importe quelle heure du jour pour dépister le diabète que de faire des glycémies répétées à jeun ou une HGPO.

Ce premier consensus qui consistait à donner un taux de 7% d'hémoglobine glyquée comme seuil au-dessus duquel le risque de complications de microangiopathie augmentait de façon exponentielle. Ce critère que l'on a pris comme cible thérapeutique a été légèrement modifié au cours du temps en essayant de promouvoir la notion de « sous le 7 » [77,78]. La tendance actuelle est plutôt de fixer comme cible idéale d'hémoglobine glyquée pour :

Un diabétique jeune une valeur de 6-6,5 % [79]. chez un sujet à longue espérance de vie, 15-20 ans, la recherche d'une valeur cible au-dessous de 6% est souhaitable, sinon possible chez tous les patients, dès lors qu'elle ne s'accompagne d'aucun effet secondaire insupportable (hypoglycémies, intolérance digestive, prise de poids excessive, etc.).

Partie III:
Diagnostic de diabète
sucré

I- Marqueurs de diagnostic de diabète

A-Glycémie :

a-Aspects pré-analytique

Il est préférable de déterminer la glycémie sur plasma et non sur sérum car la glycémie baisse de 0,6 mmol /L/h au moment de la formation du caillot. Il convient ensuite de choisir le bon anti-coagulant en fonction de son potentiel antiglycolytique.

Au cours de deux premier heures et avant centrifugation, la diminution est en moyenne de 8,3 % sur héparinate et de 9,2 % sur monoiodo-acétate à moins que le tube ne soit immédiatement placé à 4°C après le prélèvement. L'action antiglycolytique du mono-iodoacétate ou du fluorure de sodium ne se manifeste en fait qu'après la deuxième heure permettant alors la stabilisation de la glycémie et la conservation jusqu'à une semaine à +4 °C.

Contrairement au fluorure, le monoiodo-acétate est non hémolytique. Une acidification du sang au moment du prélèvement maintenant le pH entre 5,3 et 5,9 stoppe instantanément la glycolyse. Des systèmes de prélèvement contenant l'acidifiant (acide citrique, citrate trisodique, EDTA (EDTA : Ethylène diamine tétraacétique)) sont disponible mais il n'y a pas encore de retour d'utilisation à grande échelle [11].

b-Cause d'erreur

Le principal problème lié au dosage de glucose est la maîtrise de la phase pré-analytique et du milieu sur lequel le dosage est effectué du fait de la glycolyse qui se poursuit in vitro, il convient de séparer le plasma des érythrocytes et des leucocytes dans l'heure qui suit le prélèvement [11].

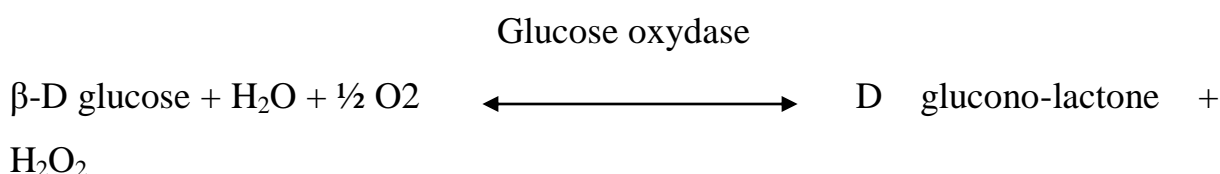
c-Méthodes analytique

❖ Méthode à la glucose oxydase

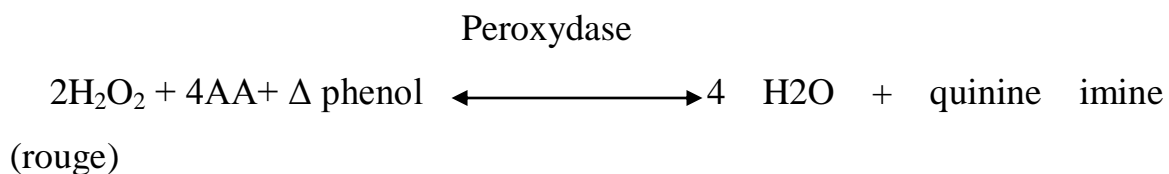
Dans une première étape la glucose oxydase permet la formation à partir du β D glucose, de peroxyde d'hydrogène et l'acide gluconique. Cet acide se transforme en une gluconolactone ce qui permet un déplacement de l'équilibre de la réaction.

La seconde étape fait appel à la réaction indicatrice dite de TRINDER. Une peroxydase libère à partir du peroxyde d'hydrogène, un radical oxygène qui oxyde la 4 aminophénasone (ou 4 amino antipyrine : 4AA) et un dérivé phénolique (Δ phénol) en une quinone imine de couleur rouge présentant un maximum d'absorption à 505 nm.

Oxydation du glucose par la glucose oxydase



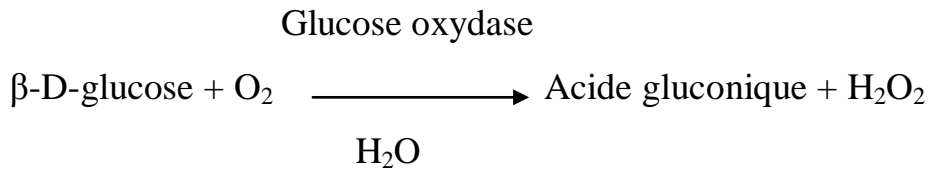
Réaction indicatrice de Trinder



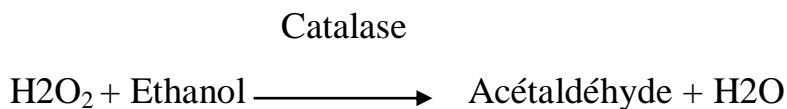
Une variante de la méthode à la glucose oxydase fait appel à une électrode à oxygène. C'est une technique polarographique qui fait appel au principe de l'électrode de CLARK

Exemple sur automate DXC800 (BECKMAN).

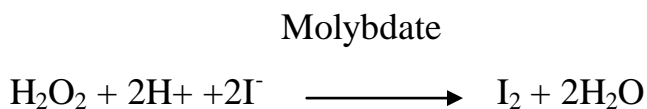
L'oxygène est consommée à la même vitesse que le glucose réagit pour former l'acide gluconique



Etant donné que l'on mesure la consommation d'oxygène et non pas la formation de peroxyde, la seule condition est que le peroxyde doit être détruit de telle sorte qu'il ne produise pas d'oxygène. Selon la réaction chimique suivante, l'ajout d'éthanol au réactif entraîne la destruction du peroxyde en présence de la catalase sans produire d'oxygène :



Pour assurer la destruction complète du peroxyde, du iodure et du molybdate sont ajoutés au réactif enzymatique, ce qui produit la réaction suivante :



Cette réaction est efficace même si l'activité de la catalase a diminué pendant le stockage du réactif.

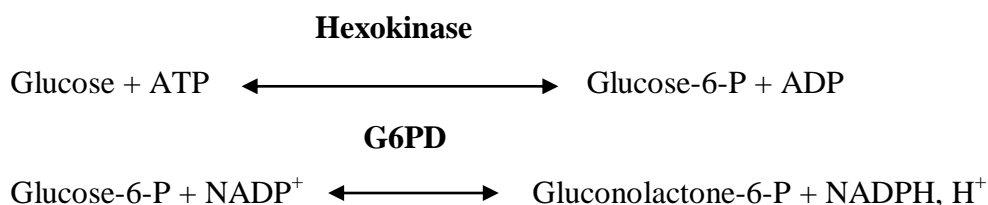
❖ Méthode à l'hexokinase

Dans la méthode à l'hexokinase, considérée comme la méthode de référence, l'étape initiale est la formation de glucose-6-phosphate sous l'action de l'hexokinase en présence d'ATP et Mg^{2+} , ce qui en fait une méthode spécifique du glucose. Il n'y a pas d'interférence médicamenteuses

connues ni d'interférence analytique (ictère, hémolyse, lipémie) jusqu'à des concentrations élevées en bilirubine, hémoglobine ou lipide.

La glucose-6-phosphate-déshydrogénase (G6PD) catalyse l'oxydation du glucose en gluconolactone ; la réduction concerne uniquement le β D-glucose et xylose.

L'augmentation de l'absorbance du milieu réactionnel due à la formation de Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate réduit (NADPH, H^+), est mesurée à 340 nm et est proportionnelle à la concentration de glucose.



Il n'y a pas d'interférence médicamenteuse connue avec cette méthode si ce n'est qu'elle peut conduire une surestimation de la glycémie car cette enzyme peut réagir avec le maltose présent en grande quantité chez les patients en dialyse péritonéal continue ambulatoire et par ailleurs utilisé comme excipient de certaines solutions d'immunoglobines [11].

d-Interprétation

La glycémie veineuse à jeun du sujet normoglycémique se situe entre 0,72 g/L (4 mmol/L) et 1,08 g/L (6 mmol/L) ; elle doit correspondre à un prélèvement effectué après au moins huit heures de jeune et entre 7h et 8h le

matin. Après cinq heures de jeune, le glucose veineux est inférieur de 5 à 10 au glucose du sang artériel.

B-Hyper glycémie provoquée par voie orale (HGPO).

Selon la recommandation de l'OMS, Il convient :

- Que le patient suit un régime normoglycémique apportant 150 à 200g de glucide les trois jours précédant l'épreuve.
- D'arrêter toute thérapeutique pouvant influencer le test mais à condition naturellement de ne pas mettre le patient en danger.
- De ne pas changer le rythme physique (sport ou repos) mais de documenter ce rythme.
- D'attendre au moins trois jours après les règles.

L'épreuve commence le matin entre 8h et 9h. Un tube pour mesure de la glycémie est prélevé à jeun puis 75g de glucose dissous dans 300 ml d'eau maximum doivent être ingérés par le patient en cinq minutes maximum. Chez l'enfant, il convient d'administrer 1,75g /kg de poids sans dépasser 75g. Le sujet doit rester allongé, au calme, sans fumer.

Selon la recommandation de l'OMS, il faut effectuer un prélèvement à 120 minutes. Il est également possible de réaliser des prélèvements intermédiaires (30, 60,90 minutes) et de continuer l'épreuve au-delà de deux heures pour un diagnostic autre que celui du diabète [11].

Les valeurs normales et les valeurs de diagnostique de diabète et des états intermédiaires sont présentées dans le **Tableau I**.

C-Recherche d'une glycosurie

Une recherche sur des urines fraîches ou sur des urine de 24 heurs sans addition de conservateurs, peuvent être faites à l'aide d'une bandelette réactive qui utilise la réaction glucose-oxydase /peroxydase et la tétraméthylbenzidine comme indicateur. La coloration passe du jaune au vert en présence de glucose Physiologiquement ; il n'y pas de glucose dans les urines. le diagnostic de diabète ne peut se faire sur la positivité de la glycosurie car il peut exister une diminution du seuil rénal de manière permanente ou provisoire [11].

D- Recherche de corps cétoniques

a- Bandelette urinaire

La recherche de corps cétoniques sur bandelette urinaire (BU) chez tout patient présentant une hyperglycémie supérieure à 13,9 mmol/l (2,5 g/l) permet de détecter la plupart des ACD.

Cependant, dans la mesure où la BU ne détecte que l'acétoacétate et pas le β -hydroxybutyrate (corps cétonique le plus abondant dans l'ACD), l'absence de corps cétoniques sur une BU ne doit pas faire éliminer le diagnostic d'ACD si la suspicion clinique est forte [80].

b-Cétonémie capillaire

Depuis quelques années, des appareils de mesure du 3 β -hydroxybutyrate (3HB) sur sang capillaire, donnant des résultats très bien corrélés à ceux obtenus par la méthode de référence sur automate, ont été développés [81].

c-Interprétation

La présence d'une glycémie $> 13,9$ mmol/L (2,5g /L) et d'une cétonémie capillaire $> 0,5$ mmol/L impose un changement thérapeutique avec un contrôle une heure après, tandis qu'une concentration > 3 mmol/L indique une très probable décompensation céto-acidosique et donc une hospitalisation ; en cas de traitement par pompe à insuline, la présence d'une glycémie $> 13,9$ mmol/L (2,5g/L) et d'une cétonémie capillaire comprise entre 0,3 mmol/L et 0,5mmol/L impose déjà une vérification de l'appareillage [11].

E- Explorations complémentaires

1-Evaluation de la sécrétion pancréatique

a- Insuline

a-1-Données préanalytiques

Sur sang total, l'insuline est stable 24 h à $+ 20$ °C et une semaine à $+4$ °C. Sur plasma, l'insuline peut être conservée 3 j à 20 °C, 2 semaines à $+4$ °C et plusieurs mois à -20 °C. Après 18 mois à $- 20^{\circ}\text{C}$, une diminution de l'insuline a été rapportée. Trois à six cycles de congélation /décongélation n'ont pas (ou peu) d'effets sur la stabilité de l'insuline [11].

a-2-Causes d'erreur et interférences

Les érythrocytes contenant une enzyme dégradant spécifiquement l'insuline (insulin-degradin enzyme : EC 3.4.22.11), tout prélèvement hémolysé doit être écarté. À $+ 20$ °C, un tiers environ de l'insuline est dégradé en une heure par une hémolyse modérée, à 37 °C et en présence d'une hémolyse importante, pour la même durée, la perte en insuline dépasse 90 %. L'ajout d'inhibiteurs de cette enzyme dans le tube de prélèvement permet de prévenir la

dégradation mais reste difficile à réaliser en pratique. La présence d'anticorps anti-insuline entraîne des résultats erronés par excès ou par défaut selon la technique. Ces anticorps sont d'origine auto-immune ou peuvent apparaître suite à un traitement par insuline, même humaine. Il est alors impératif de les éliminer et de doser l'insuline libre (non liée à l'anticorps), Biologiquement active. La méthode la plus utilisée consiste à mélanger le sérum ou le plasma avec une solution à 25 % de polyéthylène glycol (PEG) 6000 qui précipite sélectivement les molécules de poids moléculaire élevé. Après centrifugation, l'insuline libre est dosée dans le surnageant en tenant compte de la dilution. Il est aussi possible de doser l'insuline totale (libre+liée aux anticorps) en clivant les immuns-complexes par acidification du sérum suivi du traitement au PEG 6000.

Pour le dosage de l'insuline libre, le traitement doit être effectué le plus tôt possible après la recueil de sang afin d'éviter la perturbation de l'équilibre insuline libre et immuns-complexes insuline-anticorps anti-insuline [11].

a-3-Méthodes de dosage

L'insuline plasmatique est dosée par des techniques immunologiques qui peuvent être classées en deux catégories selon la nature des anticorps utilisés : polyclonaux en radioimmunologie (RIA) devenus rares, monoclonaux pour les techniques immunométriques actuellement disponible sur la plupart des automates d'immunoanalyse.

La société Française de Biologie Clinique a proposé en 1999 comme limites d'acceptabilité :

- un domaine de mesure de 2 à 200 mUI/L ;
- répétabilité : coefficients de variation (CV) <7,5 %

- reproductibilité : CV <10 % pour les niveaux bas de concentration et <8 % au-delà.

Plus récemment, l'ADA a préconisé un CV total de 3 % allant jusqu'à 6-7 % à proximité de la limite de détection qui doit être au minimum de 2 mUI/L et considère comme spécifiques les techniques ayant une réaction croisée < 3 % avec la proinsuline intacte et la des 31 ,32proinsuline.

Les techniques actuelles répondent diversement à ces critères : reproductibilité (CV) < 3 % pour les plus performantes mais certaines dépassent les 10 %, limite de détection allant de 0,1 mUI/L à 2,5 mUI/L. Les performances des dosages RIA sont généralement moindres que les immunométriques. De plus, toutes les techniques RIA reconnaissent les proinsulines et certaines insulines animales ou humaines modifiées (analogues), avec cependant des pourcentages de croisement variables, de 40 à 100 % selon l'anticorps utilisé.

Les dosages utilisant des anticorps monoclonaux spécifiques de l'insuline ne croisent ni avec la proinsuline intacte ni avec la des 31 ,32 proinsuline (sauf exception) qui représentent à elles deux la quasi-totalité des proinsulines circulante (**Tableau IX**). Néanmoins, la plupart de ces techniques de dosages reconnaissent la des 64 ,65 proinsuline et ne peuvent donc être stricto sensu qualifiées de spécifiques de l'insuline. Cependant, la des 64 ,65 proinsuline plasmatique étant en concentration négligeable (mis à part les cas rarissimes d'hyperproinsulinémie familiale), ces techniques sont souvent considérées comme ne dosant que l'insuline.

L'étalonnage est effectué à partir d'un étalon international. L'IRP (Iron Regulatory Protein) 83/500 (OMS), le plus récent, établi en 1986, est composé d'insuline humaine semi-synthétique dont 1 mg correspond à 26 unités

internationales (1UI = 6nmol = 34,7 µg).cependant, certaines techniques sont encore calibrées par rapport à l'étalon précédent datant de 1974 et codé IRP 66/304 (OMS) avec des facteurs de conversion entre UI (Unité International) et nmol allant de 6 à 7,46 selon les fabricants. Malgré une certaine harmonisation de l'étalonnage des techniques de dosage, il existe une grande variabilité des résultats en fonction des techniques adoptées, même à l'intérieure d'un groupe de techniques ayant a priori des caractéristiques analytiques semblables. Un groupe international, l'ADA insulin standardization workgroup a été mis en place pour une meilleure standardisation basée sur l'utilisation d'un dosage de référence de l'insuline en spectrométrie de masse. En attendant une future harmonisation des dosages, il est nécessaire d'effectuer avec prudence toute comparaison (valeurs usuelles, résultats individuels) de résultats émanant de dosage différents, l'insulinémie pouvant varier du simple au double selon la technique utilisée [11].

Tableau IX : les différentes proinsulines plasmatiques exprimées en pourcentage de la concentration totale des proinsulines, entre parenthèses : valeurs extrêmes, d'après Reaven GM et al [11].

Proinsuline intacte	40 % (31-58)
Des- 31,32 proinsuline	49 % (20-66)
Split 32,33 proinsuline	2,5 % (0-15)
Des - 64,65 proinsuline	4 % (0-24)
Split 65,66 proinsuline	4 % (0-15)

a-4-Valeurs usuelles

Le tableau 9 rapporte les valeurs d'insulinémies observées chez des sujets sain à jeun et au cours d'une HGPO. Du fait de la variabilité des résultats en fonction de la technique utilisée, ces valeurs usuelles sont données à titre indicatif. Les enfants de moins de 6 ans présentent des insulinémie plus basses, d'environ 50 à 60 %, que celles des adultes ; elles augmentent ensuite régulièrement jusqu'à la fin de la puberté.

Après une hyperglycémie provoquée par voie intraveineuse, le pic précoce insulinique, mesuré en additionnant les insulinémie à t +1 min et t + 3 min, est considéré comme normal s'il est $\geq 45-50$ mUI/L [11].

Tableau X : valeurs usuelles de l'insulinémie (mUI/L) chez l'adulte non-obèse normoglycémique, à jeun et au cours d'une HGPO [11].

	Dosage spécifique	Dosage non spécifique
À jeun	≤ 11	$\leq 20-26$
T 30 min	13-110	20-200
T 120 min	4-50	10-100

Les valeurs sont données à titre indicatif du fait de la variabilité importante existant entre les dosages.

a-5- Interprétation

La détermination de l'insuline n'est pas une indication dans le diagnostique et le suivi du diabète, sauf cas particuliers :

- Dépistage du DT1 : dans le cadre d'un dépistage effectué dans des familles à risque (présence d'un diabétique de type 1 chez les parents

ou dans la fratrie), l'HGPIV permet d'évaluer le contenu en insuline du pancréas par le calcul du PPI. Une diminution du PPI chez des apparentés de diabétiques de type 1 avec autoanticorps, indique un risque augmenté de progression vers la maladie clinique. Cependant, le PPI ne peut être interprété qu'en association avec les marqueurs immunologiques et génétiques pour déterminer un risque global de développer ou non la maladie. Une diminution du PPI n'est pas spécifique du DT1 ; elle aussi présente dans le type 2 et indique un risque élevé d'évolution vers le diabète chez les intolérants au glucose.

- Traitement du DT1 : très rarement, la présence d'anticorps anti-insuline à concentration élevée peut compliquer l'obtention d'un bon équilibre glycémique ; leur dosage associé à celui de l'insuline libre permet d'en faire le diagnostic.
- Insulinorésistances majeures ou complètes : ces maladies rares (insulinorésistance de type A, léprechaunisme, syndrome de Rabson-Mendenhall, diabètes avec syndromes lipodystrophiques ...) où l'hyperglycémie peut être absente au début de leur évolution, se traduisent par des insulinémie élevées (supérieures à trois fois la normale) : > 30-300 mUI/L à jeun, > 900mUI/L après charge glucidique [11].

b-Proinsuline

b-1-Données préanalytiques

La proinsuline plasmatique est stable 72h à + 4 °C, au moins neuf mois à - 20 °C et supporte jusqu'à six cycles de congélation / décongélation [11].

b-2-Interférences

La présence éventuelle d'anticorps anti-insuline/anti-proinsuline peut interférer avec certains dosages [82].

b-3- Méthodes

La proinsuline plasmatique est dosée par des techniques immunologiques dont très peu sont actuellement commercialisées. Selon la spécificité des anticorps, la technique mesure soit l'ensemble des proinsulines (proinsuline totale), soit la proinsuline intacte. Il n'existe pas de technique mesurant directement la des 31 ,32 proinsuline qui peut cependant être calculée grâce à la combinaison de deux techniques (en soustrayant la proinsuline intacte des proinsuline totales). La plupart des techniques dosant la proinsuline intacte reconnaissent aussi la des 64 ,65 proinsuline.

Le domaine de mesure varie de 0 à 200 pmol/L en général. La limite de détection donnée par les fabricants est de 2 pmol/L en RIA, et environ 0,5 pmol/L pour les techniques immunométriques. La reproductibilité exprimée par le CV est < 10 % pour les techniques les plus performantes.

Il n'existe pas de technique de référence actuellement pour le dosage de la proinsuline. Un dosage par dilution isotopique en spectrométrie de masse a été récemment développé.

L'étalon internationale établi en 1986 et codé IRP 84/611 (OMS) contient 6 µg de proinsuline humaine intacte recombinante par ampoule.[11]

b-4- Valeurs usuelles

Les valeurs usuelles, pour les adultes, sont indiquées sur le (**Tableau XI**). L'influence de l'âge et du sexe a été peu étudiée.

Tableau XI: valeurs usuelles de la proinsuline (pmol/L) chez l'adulte non-obèse normoglycémique, à jeun et au cours d'une HGPO (75g de glucose) [11].

	Proinsulines totales	Proinsuline intacte
À jeun	2-15	<11
T 30 min	8,5-60	
T 120 min	12-70	

Les valeurs sont données à titre indicatif du fait de la variabilité importante existant entre les dosages.

b-5- Interprétation

Chez les diabétiques de type 2, la proinsulinémie est augmentée et le rapport proinsuline/insuline multiplié par 2 à 3 comparé aux témoins. La concentration plasmatique des proinsulines peut représenter jusqu'à 50 % du total insuline + proinsuline. Cette augmentation est considérée comme un reflet du dysfonctionnement des cellules β du pancréas. Chez les sujets non diabétiques et chez les sujets intolérants au glucose, l'augmentation de la proinsuline et du rapport proinsuline/insuline indique un risque accru d'évolution vers le diabète [11].

c- C-Peptide.

c-1- Données préanalytiques

Le C-Peptide en milieu plasmatique ou urinaire est stable environ 5 jours à + 4 °C, [10]. Deux semaines à –20 °C et plusieurs mois à – 70 °C ; en présence d'aprotinine (inhibiteur de protéases), sa durée de conservation serait augmentée, une semaine à +4 °C et supérieure à un mois à –20 °C. Le peptide–C n'est pas affecté par plusieurs congélations-décongélations répétées [82].

c-2- Interférences

La présence éventuelle d'anticorps anti-insuline/anti-proinsuline peut interférer avec certaines techniques de dosages ; en effet, ces anticorps lient la proinsuline, celle-ci peut se retrouver en quantité importante dans le plasma (sous forme d'immunocomplexes) et donner des résultats faussement élevés [82]. Il est alors nécessaire de les éliminer et de doser le C-peptide libre. La méthode consiste à mélanger le sérum ou plasma avec une solution à 25 % de PEG 6000. Après centrifugation, le C-peptide libre est dosé dans le surnageant en tenant compte de la dilution. L'hémolyse n'interfère pas (sauf exception). [11]

En cas d'insuffisance rénale, les concentrations plasmatiques de C-peptide sont élevées du fait de son défaut d'élimination par le rein ; les concentrations plasmatiques à jeun sont alors difficilement interprétables mais la sécrétion peut cependant être évaluée en mesurant l'augmentation du C-peptide sous stimulation [80].

c-3-Méthodes de dosage

Le C-peptide plasmatique est dosé par des techniques immunologiques, soit de type compétition à l'aide d'anticorps polyclonaux ou monoclonaux, soit, plus fréquemment, immunométriques. Des dosages par dilution isotopique en spectrométrie de masse ont été récemment développés.

L'étalon international, codé IRP 84/510, (OMS), contient 10 µg (soit 3,3nmol) de C-peptide humain recombinant par ampoule. La société Française de biologie clinique propose comme limite d'acceptabilité :

- 1) Domaine de mesure : 0,1 à 5 nmol/L ;
- 2) Répétabilité : CV < 11,3 % pour des niveaux bas de concentration (0,5 nmol/L) et < 6% pour les concentrations moyenne ou élevées (1,5 à 3 nmol/L) ;
- 3) Reproductibilité : CV < 15 % pour des niveaux bas de concentration et < 8 % pour des niveaux de concentration moyens et élevés.

Malgré l'existence d'un étalon international, les résultats varient en fonction de la technique utilisée même au sein d'un groupe de technique ayant a priori des caractéristiques analytiques semblables. Il est donc nécessaire d'interpréter avec prudence toute comparaison (valeurs usuelles, résultats individuels) entre technique de dosage [11].

c-4-Valeurs usuelles

À jeun, les valeurs usuelles plasmatiques varient de 0,2-0,45 à 1,10- 1,60 nmol/l selon les techniques de dosages (1nmol/L = 3,02 ng/ml). Les enfants ont des concentrations de C-peptide plus basses que les adultes, d'environ 50 à 60

% chez les moins de 6 ans ; les concentrations augmentent ensuite régulièrement jusqu'à la fin de la puberté [11].

Les valeurs usuelles du C-peptide urinaire sont d'environ 8 à 40 nmol/24 h; les concentrations de C-peptide urinaire peuvent varier d'un jour à l'autre chez une même personne [82].

Lors d'un HGPO, les concentrations de base sont multipliées par 4 environ, entre la 30^e et la 60^e minutes ; à titre indicatif, une étude a rapporté un C-peptide plasmatique (moyenne \pm 2 écart-types) à $2,2 \pm 1,8$ nmol /L (60^e min) et $1,8 \pm 1,5$ nmol/L (120^e min).

Lors d'un test au glucagon, l'augmentation du C-peptide plasmatique est très rapide ; elle doit atteindre au moins 50% et/ou être supérieure à 0,4 nmol/L dès la sixième minute, par rapport à la valeur basale [11].

c-5- Interprétation

Tout résultat doit s'interpréter en fonction de la glycémie. Les indications de dosage du C-peptide sont superposables à celles de l'insuline avec de plus la possibilité d'évaluer la fonction pancréatique en cas d'insulinothérapie ainsi que, par un test au glucagon, les réserves glucidiques du foie dans l'exploration des hypoglycémies. En cas d'insuffisance rénale, les concentrations à jeun sont alors difficilement interprétables mais la sécrétion peut cependant être évaluée en mesurant l'augmentation du C-peptide sous stimulation.

Au cours de traitements par insuline, la mesure du C-peptide permet de déterminer s'il existe une sécrétion résiduelle du pancréas. Le dosage du C-Peptide dans les urines de 24 h est aussi un bon marqueur d'une sécrétion résiduelle.

Dans l'exploration des hypoglycémies, son dosage est déterminant pour mettre en évidence les cas résultant d'une injection (volontaire ou non) d'insuline [82].

Les diabétiques de type 1 ayant une sécrétion résiduelle évaluée par un C-peptide plasmatique $\geq 0,2$ nmol/L ont un risque de complications chroniques moins élevé que ceux ayant une concentration $< 0,2$ nmol/L. la mesure de C-peptide est considérée comme le marqueur actuellement le plus faible pour évaluer l'efficacité des thérapies visant à préserver la fonction des cellules β chez les diabétiques de type1 [11].

2. Evaluation in vivo de la sensibilité à l'insuline dans services spécialisés d'endocrinologie.

a- Evaluation à l'état basal

Rapport insulinémie/glucose à jeun évalue l'hyperinsulinémie compensatoire pour maintenir la glycémie normale. Mais s'il existe une hyperglycémie, la réponse insulinosécrétoire est déficiente, d'où une sous estimation du degré d'insulinorésistance

Index HOMA (homeostasis model assesment) = I (insuline (mUI/L) :)
* G (glucose (mmol /L)) / 22,5 peu utilisé.

Index FIRI (fasting résistance index) = I (insuline (mUI/L)) *
 G (glucose (mmol /L)) / 25

b- Evaluation après administration d'insuline exogène

Technique du clamp euglycémique sous perfusion d'insuline consiste à mesurer la quantité de glucose à perfuser pour maintenir une glycémie stable durant la période de plateau insulinique: correspond à la quantité de glucose qui

peut être capté par les cellules musculaires, car la production hépatique est inhibée

c- Evaluation biologique après stimulation de la sécrétion insulinique endogène

- Hyperglycémie provoquée IV selon le minimal model de BERGMAN permet détermination de la sensibilité à l'insuline et de la capacité du glucose à promouvoir sa propre utilisation
- Perfusion continue de glucose avec modélisation mathématique CIGMA

II- Marqueurs de l'autoimmunité des diabètes : les auto-anticorps

1- Les ICA (anticorps anti-cellule d'îlots de Langerhans ou Islet-Cell Antibody).

a- Méthode :

Les ICA sont détectés sur coupes congelées de pancréas humain par immunofluorescence indirecte. Les ICA aspécifiques (fluorescence sur l'ensemble de l'îlot) sont différenciés des ICA spécifiques (fluorescence sur les cellules β). Cette technique est développée uniquement dans des laboratoires spécialisés. La standardisation est difficile, chaque pancréas est calibré avec un sérum standard international permettant l'expression des résultats en unité JDF (unité internationale établie par la Juvenile Diabetes Foundation) [82].

b- Valeurs usuelles

Le seuil de positivité varie de 1,25 à 12 U JDF selon les laboratoires [82].

c- Interprétation

Plus le titre des ICA est élevé à la première détection (\geq à 20 U JDF), plus le risque de développer un diabète de type 1 est grand ; d'après une étude, tous les sujets porteurs d'ICA à un titre supérieur à 80 unités JDF sont devenus diabétiques après 7 ans de recul. Les ICA aspécifiques sont plus fortement associés au risque de diabète de type 1 que les ICA sélectifs. En France, dans la population générale, la prévalence des ICA est de 1,5 %. La valeur prédictive des ICA dans la population générale est très faible (entre 3 et 6 %). Leur prévalence est de 2 à 10 % chez les apparentés de premier degré, plus élevée chez les frères et sœurs (5 à 10 %) que chez les parents de diabète de type 1 (5 %) et, dans ce cas, peuvent être détectés jusqu'à 5 ans avant l'apparition clinique du diabète de type 1. Les ICA disparaissent 18 mois à 2 ans après le début du diabète de type 1 [82].

2- Anticorps anti-GAD

La GAD est une enzyme présente dans les neurones (isoforme 67 kDa) et les îlots de Langerhans (isoforme 65 kDa) [82].

a- Données préanalytiques

Les anti-GAD peuvent être mesurés dans le sérum ou le plasma l'hémolyse n'interfère pas [11].

Conservation 24 h à 4 °C, plusieurs années à -20 °C [82].

b-Méthodes :

Les techniques actuelles utilisent principalement comme antigène la GAD65 recombinante humaine radiomarquée. Des techniques ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) ou immunofluorimétriques peuvent aussi être

utilisées. Pour les dosages par immunoprécipitation en milieu liquide, les complexes antigènes marqués-anticorps sont précipités par la protéine A, G ou des anti-IgG humain couplées à des particules insolubles. Dans certaine trousse, la GAD fixée sur un support solide est mise en présence des anticorps sériques à doser et d'anticorps anti GAD marqués à l'iode -125 [11].

c- Valeurs usuelles

Le seuil de positivité correspond le plus souvent au 99^e percentile des valeurs d'une population normale. Les résultats sont exprimés en U/ml [82].

d- Interprétation

À l'inverse des anti-ICA (Insulinoma Associated protein) et des anti-IA-2, la valeur prédictive des anti-GAD ne semble pas lié à l'importance de leur titre. Les anti-GAD peuvent être présent jusqu'à 8 ans avant l'apparition du diabète. Leur persistance est prolongée, surtout lorsque la maladie survient tardivement : ils sont encore détectés 5 ans après le diagnostic pour 90 % des patients initialement positifs. Dans certaines maladies neurologiques (syndrome de l'homme raide ou stiff-man syndrome) et dans certains désordres immunitaires (maladie de Basedow ou polyendocrinopathie multiple), une auto-immunisation est observée contre la GAD [82].

Chez les apparentés de premier degré, la présence d'anti- GAD est associée à un risque (variable selon les études) d'environ 50 % de développer un diabète dans les 5 ans. Ce risque est faible pour la population générale. Dans le diabète de l'adulte, le risque associé à la présence d'anti-GAD de devenir insulinodépendant dans les 2 à 3 ans, est de 37 %.

3-Anticorps anti -IA-2

L'IA-2 appartient à la famille des tyrosines phosphatases. Il existe en fait deux molécules apparentées : IA-2 encore appelée ICA 512 et IA-2b ou phogrine. La GAD est une enzyme présente dans les neurones (isoforme 67 kDa) et les îlots de Langerhans (isoforme 65 kDa) [82].

a- Données préanalytiques

Les anti-IA-2 peuvent être mesurés dans le sérum ou le plasma (EDTA ou héparine). Certaines techniques utilisent du sang capillaire total (dosage effectué après élution). L'hémolyse n'interfère pas [11].

Conservation 24 h à 4 °C, plusieurs années à -20 °C [82].

b-Méthodes

Les techniques actuelles utilisent comme antigène des molécules recombinantes radiomarquées et correspondant au domaine cytoplasmique de l'IA-2 d'origine humaine. Pour les dosages par immunoprécipitation en milieu liquide, les complexes antigènes marqués-anticorps sont précipités par la protéine A. Des techniques type ELISA ou immunofluorimétrie sont également disponibles.

Les techniques basées sur l'immunoprécipitation des complexes formés à partir d'un antigène synthétisé in vitro et radiomarqué au soufre-35 sont considérées comme techniques de référence [11].

c- Valeurs usuelles

Le seuil de positivité correspond le plus souvent au 99^e percentile des valeurs d'une population normale. Les résultats sont exprimés en U/ml [82].

d- Interprétation

Les anti-IA-2 sont plus fréquents chez les femmes. La prévalence chez les diabétiques de type 1 au moment du diagnostic est augmentée chez les patients de moins de 15 ans. Ils peuvent être présent jusqu'à 5 ans avant l'apparition du diabète mais disparaissent assez rapidement ensuite (11 ans après le diagnostic, absence d'anti-IA-2 chez tous les diabétiques).

Chez les apparentés de premier degré, la présence d'anti- IA-2 est associée à un risque (variable selon les études) de développer un diabète dans les 5 ans, d'environ 70% ; ce risque est faible pour la population générale [82].

4-Les IAA (insulin auto antibodies : auto-anticorps anti-insuline)

a- Données préanalytiques

Les anticorps anti-insuline peuvent être mesurés dans le sérum ou le plasma l'hémolyse n'interfère pas avec certaines techniques utilisant le PEG, mais celles utilisant la protéine A/G n'y sont pas sensibles [11].

Conservation 24 h à 4 °C, plusieurs années à -20 °C [82].

b- Méthode

Technique radio-immunologique en milieu liquide : après incubation avec l'insuline humaine marquée à l'iode-125, les complexes anticorps-¹²⁵I-insuline sont précipités soit par du PEG, soit par de la protéine A (ou A et G) fixés sur des billes.

Certaines techniques comportent une phase préalable visant à cliver les éventuels complexes anticorps-insuline présent initialement dans le sérum, et à éliminer ensuite l'insuline.

Il n'existe pas de techniques de référence ; cependant, les techniques de type ELISA sont à écarter, leurs sensibilités diagnostiques comme marqueur prédictif du DT1 étant plus faibles. Les techniques par radioimmunoprécipitation sont plutôt sensibles à l'affinité des IAA, les ELISA à leur concentration.

Les performances analytiques sont en général assez faibles et les discordances inter-techniques importantes. Lors d'une récente évaluation internationale, la plus performante de 23 techniques étudiées affichait une sensibilité de 66 % pour une spécificité de 90 %. Les techniques utilisant des microprélèvements (protéine A/G) semblent donner les meilleurs résultats [11].

c- Valeurs usuelles

Le seuil de positivité correspond le plus souvent au 99^e percentile ou à la moyenne + 3 déviations standard des valeurs d'une population normale, il est exprimé en% de liaison ou en unité arbitraire [82].

d- Interprétation

Chez l'enfant de moins de 3 ans développant des auto-anticorps dirigés contre des antigènes pancréatiques, les IAA sont généralement les premiers à apparaître. Cela suggère que l'insuline pourrait être le premier auto-antigène du processus auto-immun du DT1. La prévalence des IAA au moment du diagnostic diminue avec l'âge : 60-90 % avant l'âge de 4 ans, 40-75 % entre 5 et 9 ans, 35-60 % entre 10 et 14 ans pour atteindre environ 25-30 % chez les adultes. Il n'a pas de différence entre sexe sauf pour certaines tranches d'âge. Ainsi, entre 15 et 21ans, la prévalence des IAA est deux fois plus élevée chez les adolescents (66 %) que chez les adolescentes (32 %). Chez les apparentés de

diabétiques de type1, la prévalence des IAA varie de 1,7 % à 11 % selon l'âge et les études.

Chez les diabétiques traités par l'insulinothérapie les IAA apparaissant sont majoritairement des IgG1 polyclonales. Leur prévalence était > 95 % avant l'apparition des formes purifiées d'insuline animales, puis humaines. Malgré l'utilisation d'insuline humaine très purifiée, 40 à 70 % voire plus, des diabétiques traités développent des IAA contre 60 à 90 % pour les insulines animales. La prévalence des IAA est plus élevée lorsque le traitement est débuté chez les moins de 20 ans [11].

5-Anticorps anti-ZnT8

a-Technique de mesure

Le dosage se fait en milieu liquide en incubant le sérum avec la partie C-terminale du ZnT8 (transporteur de zinc) marquée au S35, les complexes antigène marqués/anticorps éventuellement présents étant ensuite précipité par la protéine A couplée à des particules insoluble [11].

b- Interprétation

Le seuil de positivité correspond le plus souvent au 99^e percentile des valeurs d'une population non diabétique.

L'apparition des auto-anticorps anti-ZnT8 précède le diabète de plusieurs années, ils peuvent être présent avant l'âge de 1 an, leur prévalence varie beaucoup avec l'âge : 25 % chez l'enfant, 80 % chez l'adolescent [11].

6- Les auto-anticorps dans le cadre d'un dépistage du risque de développer un DT1

Le risque à 10 ans de développer un DT1 chez un apparenté n'ayant qu'un seul auto-anticorps est variable selon sa nature et son titre : de 20-50 % s'il s'agit d'un auto GAD ou un IAA, d'environ 50% s'il s'agit d'un anti IA-2 ou d'un anti-ZnT8, de 40 à 70% pour un ICA, lorsqu'il y a présence d'anti-GAD et d'anti-IA2, le risque s'élève à 60-80 % et atteint 80 à 100 % avec la présence d'un troisième auto-anticorps. Ce risque peut être affiné par différents modèles prenant en compte l'âge, le titre, l'affinité et la spécificité épitopique des auto-anticorps. (non mesurable en routine). Ainsi le risque à 5 ans varie de 7-12 % en présence d'un seul auto-anticorps à près de 90 % pour une combinaison, à titre élevé, d'anti-IA2 (de sous classe IgG2 ou IgG4) et d'IAA (IgG2, IgG3 et/ou IgG4). Les anticorps anti-GAD et anti-IA2 sont considérés comme les marqueurs de choix dans une stratégie de dépistage, la recherche d'IAA (voir d'ICA) venant plutôt en un deuxième temps, sauf chez l'enfant où leur prévalence est nettement plus élevée. Cependant, la valeur prédictive positive obtenue par la recherche couplée des anti-GAD/anti-IA-2 est proche (voir inférieur dans certaines études) de celle obtenue avec les recherches couplées anti-IA-2/IAA ou anti-GAD/IAA. Des études récentes montrent que la recherche couplée des anti-IA2/anti-ZnT8 semble être un des marqueurs les plus sensibles pour identifier les sujets à risque de développer rapidement un DT1.

Dans la population générale, le risque associé à la présence d'un seul auto-anticorps est plus faible. La valeur prédictive positive de la présence d'ICA est de 6 % à 13 % selon leur taux dans la population générale contre 40 % à 59 % chez les apparentés. La présence isolée d'anti-GAD ou d'anti-IA-2 donne des

valeurs équivalentes. Une association avec un typage HLA (human leukocyte antigen) permettrait d'améliorer la prédiction. Une étude a proposé une stratégie de recherche d'auto-anticorps chez des sujets ayant des génotypes associés au DT1. Cette approche a montré que 75 % des enfants sans antécédent familial de DT1, mais ayant développé la maladie, peuvent être dépistés. Néanmoins, la présence de deux auto-anticorps est associée à un risque de développer un DT1 variable selon les études, mais proche voire équivalent à celui des apparentés [11].

Partie IV:
Surveillance de diabète
sucré

A 3 objectifs :

- évaluer l'équilibre glycémique
- évaluer l'efficacité du traitement et l'adhésion aux consignes hygiéno-diététiques
- dépister les signes précurseurs de complications chroniques

A- Glycémie instantanée

Est le meilleur paramètre d'évaluation de l'équilibre à court terme

1- L'autosurveillance

Sur sang total capillaire digital est effectuée plusieurs fois par jour avant chaque injection d'insuline afin d'adapter les injections d'insuline dans le diabète de type 1, pour éviter les pics hyperglycémiques et les accidents hypoglycémiques.

Elle est réalisée au moyen d'analyseurs portables utilisant des bandelettes réactives au glucose oxydase dont la coloration est lue photométrique où dotés d'une électrode sélective au glucose, mémorisant l'historique glycémique du patient. Il est recommandé d'effectuer également un cycle glycémique hebdomadaire.

La glycémie plasmatique est plus élevée de 12 à 15 % que sur sang total, ce qui impose une correction des appareils de biologie délocalisée utilisés dans les services hospitaliers et à la disposition des patients.

Glycémie plasma = glycémie sang x 1,15

2- Sur sang veineux au laboratoire

A l'occasion de chaque consultation trimestrielle ou d'une modification de posologie, d'un événement perturbateur tel qu'une infection, une intervention chirurgicale, une grossesse, il est préférable de mesurer la glycémie à jeun au laboratoire, quel que soit le type de diabète et éventuellement d'effectuer un cycle glycémique pour contrôler l'équilibre du diabète au cours du nycthémère. La glycémie post prandiale doit rester < 11,1 mmol/l.

B- Surveillance à moyen terme : protéines glyquées

1- Hémoglobine glyquée

a- Nature

La molécule d'hémoglobine est composée d'un noyau "l'hème" et de quatre chaînes polypeptidiques.

Il existe quatre types de chaînes différentes par leur composition en acides aminés (chaînes : α , β , γ , δ). Leur combinaison conduit à différentes formes d'hémoglobine, cependant les hémoglobines normales contiennent toujours deux chaînes α .

Chez l'adulte sain l'hémoglobine est donc constituée d'un mélange dont la composition moyenne est la suivante :

- hémoglobine A ($\alpha_2 \beta_2$) 97 % environ
- hémoglobine A2 ($\alpha_2 \delta_2$) 2,5 % environ
- hémoglobine F ($\alpha_2 \gamma_2$) 0,5 % environ

L'hémoglobine A de structure moléculaire ($\alpha_2 \beta_2$) présente une hétérogénéité structurale mise en évidence après séparation chromatographique ou électrophorétique. On distingue :

- Une forme majeure ou HbA0 Cette forme comprend également de l'hémoglobine glyquée sur des sites qui ne modifient pas le pHi (potentiel hydrogène isoélectrique) de la molécule.
- Plusieurs formes mineures ou "rapides" (fast haemoglobins) répertoriées sous le terme HbA1.

Ces dernières formes correspondent à des formes glyquées de l'hémoglobine pour lesquelles la réaction de glycation s'est effectuée sur l'extrémité N-Terminale (valine) des chaînes β . La réaction de glycation, à ce niveau, modifie suffisamment les propriétés physico chimiques (pHi) des formes rapides (HbA1) pour permettre leur séparation par chromatographie d'échange cationique ou par isofocalisation.

- Les Hémoglobines A1a1 et A1a2 qui résultent respectivement de la liaison de fructose-1,6-disphosphate (hexoses diphosphates) et de glucose-6- phosphate (hexoses monophosphates) sur la valine N-terminale des chaînes β de l'hémoglobine. Ces deux formes représentent en moyenne environ 0,5 % de l'hémoglobine.
- L'hémoglobine A1b qui correspond à la fixation du pyruvate (hexoses non phosphorylés) à l'extrémité N-terminale des chaînes β de globine (environ 0,8 % de l'hémoglobine en moyenne).

- L'hémoglobine A1c qui est la fraction la mieux caractérisée et qui constitue la forme majeure de l'hémoglobine A1 (environ 80 %) soit 4 à 6 % de l'hémoglobine totale.

L'hémoglobine A1c résulte de la condensation d'une molécule de glucose avec le groupement N Terminal de résidus valine de chacune des deux chaînes β de l'hémoglobine A. Elle possède une fonction cétoamine stable, contrairement à l'Hb pré-A1c qui est une forme labile de l'HbA1c caractérisée par une fonction almidine (base de Schiff).

L'Hb pré-A1c, instable, ne doit pas être évaluée en même temps que l'HbA1c. Lorsque d'autres hémoglobines sont présentes (HbS, HbC, etc...), elles subissent également le processus de glycation et dans les globules rouges, les formes glyquées de ces variants sont retrouvées (HbS1c, HbC1c, etc...). Il faut éventuellement tenir compte de la présence de ces hémoglobines anormales pour l'interprétation des résultats car elles peuvent avoir un effet variable selon les techniques de dosages utilisées.

La formation de l'hémoglobine glyquée est irréversible. Elle résulte d'un long processus au cours de la vie du globule rouge. La quantité d'hémoglobine glyquée dans le sang dépend de la durée de vie des hématies (120 jours) et du taux de glycémie, car la réaction de glycation n'est pas catalysée par un système enzymatique (réaction transactionnelle). C'est un processus permanent qui entretient un taux physiologique d'HbA1c. Chez le sujet diabétique, non équilibré par un traitement, une augmentation du taux d'HbA1c sera proportionnelle aux épisodes antérieurs d'hyperglycémie. La quantité d'hémoglobine glyquée représente la valeur intégrée de la glycémie des 6 à 8 semaines précédentes [82].

b-Nomenclature

La dénomination d'"hémoglobine glyquée" est couramment employée, elle est caractérisée par toute fixation non enzymatique d'oses sur l'hémoglobine. Souvent appelée "hémoglobine glyquée totale" ou HbG. La dénomination d'"hémoglobine glycosylée" est impropre dans la mesure où cette fraction de l'hémoglobine ne résulte pas d'un processus enzymatique, mais d'une réaction de glycation.

La nomenclature internationale (IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry) recommande d'utiliser le terme de "gluco hémoglobine" [82].

c- Données préanalytique

Le prélèvement de sang du pli du coude peut se faire sur héparine, EDTA, voire sur fluorure. Un prélèvement de sang capillaire dilué dans une solution stabilisante ou sur papier buvard est utilisable avec certaines méthodes. La conservation du sang total à + 40 °C pendant 7 jours dans des tubes non ouverts ne modifie pas les résultats quelle que soit la technique utilisée. À +20°C en technique CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance) d'échange d'ion, il apparaît rapidement un pic d'hémoglobine vieillie et les fractions HbA_{1a+b} augmente. Il n'est donc pas recommandé de conserver les prélèvements à température ambiante. Une conservation à - 80 °C de sang total ou d'hémolysât préparés rapidement après le prélèvement permet une conservation à long terme (au moins un an) [82].

d-Pré-traitement de l'échantillon

L'hémoglobine pré-A1c, intermédiaire labile de la formation d'HbA1c, dont la concentration est proportionnelle à la glycémie récente, doit être éliminée avant le dosage de l'HbA1c si la méthode employée n'est pas suffisamment spécifique. Cette élimination s'effectue en général avec l'étape préliminaire d'hémolyse. Plusieurs techniques sont proposées, par exemple :

- incubation des érythrocytes dans une solution de NaCl 150 mmol/L,
- dialyse de l'hémolysat,
- hémolyse à pH acide,
- utilisation de réactifs contenant de l'acide borique, du semi-carbazide...
- etc... [82].

e- Méthode de dosage

Les caractères physico-chimiques de l'hémoglobine sont modifiés par la glycation et les méthodes de dosage sont basées sur deux principes : la modification de charge ou la modification de structure (**Tableau XII**) [11].

Tableau XII : Caractéristiques générales des principes de dosage de l'HbA1c.

	HLPC	Chromatografie d'affinité	Immunodosage
Avantage	Permet la détection de variants d'Hb Travaille sur tube primaire bouché	Résultats non perturbés par la fraction carbamylée	Peu être adapté sur un automate
Inconvénient	Nécessite l'achat d'un matériel spécifique	Ne permet pas la détection de variant d'Hb	Nécessite la plupart du temps la préparation de l'échantillon ne permet pas la détection des variants d'Hb est dépendant de la qualité de l'anticorps

❖ Méthodes basées sur la modification de charge

•Les techniques chromatographiques

Utilisent généralement des résines d'échange cationique faible et des tampons de force ionique et/ou de pH différents qui permettent de séparer les fractions de l'hémoglobine dont la charge est modifiée, que se soit par fixation du glucose ou par toute autre modification pré ou post traductionnelle. Les techniques de chromatographie d'échange ioniques sont très sensibles aux conditions techniques (température, pH, dilution de l'échantillon). Les méthodes automatisées en basse pression (CLBP : Chromatographie liquide basse pression) ou en haute pression (CLHP) sont préférables aux mini-colonnes d'utilisation délicate et en voie de disparition et dont aucune ne possède en 2010 la certification NGSP (National Glycohemoglobin Standardisation program). Les dernières générations d'automates de CLHP permettent la séparation de nombreuses hémoglobines modifiées ayant des points isoélectriques proches de celui de l'HbA_{1c} [11].

•Les techniques électrophorétiques

Les méthodes classiques sur gel d'agarose séparent les fractions d'hémoglobines selon leur charge et leur quantification est densitométrique. Des applications de l'électrophorèse capillaire ont permis d'améliorer la précision de ces techniques électrophorétiques et permettent de doser l'HbA_{1c} et non plus l'HbA₁ totale. Aucune ne possède en 2010 la certification NGSP [11].

❖ Méthodes basées sur la modification de structure

•La chromatographie d'affinité

Les groupements 1-2 cis diol des molécules d'hexoses fixées sur l'hémoglobine forment un complexe avec l'acide phényl boronique, ou un de ses

dérivés, immobilisés sur une matrice d'agarose. Cette technique a longtemps été considérée comme fastidieuse du fait du grand volume de tampon à utiliser. En France, elle est disponible sous forme d'un petit automate de faible cadence. À l'étranger, elle existe sous forme d'un automate l'associant à la CLHP [11].

•Les méthodes immunochimiques

Le développement d'anticorps polyclonaux puis monoclonaux vis-à-vis de l'extrémité β N-terminale glyquée a permis le développement de méthodes radioimmunologiques puis immunoturbidimétriques en phase homogène, adaptables sur divers automates de chimie clinique. Ces dosages sont effectués soit après hémolyse manuelle, soit directement sur sang total selon les automates. Le pourcentage d'HbA1c(ou plus exactement de chaînes beta glyquées) est calculé par rapport à l'hémoglobine totale dosée en parallèle [11].

Les méthodes immunochimiques sont également accessibles sur des automates dédiés utilisant un dosage par inhibition d'immunoagglutination sur latex, ou utilisent des microparticules conjuguées aux anticorps avec une détection micro-optique [11].

❖ Dosage en biologie délocalisée

Seuls les automates qui utilisent un prélèvement capillaire et une manipulation simple peuvent être utilisés comme automate de biologie délocalisée pour l'HbA1c. L'utilité de réaliser ce dosage en biologie délocalisée reste discutable. Des interférences ayant été décrites, un dosage réalisé par le laboratoire qui connaît les limites de la méthode qu'il utilise est préférable dans tous les cas où l'acheminement peut être fait rapidement (pneumatique par exemple) [11].

f-Performance des différentes techniques

Les recommandations émanant d'organismes nationaux sur les performances des techniques précisent que la répétabilité de la technique utilisée doit présenter un CV inférieur à 3% et la reproductibilité un CV inférieur à 4%. [11].

Les CV interlaboratoires les plus élevés sont observés avec l'électrophorèse (12 %), les CV les plus bas sont représentés par les méthodes CLHP/CLBP ou immunologique (5 % ou moins), les méthodes par chromatographie d'affinité ont des CV interlaboratoires de 10 % environ (**Tableau XIII**) [11].

En France en 2007 selon les dernières annales accessibles du contrôle Nationale de Qualité, L'électrophorèse représentait 0,1 %, les méthodes par chromatographie d'affinité 3,6 %, les méthodes par chromatographie d'échange d'ion CLBP 2,9 %, les méthodes par CLHP 52 % et les méthodes immunologiques 40,6 %.

Tableau XIII : CV (%) moyen des différentes méthodes disponibles (CV tout automate, tout laboratoire) [11].

	Echantillon bas	Valeur élevée
Affinité	10,4	10,6
CLBP	3	2,6
CLHP	2,9	2,8
Immunochimie	3,6	3,9

g-standardisation

En biochimie clinique, la standardisation des méthodes est essentielle pour une comparaison interlaboratoire. Pour l'HbA1c, compte tenu que les différentes méthodes de dosage ne dosent pas le même composé, seule une standardisation doit permettre de faire le lien entre les différentes techniques.

Les sociétés scientifiques et les organismes officiels retiennent comme critère incontournable l'utilisation de techniques standardisées dans les laboratoires de biologie.

Les seuils décisionnels définis grâce aux études prospectives du DCCT et de l'UKPDS l'ont été avec le seuil système de standardisation de l'HbA1c utilisable à ce moment, à savoir une séparation chromatographique de l'HbA1c, méthode non exempte d'interférence analytique et décrite par le NGSP. C'est pourquoi dans le même temps, un groupe de travail de l'IFCC a décrit une méthode de référence (analyse en CLHP/spectrométrie de masse ou électrophorèse capillaire après protéolyse enzymatique de l'hémoglobine) plus spécifique du dosage de l'HbA1c (l'analyse de référence est l'hexapeptide β N-terminal glyqué définie de façon chimique et non pas simplement de façon chromatographique) destinée à servir de point d'ancrage à toutes les autres techniques. En dehors de sa complexité de réalisation, son inconvénient majeur est de fournir des valeurs d'HbA1c de 1 à 2 % plus basses que celles de la standardisation GNSP qui a permis de fixer les valeurs seuils et les valeurs de référence suite aux travaux du DCCT et de l'UKPDS. Après plusieurs échanges au sein des laboratoires du groupe d'experts de l'IFCC et du NGSP. Une « équation directrice » a été décrite, et les membres des deux groupes ont mis en

place une organisation permettant de surveiller l'absence de dérive ultérieure entre les résultats. La relation entre les deux méthodes est :

$$\text{HbA1c (NGSP)} = (0,915 \times \text{IFCC}) \text{ HbA1c} + 2,15$$

Fin 2008 il a été démontré que cette relation est stable puisque l'incertitude mesurée par la méthode de référence IFCC ou calculé par l'équation directrice à partir du pourcentage NGSP est inférieur à 0,5 mmol/mol pour une cible thérapeutique de 53 mmol/mol (soit moins de 1 %).

En janvier 2004, un groupe de consensus international regroupent des sociétés scientifiques biologiques et cliniques a décidé que tous les fabricants devaient utiliser le standard IFCC pour la calibration de leurs réactifs. Ce calibrant est donc le point d'ancrage de toutes les méthodes et en 2007, les résultats devaient être exprimés en pourcentage d'HbA1c comparables aux résultats du DCCT avec un intervalle de référence compris entre 4 et 6%.

En juillet 2007 ce même groupe d'expert a publié un consensus portant sur 5 points :

- 1) les résultats du dosage d'HbA_{1c} doivent être standardisés au niveau international, aussi bien pour le système de référence que pour la façon d'exprimer les résultats.
- 2) Le nouveau système de référence de l'IFCC pour HbA_{1c} est le seul système d'ancrage valide pour mettre en place la standardisation du dosage.
- 3) Les résultat d'HbA_{1c} doivent être exprimés soit en unités IFCC (mmol/mol) soit en unités NGSP dérivées (pourcentage d'Hb total) par un calcul utilisant l'équation directrice IFCC-NGSP.

- 4) Si l'étude actuellement en cours sur la glycémie moyenne satisfait aux critères attendus, une valeur de glycémie moyenne dérivée de l'HbA1c (ADAG : A1-C derived average glucose) calculée à partir du résultat d'HbA1c sera aussi utilisée comme interprétation des résultats d'HbA1c.
- 5) Les objectifs de glycémie apparaissant dans les recommandations cliniques devront être exprimés en unités IFCC, en unités dérivées NGSP et en ADAG.

Fin 2009, un second consensus portant sur le mode d'expression des résultats d'HbA1c a été élaboré et a été communiqué par l'intermédiaire de plusieurs revues scientifiques en août 2010. Sept points y sont abordés. Les 3 premiers ne diffèrent pas de ceux de 2007. Les points suivants sont :

4) Une de conversion entre les 2 systèmes d'unités (système international IFCC et NGSP/DCCT) doit être facilement accessible.

5) Les éditeurs des journaux et revues ne doivent accepter que des articles dans lesquels le résultat d'HbA1c est exprimés dans les 2 unités (système international IFCC et NGSP/DCCT).

6) Le terme pour exprimer l'hémoglobine glyquée est HbA1c, des abréviations (A1C) peuvent être utilisées dans les guides de pratiques cliniques et dans les programmes d'éducation.

7) Ces recommandations sont applicables à partir de 2011 et jusqu'à ce qu'une nouvelle discussion ait lieu en décembre 2011.

Les points 4 et 5 du consensus précédent disparaissent et en particulier la notion d'exprimer les résultats en glycémie moyenne dérivée de l'HbA1c

(ADAG). La communication de cette information se fera après décision local [11].

h-Interprétation des résultats

Depuis 2009 et grâce à la standardisation, le dosage de l' HbA1c est décrit comme élément de diagnostic du diabète.

L'ADA préconise un seuil diagnostique de 6,5 %. Le rythme de détermination proposé est d'une fois tous les 3 ans chez les sujets dont le résultat est < 5,9 %. Pour l'utilisation de l'HbA1c en tant que paramètre diagnostique, les méthodes utilisant un automate de biologie délocalisée sont exclues. [11]

2- Fructosamines

Dans certaines conditions, une alternative au dosage de l'HbA1c peut être proposée par le dosage des fructosamines. Même si ce paramètre ne peut remplacer l'HbA1c.

Les protéines sériques glyquées sont caractérisées par leurs fonctions "cétoamines" stables. Ainsi la fixation du glucose sur les protéines sériques donne les "fructosamines".

Pour une même protéine, plusieurs sites de fixation sont possibles : pour l'albumine, il y aurait 58 sites de fixation potentiels, seulement 2 ou 3 seraient effectifs.

Une fois glyquées, les protéines le restent jusqu'à leur catabolisme [82].

a-Aspect préanalytique

Par simplicité, le prélèvement fait sur EDTA, séparé et conservé congelé à – 20°C jusqu'au moment du prélèvement, est recommandé pour le dosage des fructosamines [11].

b- Méthode de dosage

b1- Réaction à l'acide thiobarbiturique

Après hydrolyse à chaud et cyclisation, l'hexose est transformé en dérivé du furfural (5 hydroxyméthylfurfural) qui est alors condensé à l'acide thiobarbiturique.

Cette méthode chimique qui dose les fonctions cétoamines n'est plus utilisée actuellement [82].

b2- Réaction au bleu de nitrotetrazolium

Elle est basée sur le pouvoir réducteur des cétoamines en milieu alcalin.

La réduction du bleu de nitrotetrazolium en milieu alcalin conduit à la formation de Formazan, dosé par spectrophotométrie (550 nm)

La présence d'uricase dans le réactif sert à éliminer l'interférence de l'acide urique.

Les principales causes d'erreurs sont dues à une hémolyse importante du prélèvement et/ou à une concentration élevée en bilirubine (> 34 µmol/ L) qui interfèrent avec la mesure spectrophotométrique.

L'acide urique et l'acide ascorbique n'interfèrent pas de façon significative pour des concentrations respectives inférieures à 3 mmol/L (0,5 g/L) et 113 μ mol/L (20 mg/L).

Cette méthode colorimétrique est facilement adaptable sur différents automates d'analyses biochimiques [82].

b3-Méthode enzymatique

La protéinase K dégrade les protéines glyquées en fragments peptidiques ; la céto-amine oxydase oxyde les fragments glyqués avec formation de peroxyde d'hydrogène dont l'apparition est mesurée grâce à une réaction colorimétrique de type Trinder [11].

C- Surveillance annuelle

1- Microalbuminurie

a-Définition, physiopathologie

Normalement, l'albumine est en partie filtrée puis réabsorbée à plus de 95% par un phénomène actif au niveau du tube contourné proximal.

La microalbuminurie est définie comme une augmentation du taux d'excrétion urinaire de l'albumine, non décelable par l'utilisation de bandelettes ou par les anciennes techniques chimiques de recherche de l'albuminurie. Elle nécessite l'emploi de techniques plus sensibles.

La valeur moyenne du taux normal d'excrétion d'albumine est de 5 μ g/ min avec une limite supérieure de 15 μ g/min.

En effet, la variabilité intra-individuelle de la mesure peut atteindre 40 à 60 %, quelle que soit la méthode utilisée pour collecter les urines ou quantifier l'albumine excrétée.

On considère actuellement qu'une microalbuminurie persistante correspond à une excrétion urinaire d'albumine comprise entre 20 et 200 $\mu\text{g}/\text{min}$ ou entre 30 et 300 $\text{mg}/24\text{ h}$ sur deux des trois prélèvements effectués, sur une période allant de 1 à 6 mois. On considère généralement qu'il n'existe pas de variation avec l'âge [83].

L'excrétion urinaire d'albumine est cependant un peu plus faible au cours de la nuit, vraisemblablement en liaison avec une diminution de la pression artérielle et de la filtration glomérulaire. Lorsque l'on analyse des urines de la nuit, l'interprétation des résultats doit tenir compte de cet élément [84].

D'autres facteurs peuvent également majorer l'albuminurie : les infections urinaires, l'insuffisance cardiaque congestive, les décompensations diabétiques avec acidocétose, les épisodes fébriles ou l'exercice physique intense [85].

Il est donc très important de vérifier le caractère permanent d'une microalbuminurie, en répétant le dosage. "L'albuminurie" est donc un concept qui correspond à un continuum où l'on distingue classiquement :

- normo-albuminurie pour des valeurs inférieures à 20 $\mu\text{g}/\text{min}$,
- micro-albuminurie pour des valeurs comprises entre 20 et 200 $\mu\text{g}/\text{min}$,
- macro-albuminurie pour des valeurs supérieures à 200 $\mu\text{g}/\text{min}$.

Deux hypothèses peuvent expliquer le passage accru d'albumine dans les urines au cours du diabète :

- celle d'une augmentation de la perméabilité de la membrane basale glomérulaire dont la taille et/ou la charge des pores est altérée,
- celle d'une augmentation des pressions intraglomérulaires tributaires à la fois des résistances pré et post glomérulaires mais aussi de la pression artérielle systémique ; une élévation chronique de la pression pouvant induire également une modification de la membrane.

b- conditions préanalytiques et expression des résultats

L'excrétion urinaire d'albumine est variable : elle suit un rythme circadien et les variations sont dues entre autres à l'exercice, l'alimentation et la posture. Pendant longtemps il a été recommandé d'exprimer la microalbuminurie en mg/24heurs. Compte tenu de la difficulté d'obtenir des urines de 24 heures, un recueil minuté (en général les urines de la nuit) avec une albuminurie exprimé en $\mu\text{g}/\text{min}$ est utilisable. L'expression en mg/L sur un échantillon est un pis aller car sujette au phénomène de dilution/ concentration des urines au cours de la journée. Il est maintenant recommandé d'exprimer les résultats par rapport à la créatininurie (dite ACR pour albumin creatinin Rate), mais cette expression est elle aussi critiquable : absence de standardisation des conditions préanalytiques, des méthodes de dosages des 2 paramètres urinaires et des modes d'expression. En effet, l'expression de la microalbiminurie en mg d'albumine/g de créatinine ou en mg d'albumine/ mmol de créatinine reste beaucoup moins utilisable en terme de dépistage d'autant plus que des valeurs usuelles en fonction de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique devraient être prise en compte (**Tableau XIV**). La sensibilité et la spécificité de cette expression sont insuffisantes. Lorsque le dosage est fait sur un échantillon urinaire il est admis qu'une concentration supérieure à 20 mg/L est

pathologique. Afin de limiter les variations de dosage dues à la conservation, lorsqu'une détermination sur échantillon est seulement réalisable, il convient dans le mesure du possible de travailler sur les urines de la première miction du matin avec recueil en milieu de jet. Si l'échantillon doit être conservé à + 4°C, il convient de le centrifuger et de le ramener à la température du laboratoire avant le dosage. La microalbuminurie est stable 7 heures à température ambiante et 7 jours entre +2°C et 8°C. Les données récentes suggèrent que la stabilité à - 80°C pendant de longues périodes est meilleure qu'à - 20°C, température pour laquelle des modifications de d'albumine ont été observées [11].

Tableau XIV : Définition et classification de la microalbuminurie [11].

	URINES DE RECUEIL					
	24 h	minuté	Echantillon du matin			
	ALBUMINE			ALBUMINE/CREATININE		
	mg/24h	µg/min	mg/L		mg/mmol	mg/g
Normal	< 30	< 20	< 20	H	< 2,5	<20
				F	<3,5	<30
Microalbuminurie	30-299	20-199	20-199	H	2,5-25	20-200
				F	3,5-35	30-300
Macroalbuminurie	>300	>200	>200	H	>25	>200
				F	>35	>300

c-Méthodes de dosage

S'il est bien admis qu'une classique bandelette dont le seuil de détection de l'albumine est à 150 mg/L est inutilisable (VPP : valeur prédictive positive 93,7 % VPN : valeur prédictive négative 73,7 %) pour un dépistage rapide et à grande échelle de la microalbuminurie, l'utilisation de bandelette spécifique avec ou sans appareil de lecture est tentante, si les VPP sont excellentes (une recherche positive est en général confirmée par un dosage au laboratoire), les VPN sont insuffisantes pour un dépistage.

La plupart des méthodes de dosage de l'albumine urinaire utilisent un immunodosage, que se soit l'immunonéphélométrie, l'immunoturbidimétrie, les méthodes ELISA ou la radioimmunologie. Elles ont toutes fait leurs preuves en termes de sensibilité analytique et de reproductibilité (**Tableau XV**). Étant donné la présence dans l'urine de nombreuses formes modifiées de l'albumine il est préférable d'utiliser des antisérums polyclonaux qui vont réagir avec la plupart des formes modifiées. Il faut toutefois noter que, à un niveau international, des comparaisons effectuées sur des urines ont montré des différences entre techniques révélant une difficulté de transférabilité des résultats. Ceci peut s'expliquer par le fait que certaines méthodes sont calibrées avec une albumine sérique diluée et d'autre avec une albumine urinaire. Selon le calibrateur utilisé, les différences sont suffisamment importantes pour faire douter de la valeur sémiologique du résultat. On a ainsi pu montrer qu'avec les réactifs et les méthodes couramment utilisés, certains sujets classés normoalbuminurique dans un site étaient classés microalbuminurique dans un autre [11].

Tableau XV : performances analytiques de quelques méthodes de dosage de l'albumine urinaire [11].

Méthodes	Reproductibilité (CV% pour une concentration de)	Limite de détection
Immunodosage (Beckman array)	4,2 %-12,1 mg/L 5,3 %-45mg /L	2 mg/L
Immunodosage (Dade Behring turbidimeter)	4,1 %-10,6mg/L 2,2 %-77,9mg/L	6 mg/L
RIA	9,2 %-12,2 mg/L 4,8 %-33mg/L	16µg/L

2- bilan lipidique

La surveillance inclut la recherche annuelle

- D'une hypertriglycémie
- D'une hypercholestérolémie avec diminution de la fraction HDL

Les objectifs lipidiques sont fixés en fonction des facteurs de risque vasculaire que cumule le patient.

3-ECBU

(Examen cyto bactériologique des urines)

Annuelle permet de rechercher un foyer infectieux latent.

Conclusión

L'adaptation du fonctionnement coordonné des cellules β du pancréas aux variations de l'état métabolique et, en particulier, de l'équilibre glycémique, est un bel exemple de spécialisation d'un microorgane, en l'occurrence l'îlot de Langerhans, au contrôle optimal à court et à long terme de l'homéostasie énergétique. La multitude des corrélations humorales et nerveuses qui modulent l'activité des cellules productrices d'insuline sont garantes de la finesse de ce contrôle. Des progrès immenses ont été accomplis dans la dissection des mécanismes d'action des différents facteurs de contrôle de la biosynthèse et de la sécrétion des hormones pancréatiques.

L'augmentation très rapide et très préoccupante de la prévalence du diabète sucré, qualifiée même par certains d'épidémie, rend d'autant plus important le développement de marqueurs permettant à la fois le diagnostic et le dépistage de ces pathologie ainsi que le suivi de leurs complications.

Les nouveaux critères de diagnostic et un meilleur dépistage devrait permettre une prise en charge précoce les outils développés ces dernières années pour assurer la surveillance de l'équilibre glycémique ont amélioré la prévention des complications multi-viscérales.

Si les dispositifs d'auto-contrôle et l'éducation des diabétiques sont indispensables à l'ajustement thérapeutique, le diagnostic initial et le suivi à long terme des patients lors de bilans périodiques restent du ressort du laboratoire

Quels que soient les paramètres biologiques concernés, le biologiste doit rester conscient qu'aucune des techniques qu'il est amené à utiliser n'est à l'abri d'une interférence pouvant être à l'origine d'une erreur d'interprétation, y compris les lecteurs de glycémie. Par ailleurs, si de gros efforts de standardisation ont été effectués, en particulier pour l'HbA1C, il subsiste de

réelles difficultés pour la détermination de la plupart des hormones ainsi que pour celles des auto-anticorps et il est donc de la plus grande importance de connaître les limites des méthodes mise en œuvre et d'utiliser strictement les valeurs usuelles spécifiques de chacune d'entre elles.

Résumés

RESUME

Titre: Nouveaux paramètres de diagnostic et de surveillance du diabète sucré.

Auteur : DIDI SIHAM

Mots clés : insuline ; HbA1c ; glycémie à jeun.

Le diabète sucré est défini comme une affection métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique résultant d'un déficit de sécrétion d'insuline, d'anomalies de l'action de l'insuline sur ses tissus cibles, ou de l'association des deux.

On distingue :

- Diabète sucré de type 1: défini par une destruction irréversible des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas.
- Diabète sucré de type 2: caractérisé par l'association d'une insulino-résistance et d'une carence relative en insuline.
- Diabète sucré gestationnel: défini par une intolérance au glucose conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutante ou diagnostiquée pour la première fois au cours de la grossesse et dont les conséquences pour la mère et l'enfant peuvent être néfastes.
- Autre type de diabète (diabètes monogéniques, diabète induit par médicaments, diabète d'origine infectieuse...)

Le laboratoire de biologie clinique joue un rôle primordial :

Dans le diagnostic :

- Par le dosage de l'HbA1c qui doit être :
 - inférieure à 6% pour un sujet normal.
 - entre 6% et 6,5% pour une population «à haute risque de devenir diabétique.
 - supérieure à 6,5% pour un sujet diabétique.
- Par le dosage de la glycémie.

Dans la surveillance qui vise trois objectifs:

- évaluer l'équilibre glycémique,
- évaluer l'efficacité du traitement et l'adhésion hygiéno-diététique,
- dépister les signes précurseurs de complications chroniques.

SUMMARY

Title: New parameters for diagnosis and monitoring of diabetes mellitus.

Author: DIDI SIHAM

Keywords: insulin, HbA1c, fasting plasma glucose.

Diabetes mellitus is defined as a metabolic disorder characterized by the presence of chronic hyperglycemia resulting from a lack of insulin secretion, abnormalities of insulin action on its target tissues, or association both.

There are:

- Diabetes mellitus type 1 defined by irreversible destruction of β cells of the islets of Langerhans of the pancreas.
- Diabetes mellitus type 2 characterized by the association of insulin resistance and relative insulin deficiency.

Gestational Diabetes Mellitus: defined by glucose intolerance leading to hyperglycemia of variable severity beginner or diagnosed for the first time during pregnancy and the consequences for the mother and child can be harmful.

– Other types of diabetes (monogenic diabetes, diabetes induced by drugs, infectious diabetes ...)

The clinical laboratory plays a crucial role:

In the diagnosis:

For the HbA1c must be:

- less than 6% for a normal subject.
 - between 6% and 6.5% for a "population at high risk of becoming diabetic.
 - than 6.5% for a diabetic subject.
- By the blood glucose.

In the surveillance has three objectives:

- assess glycemic control,
- evaluate the effectiveness of treatment and the lifestyle membership
- detect early signs of chronic complications

ملخص

العنوان: المعايير الحديثة لتشخيص و مراقبة داء السكري

من طرف: ديدي سهام

الكلمات الأساسية: أنسولين، الهيموجلوبين السكري، نسبة سكر دم الصائم

يعرف داء السكري باضطراب التمثيل الغذائي الذي يتميز بارتفاع السكر في الدم المزمن ناتج عن نقص في إفراز الأنسولين على مستوى النسيج الهدف أو هما معا.

نميز:

- داء السكري نوع 1 : يعرف بتدمير لا رجعة فيه لخلايا β لجزيرات لانجرهانس البنكرياسي
- داء السكري نوع 2 : يتميز بالجمع بين مقاومة الأنسولين و نقص نسبي في إفراز الأنسولين
- سكري الحمل: يعرف بعدم تقبل الجليكوز المؤدي إلى ارتفاع نسبة السكر في الدم بخطورة متفاوتة تظهر وتشخص للمرة الأولى أثناء الحمل وعواقبها وخيمة بالنسبة للطفل والأم .
- نوع آخر من السكري : داء السكري أحادي الجين، داء السكري الناتج عن الدواء، السكري الناتج عن التعنفات

يلعب مختبر البيولوجيا السريرية دورا أساسيا:

أولا في التشخيص:

- بالنسبة للهيموجلوبين السكري:
 - النسبة العادية تكون أصغر من 6% .
 - تتراوح نسبة الهيموجلوبين السكري بين 6% و 6.5% بالنسبة للأشخاص القابلين للإصابة بداء السكري.
 - وبالنسبة لتشخيص داء السكري تكون النسبة أكبر من 6.5% .
- بالنسبة لنسبة السكر في الدم :

يجب أن تكون أصغر من 1.26g/l (7mmol/litre)

ثانيا في المراقبة:

- للمراقبة ثلاثة أهداف
- تقييم توازن نسبة السكر في الدم
- تقييم فعالية العلاج
- الكشف عن العلامات المبكرة للمضاعفات المزمنة

Bibliographie

- [1] Entre 1500 Av. J.-C. et 1600 av. J.-C. selon Claire LaLouette, Thèbes ou la naissance d'un empire, Champs Flammarion, 1995 (ISBN 2080813285), p. 419.
- [2] 1390 selon Nicolas Grimal, Histoire de l'Égypte ancienne, Le Livre de poche Références-Arthème Fayard, 1988 (ISBN 2253065471), p. 265.
- [3] Cité Claire Laouette, Thèbes ou la naissance d'un empire, p. 419-20.
- [4] Jean-Charles Sournia, Histoire de la médecine et des médecins, Larousse, 1997 (ISBN 2035232007), p. 78.
- [5] J.C Sournia, p. 65.
- [6] Professeur Jean-Louis Portos, Larousse médical, 1991 (ISBN 2035101297), p. 315.
- [7] Sabatino Moscati, La Médecine grecque, dans l'antiquité, Fernand Nathan, 1975, p. 71.
- [8] Temple 2007, p. 146-147.
- [9] P. DROUIN, J.F. BLICKLE, B. CHARBONNEL, E. ESCHWEGE, P.J. GUILLAUSSEAU, P.F. PLOUIN, J.M. DANINOS, N. BALARAC, J.P. SAUVANET rapport des experts de l'ALFEDIAM Diagnostic et classification du diabète sucré les nouveaux critères Diabetes & Metabolism (Paris) 1999, 25, 72-83 p : 72.
- [10] Lemoël F., Mion C., Levraut J. Urgences métaboliques du diabète sucré. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Médecine d'urgence, 25-100-B-10, 2011. P : 1-19.
- [11] Didier C, Bordas-Fondrède, Chauffert M, Trivin F, Porquet D, Beurdeux JL, Durand G. le diabète sucré. Biochimie médicale, marqueurs actuels et prospectives, 2^{ème} édition revue et augmentée 2011; p : 211-238.
- [12] Capeau J, transport du glucose dans les cellules : physiologie et pathologie. endocrinologie-nutrition [10-36-A-10] 1997.
- [13] Brown H, Sanger F, Kitai R. The structure of pig and sheep insulins. Biochem J 1955;60:556-65.

- [14] M. Karaca, C. Magnan EMC - Endocrinologie-Nutrition Production et sécrétion de l'insuline par la cellule β pancréatique 2013 ,10-362-E-10.
- [15] Portha B. Signalisation intracellulaire et exocytose de l'insuline. *Med Ther Endocrinol* 2000; 2:37–46.
- [16] Malaisse W, Malaisse-Lagae F, Sener A, Hellerstrom C. Participation of endogenous fatty acids in the secretory activity of the pancreatic B-cell. *Biochem J* 1985;227:995–1002.
- [17] Prentki M, Matschinsky F. Ca^{2+} , cAMP, and phospholipid-derived messengers in coupling mechanisms of insulin secretion. *Physiol Rev* 1987;67:1185–248.
- [18] Henquin J. Pathways in B-cell stimulus secretion coupling as targets for therapeutic insulin secretagogues. *Diabetes* 2004;53(Suppl. 3):S48–58.
- [19] Ozaki N, Shibasaki T, Kashima Y, Miki T, Takahashi K, Ueno H, et al. cAMP-GEFII is a direct target of cAMP in regulated exocytosis. *Nat Cell Biol* 2000;2:805–11.
- [20] Seino S, Takahashi H, Fujimoto W, Shibasaki T. Roles of cAMP signalling in insulin granule exocytosis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11(Suppl. 4):180–8.
- [21] Aizawa T, Komatsu M, Asanuma N, Sato Y, Sharp G. Glucose action 'beyond ionic events' in the pancreatic beta cell. *Trends Pharmacol Sci* 1998;19:496–9. [48] Maechler P, Wollheim C. Mitochondrial signals in glucose-stimulated insulin secretion in the beta cell. *J Physiol* 2000;529(Pt1):49–56.
- [22] Winter WE, Mac Laren NK, Riley WJ, Clarke DW. Maturityonset diabetes of youths in black americans. *N Engl J Med* 1987 ; 316 : 285-291.
- [23] Banerji MA, Chaiken RL, Lebovitz HE. Prolongation of nearnormoglycemic remission in black NIDDM subjects with chronic low-dose sulfonylurea treatment. *Diabetes* 1995; 44: 466-470.
- [24] Kahn CR. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type 2 diabetes. *Diabetes* 1994; 43 : 1066-1084[104] Turner RC, Hattersley AT, Shaw JT, Levy JC. Type 2 diabetes : clinical aspects of molecular biological studies. *Diabetes* 1995; 44 : 1-10.
- [25] Turner RC, Hattersley AT, Shaw JT, Levy JC. Type 2 diabetes : clinical aspects of molecular biological studies. *Diabetes* 1995; 44 : 1-10.

- [26] Valencia MF, Esparza J, Ravuissin E. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and obesity in mexicans Pima Indiens. *Diabetologia* 1997; 40 (suppl 1) : A16.
- [27] Girard J. Insulinorésistance: quel rôle dans le diabète de type 2 ? *Diabetes Metab* 1994; 20: 330-336.
- [28] Dinneen S, Gerich J, Rizza R. Carbohydrate metabolism in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992 ; 327 : 707-713, 66.
- [29] Kahn CR. Insulin action, diabetogenes, and the cause of type 2 diabetes. *Diabetes* 1994 ; 43 : 1066-1084.
- [30] Caro JF, Dohm LG, Pories WJ, Sinha MK. Cellular alterations in liver, skeletal muscle and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1989 ; 5 : 665-689.
- [31] Haring H, Mehnert H. Pathogenesis of type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus: candidates for a signal transmitter defect causing insulin resistance of the skeletal muscle. *Diabetologia* 1993 ; 36 : 176-182.
- [32] Almind A, Bjorbaek C, Vestergaard H, Hansen T, Echwald S, Pedersen O. Aminoacid polymorphisms of insulin receptor substrate-1 in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1993 ; 342 : 828-832.
- [33] Maddux BA, Sbraccia P, Kumakura S, Sasson S, Youngren J, Fisher A et al. Membrane glycoprotein PC-1 and insulin resistance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Nature* 1995 ; 373 : 448-451.
- [34] Hotamisligil GS, Peraldi P, Spiegelman BM. The molecular link between obesity and diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 1996 ; 3 : 16-23.
- [35] Cohen B, Novick D, Rubinstein M. Modulation of insulin activities by leptin. *Science* 1996 ; 274 : 1185-1188.
- [36] Groop LC, Kankuri M, Chalin-Jantti C. Association between polymorphism of the glycogen synthase gene and noninsulin- dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 10-14.
- [37] Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterisation of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1994 ; 94 : 1714-1721.

- [38] Rötig A, Bonnefont JP, Munnich A. Mitochondrial diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1996; 22 : 291-298 [89] Rushforth NB, Bennett PH, Steinberg AG, Burch TA, Miller.
- [39] Unger RH. Diabetic hyperglycemia: link to impaired glucose transport in pancreatic beta cells. *Science* 1991; 251 : 1200-1205 [107] Unger RH. Lipotoxicity.
- [40] Permutt MA, Chiu KC, Tanizawa Y. Glucokinase and NIDDM: a candidate gene that paid off. *Diabetes* 1992 ; 41 : 1367-1372.
- [41] Castillo MJ, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Amylin/islet amyloid polypeptide. Biochemistry, physiology, and pathophysiology. *Diabetes Metab* 1995 ; 21 : 3-25.
- [42] Levraut J, Ichai C, Grimaud D. Acidocétose diabétique. In: Grimaud D, Ichai C, editors. *Anesthésie réanimation du patient diabétique*. Paris: Masson; 1999. p. 125-40.
- [43] Ichai C, Levraut J, Grimaud D. Syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire. In: Grimaud D, Ichai C, editors. *Anesthésie réanimation du patient diabétique*. Paris: Masson; 1999. p58— 141.
- [44] Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2739—48.
- [45] English P, Williams G. Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J* 2004;80:253—61.
- [46] Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, Dostou J, Mitrakou A, Gerich J. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1998;102:619—24.
- [47] Yang L, Zhao J, Milutinovic PS, Brosnan RJ, Eger 2nd EI, Sonner JM. Anesthetic properties of the ketone bodies betahydroxybutyric acid and acetone. *Anesth Analg* 2007;105: 673—9.
- [48] Musey VC, Lee JK, Crawford R, Klatka MA, McAdams D, Phillips LS. Diabetes in urban African-Americans. I. Cessation of insulin therapy is the major precipitating cause of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1995;18:483—9.
- [49] Schwab TM, Hendey GW, Soliz TC. Screening for ketonemia in patients with diabetes. *Ann Emerg Med* 1999;34:342—6.

- [50] Al-Mallah M, Zuberi O, Arida M, Kim HE. Positive troponin in diabetic ketoacidosis without evident acute coronary syndrome predicts adverse cardiac events. *Clin Cardiol* 2008;31: 67—71.
- [51] F.Tournant A. Heurtier F. Bosquet A. Grimaldi Classification du diabète sucré. Critères diagnostiques et dépistage *Encyclopédie médico-chirurgicale* 10-366-A-10.
- [52] National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979 ; 28 : 1039-1057.
- [53] Finch CF, Zimmet PZ, Alberti KG. Determining diabetes prevalence: a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentrations. *Diabet Med* 1990 ; 7 : 603-610.
- [54] Knowler WC. Screening for NIDDM. Opportunities for detection, treatment and prevention. *Diabetes Care* 1994 ; 17 : 445-450.
- [55] Mooy JM, Grootenhuys PA, De Vries H, Kostense PJ, Popp- Snijders C, Bouter LM et al. Intra-individual variation of glucose, specific insulin and proinsulin concentrations measured by two oral glucose intolerance tests in a general Caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1996 ; 39 : 298-305.
- [56] McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hours plasma glucose concentration for diagnostic methods for diabetes. *Br Med J* 1994 ; 308 : 1323-1328.
- [57] McCance DR, Hanson RL, Charles MA, Jacobsson LT, Pettitt DJ, Bennett PH et al. Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hours plasma glucose concentration for diagnostic methods for diabetes. *Br Med J* 1994 ; 308 : 1323-1328.
- [58] Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH, Boyle JP, Aubert RE, Kenny SJ et al. Comparison of fasting and 2-hours glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes. *Diabetes Care* 1997 ; 20 : 785-791.
- [59] Finch CF, Zimmet PZ, Alberti KG. Determining diabetes prevalence: a rational basis for the use of fasting plasma glucose concentrations? *Diabet Med* 1990; 7 : 603-610.

- [60] Jackson CA, Yudkin JS, Forrest RD. A comparison of the relationships of the glucose tolerance test and the glycated haemoglobin assay with diabetic vascular disease in the community: the Islington Diabetes Survey. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 17: 111-113.
- [61] Charles MA, Balkau B, Vauzelle-Kervröedan F, Thibault N, Eschwège E. Revision of diagnostic criteria for diabetes (letter). *Lancet* 1996 ; 348 : 1657-1658.
- [62] Balkau B, Eschwège E, Tichet J, Marre M, and the Desir study group. Proposed criteria for the diagnosis of diabetes: evidence from a French epidemiological study (DESIR). *Diabetes Metab* 1997 ; 23 : 428-434.
- [63] Beks PJ, Mackaay AJC, De Vries H, Bouter LM, Heine RJ. Peripheral arterial disease in relation to glycaemic level in an elderly caucasian population: the Hoorn Study. *Diabetologia* 1995 ; 38 : 86-96.
- [64] Simon D, Charles MA, Balkau B, Forhan A, Thibault N, Eschwège E. The influence of the revision of diagnostic criteria on the prevalence on diabetes mellitus: data from two healthy French adult populations. Communication orale à la réunion de l'European Diabetes Epidemiology Study Group, Visegrad (Hongrie), 1997.
- [65] Borch Johnsen K, Qiao Q, Balkau B, Eriksson J, Tuomilehto J, and the Decode study group. Changes of the prevalence of diabetes according to the suggested revised diagnostic criteria in DECODE Study. Communication orale à la réunion de l'International Diabetes Epidemiology Group, Savonlinna (Finlande), 1997.
- [66] Annales du contrôle national de qualité des analyses de biologie médicale. Afssaps, Décembre 2008. www.afssaps.fr.
- [67] Nathan DM, Kuenen J, Borg R, et al. A1c-Derived Average Glucose (ADAG) Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008; 31 : 1473-8 [Erratum in: *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 207.
- [68] The International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009 ; 32 : 1327-34.
- [69] G. Slama stv *Mini-revue Sang Thrombose Vaisseaux* 2010 ; Diabète : des changements de référentiels en vue, pas nécessairement bienvenus 22, n° 5 : 230-5.

- [70] Ducimetière P, Eschwège E, Richard J, Claude J, Elgrishi I. Relationship of glucose tolerance to prevalence of ECG abnormalities and to annual mortality from cardiovascular disease: results of the Paris Prospective Study. *J Chronic Dis* 1979 ; 32: 759-66.
- [71] Tirosh A, Shai I, Tekes-Mankova D, et al. Normal fasting plasma glucose levels and type 2 diabetes in young men. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1454-62.
- [72] Senan C, Rymer JC, Rosa J. *Presse Med* 1985 ; 14 : 1885 [Assay of glycosylated hemoglobin A1c in children. Determination of reference values.
- [73] Slama G, Elgrably F, Sola A, Mbemba J, Larger E. Postprandial glycaemia: a plea for the frequent use of delta postprandial glycaemia in the treatment of diabetic patients. *Diabetes Metab* 2006 ; 32 : 187-92.
- [74] Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 301-7.
- [75] Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of Type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000 ; 321 : 405-12.
- [76] Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) StudyResearch Group. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2643-53.
- [77] Slama G. Influence du contrôle glycémique du diabétique de type 2 sur les complications cardiovasculaires : une apparente contradiction. *Médecine des maladies métaboliques* 2009 ; 3 : 527-33.
- [78] Wilson J. In clinic. Diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 2010;152: ITC1-ITC15.
- [79] Byrne H, Tieszen K, Hollis S. Evaluation of an electrochemical sensor for measuring blood ketones. *Diabetes Care* 2000;23:500-3.
- [80] Porquet D, Chevenne D. / *Immuno-analyse & Biologie spécialisée* 17 (2002) 369–374 p : 369-374.

- [81]** Mogensen C.E., Chachati A., Christensen C.K. et al. Microalbuminuria an early marker of renal involvement in diabetes. *Uremia Invest* 1985-86 ; 9 : 85-95.
- [82]** Raynaud E., Brun J.F., Fedou C. et al. La microalbuminurie, marqueur précoce d'atteinte rénale, est-elle aussi un facteur de risque cardiovasculaire. *Ann Biol Clin* 1998; 56/6 : 671-679.
- [83]** Mogensen C.E. Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy. *Kidney int* 1987 ; 31 : 673-89.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيما لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفيع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



جامعة محمد الخامس – السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

013 سنة :

77 أطروحة رقم: 2

المعايير الحديثة لتشخيص ومراقبة داء السكري أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: سهام ديدي

المزودة في: 12 مارس 1984 بخريكة

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: أنسولين – الهيموجلوبين السكري – نسبة سكر دم الصائم.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسا

السيدة: غزلان بالمجدوب

أستاذة في علم الغدد

مشرفا

السيد: عبد الله دامي

أستاذ مبرز في الكيمياء الإحيائية

السيدة: سناء بوحساين

أعضاء

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية

السيد: عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي