

Hypoglycémies

Une hypoglycémie est définie comme une glycémie inférieure à 0.50 g/l chez un sujet sain et inférieure à 0.60 g/l chez le diabétique

Elle repose sur la constatation simultanée de signes de neuroglucopénie (faim, sueurs, fatigue..) d'une glycémie basse, et sur la correction de ces symptômes lors de la normalisation de la glycémie : c'est la triade de Whipple.

Les causes sont variées : alcool, médicaments, insuffisance hépatique, processus tumoraux ...etc. Il faut savoir qu'il existe des étiologies bien distinctes chez l'adulte, le jeune enfant et le nourrisson.

Celles qu'on va aborder dans ce chapitre concernent les hypoglycémies rencontrées en bas âge avec comme facteur incriminé un trouble métabolique.

Les glycogénoses

Les glycogénoses sont des maladies héréditaires rares dues à des anomalies du métabolisme du glycogène (synthèse, dégradation) son utilisation dans la glycolyse, et son métabolisme lysosomal. On y retrouve :

- Glycogénoses à prédominance hépatique
- Glycogénoses à prédominance musculaire

Rappel sur le métabolisme du glycogène

Le glycogène est un polymère de molécules de glucose unies dans une structure branchée (liaisons osidiques type α 1-4 et α 1-6).

La glycogénolyse et la glycogénogenèse mettent en jeu un

Ce déficit provoque des hypoglycémies au jeûne court, car le foie est incapable de convertir le G6P en glucose libre.

Néanmoins, la transformation du glycogène en pyruvate/lactate est préservée et majorée au jeûne du fait de la stimulation hormonale, d'où l'hyperlactacidémie couplée à l'hypoglycémie.

Ce lactate pouvant servir de substrat énergétique à de nombreux organes dont le cerveau, participe à la bonne tolérance cérébrale des hypoglycémies d'où l'absence de cétosurie.

Le pyruvate en excès est à l'origine d'une synthèse excessive d'acides gras (synthèse d'acétylCoA) qui, avec la diminution d'activité de la lipoprotéine lipase, explique l'hyperlipidémie considérable.

Les hypoglycémies répétées, associées à une acidose lactique se majorant au jeûne, et une hyperlipidémie importante (hypertriglycéridémie majeure + hypercholestérolémie), constituent le tableau biologique de cette anomalie avec une hyperuricémie (par une compétition avec l'excrétion urinaire des lactates).

Le diagnostic est confirmé uniquement par la mesure de l'activité enzymatique sur biopsie de foie, actuellement les analyses génétiques des mutations représentent une méthode de diagnostic non invasif pour la majorité des patients

Le diagnostic de certitude pour ces pathologies ne peut se réaliser que par la détermination enzymatique sur biopsie hépatique, ou bien sur fibroblastes, sur leucocytes ou globule rouge. Le diagnostic moléculaire est de plus en plus utilisé.

	Début	Symptômes biologiques	Symptômes Cliniques	Déficit
--	-------	-----------------------	---------------------	---------

Glycogénose de type I	Dès l'enfance	Hypoglycémie des un jeune de 3 – 4 h. Acidose lactique Hyperlipémie	Hépatomégalie Retard staturo-pondéral Diarrhées Hypotonie globale	Glucose 6 phosphatase ce qui bloque la glycogénolyse et la néoglucogenèse
Glycogénose de type IV = Maladie d'Andersen	Dés la naissance Jusqu'à L'enfance	Hypoglycémie après un temps plus lent.	Retard de CSS HMG +HSMG Hypotonie +complications cardiaques et hépatiques.	Enzyme branchante responsable de l'accumulation d'amidon.
Glycogénose de type VI	Dès la petite enfance	Hypoglycémie modérée au jeûne long Lyse hépatique Hypotonie	HMG + retard de croissance	Phosphorylase hépatique
Glycogénose de type IX = Maladie d'Hers				Phosphorylase b kinase
Glycogénose de type 0 = Aglycogénose		Hypoglycémie +cétose lors d'un jeûne prolongé avec hyperglycémie après le repas et lactacidémie		Glycogène synthase : Impossibilité de synthétiser le glycogène.

Les glycogénoses musculaires

La maladie de Pompe est un désordre génétique inné du métabolisme appartenant au groupe des maladies lysosomales transmission autosomique récessive.

Chaque cellule de notre corps contient des vésicules (lysosomes) qui sont impliquées dans la dégradation de

différents composés.

Chaque cellule se renouvelle continuellement en digérant ses vieux matériaux et en fabricant de nouveaux, ces matériaux entrent dans les lysosomes qui contiennent tous les systèmes permettant de digérer complètement ces matériaux en de petites unités qui peuvent être recyclées.

Les outils nécessaires pour dégrader les produits de rebut sont appelés enzymes lysosomales.

C'est une glycogénose généralisée à expression principalement cardiomusculaire, elle est très hétérogène cliniquement et biologiquement, fait partie de groupe des maladies de surcharge lysosomales sans conséquence sur l'homéostasie du glucose.

La maladie de Pompe est diagnostiquée par la mesure de l'activité de la maltase acide (Alpha glucosidase acide) sur leucocytes, biopsie de foie ou de muscle.

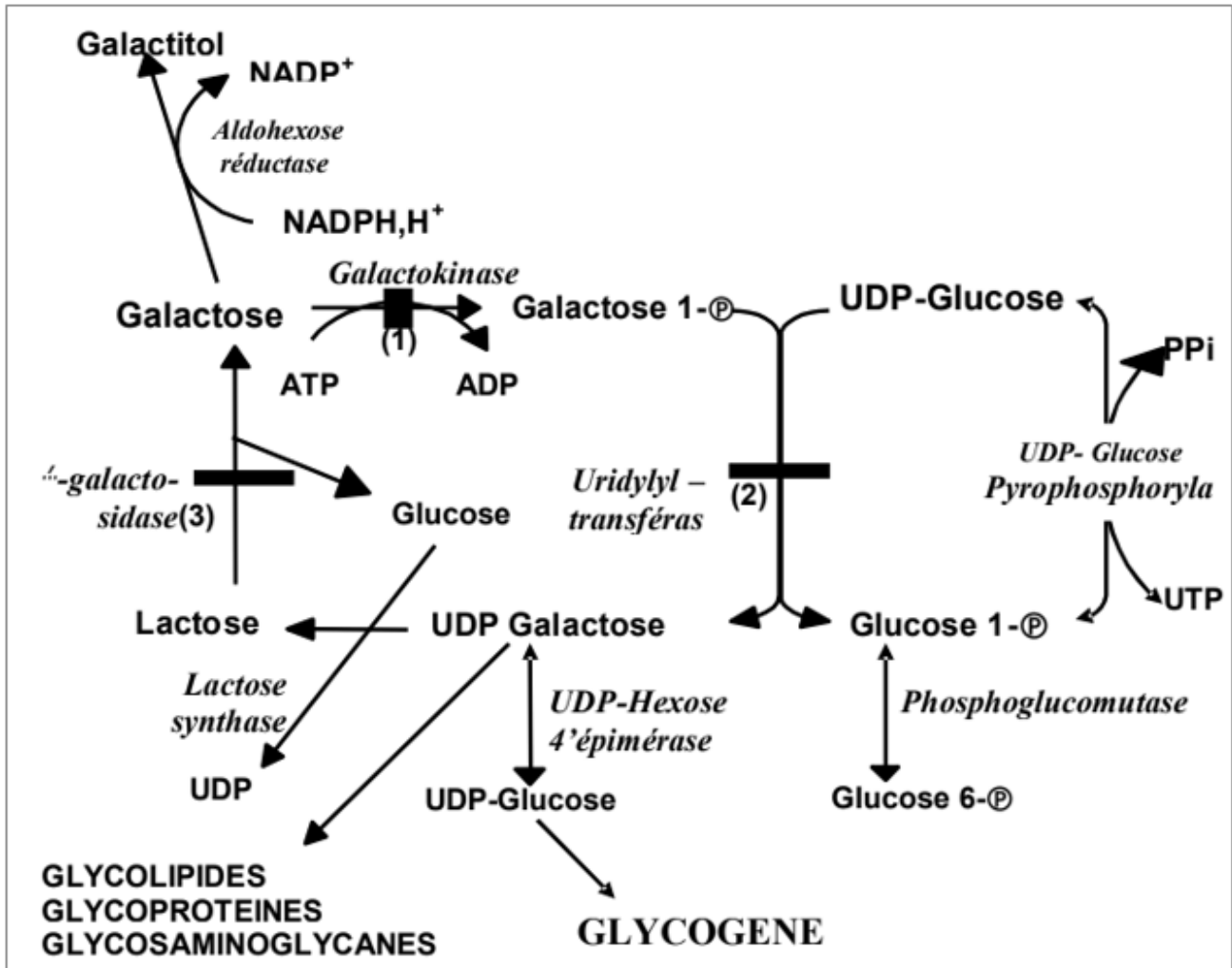
	Début	biologie	Clinique	Traitement
Glycogénose de type II = Maladie de pompe	Progressive : Forme infantile, Juvénile et Adulte	CK élevée LDH élevée	Atteinte musculaire, troubles Respiratoires(NNé)+ cardiaques Troubles moteurs (difficulté à la marche+ faiblesse musculaire)	Alpha glucosidase acide (enzyme de substitution)
Glycogénose de type III = maladie de Cori-Forbes	Dès l'enfance	Hypoglycémie CK élevée myoglobinurie	Retard de croissance, HSMG, la faiblesse musculaire bénigne qui évoluer vers la fente musculaire avec atteinte nerveuse	Enzyme débranchante

Glycogénose de type V = Maladie de Mac Ardle	Dès l'enfance ou l'adolescence	CK élevée myoglobinurie	Intolérance musculaire à l'exercice avec douleurs musculaires déclenchées par les efforts + rhabdomyolyse	Phosphorylase musculaire
---	--------------------------------------	----------------------------	---	--------------------------

Les pathologies du métabolisme du galactose

Le galactose est un sucre dont la source alimentaire est un disaccharide provenant du lait des mammifères (lactose), qui après ingestion il est rapidement hydrolysé par la lactase intestinale en galactose et glucose.

La voie métabolique du galactose correspond à sa conversion hépatique en glucose, faisant intervenir 4 enzymes : galactokinase, galactose -1- phosphate uridyl transférase, UDP-galactose-4 épimérase, UDP-glucose pyrophosphorylase.



métabolisme du galactose et du lactose

Le déficit en galactose-1-phosphate uridyl transféras : galactosémie congénitale est d'apparition précoce (dès les premiers jours de vie) avec l'alimentation lactée.

La galactosémie est une association de trois points cardinaux : atteinte hépatique, tubulopathie, cataracte.

L'atteinte hépatique se résume en un ictère, cytolysse, diminution de certains facteurs de coagulation avec syndrome hémorragique, alors que l'atteinte tubulaire on y retrouve une hyperaminoacidurie, la cataracte bilatérale et précoce est due à l'accumulation du galactitol et du galactose-1-phosphate au niveau oculaire, mais aussi hépatique et rénal, et le tissu nerveux qui explique l'ensemble de ces anomalies.

La galactosémie comporte aussi une hypoglycémie post

prandiale, HMG, ascite et vomissements, diarrhée, infections.

Le diagnostic est biologique, on retrouve des sucres réducteurs dans les urines, le dosage urinaire de galactose, le diagnostic de certitude est la détermination de l'activité enzymatique de la G1PUT érythrocytaire.

Le traitement consiste en élimination totale et définitive du galactose de l'alimentation.

Déficit en galactokinase est une maladie rare, le patient présente une cataracte précoce et isolée, sans aucun signe hépatique et rénal.

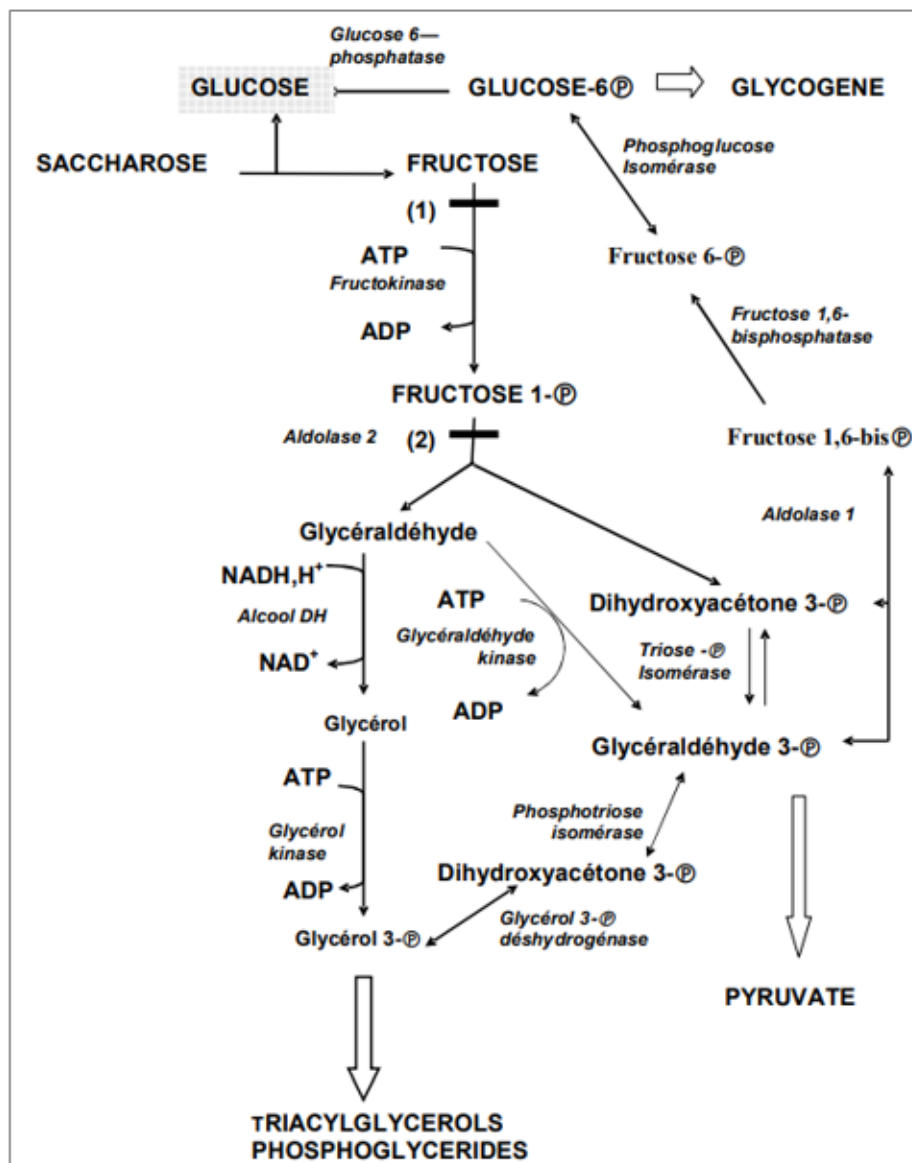
Le diagnostic de certitude est la détermination enzymatique de galactose kinase érythrocytaire basse.

Déficit en uridine diphosphate galactose 4 épimérase : est une forme à révélation néonatale similaire cliniquement à celle de la galactosémie congénitale. Le traitement est identique aussi, mais l'évolution est souvent sombre vu l'apparition de retard psychomoteur et de retard mental (déficit en UDP galactose qui intervient dans la synthèse des cérébrosides cérébraux).

Le diagnostic est posé devant une activité en galactose 4 épimérase érythrocytaire basse.

Pathologies du métabolisme du fructose

Le fructose est un sucre largement répandu dans de nombreux légumes et fruits. Le foie, le rein et l'intestin grêle possèdent l'équipement enzymatique nécessaire pour le catabolisme de ce sucre : la fructokinase ; la fructose aldolase, la triose kinase, la fructose-1,6-di phosphatase.



Métabolisme du fructose

Fructosurie essentielle

Le déficit en fructokinase hépatique est responsable de l'accumulation de fructose sans celle du fructose-1-phosphate. Elle est asymptomatique, généralement découverte lors d'un examen urinaire pour rechercher des sucres réducteurs.

Intolérance héréditaire au fructose

Elle est due à l'absence de l'aldolase. La symptomatologie est observée lors de l'introduction du fructose dans l'alimentation des nourrissons (diversification). Les signes digestifs (vomissements nausées), malaises post-prandiaux

(sueurs, pâleur, trouble de conscience, coma, convulsions) sont observés.

Des signes de gravité tels que l'insuffisance hépatocellulaire (ictère, hémorragie), œdèmes, ascite, l'atteinte rénale (tubulopathie avec acidose métabolique) apparaissent dans les formes avancées.

Biologiquement, on retrouve une hypoglycémie postprandiale, hyperlactacidémie et lactaturie, hyper uricémie, atteinte rénale se révèle par une protéinurie, hyperaminoacidurie, hyper phosphaturie, hypophosphorémie et une hypokaliémie avec hyper chlorémie.

Dès que le diagnostic est suspecté, l'exclusion du fructose s'impose et constitue un véritable test diagnostique, en quelques heures, quelques semaines les signes disparaissent avec amélioration de l'état général de l'enfant.

Le diagnostic est actuellement confirmé par étude moléculaire.

Déficit en fructose-1,6-bi phosphatase

Anomalie sévère et rare. Ce déficit est un trouble de la néoglucogénèse responsable d'hypoglycémie survenant lors d'un jeûne.

La symptomatologie débute avant l'âge de 2 ans, on retrouve une hypoglycémie à jeun, une acidose métabolique, hyperlactacidémie, absence de cétose, HMG modérée.

Les épisodes d'hypoglycémies sont déclenchés par un jeûne prolongé, une infection.

Le diagnostic est confirmé par la détermination de l'activité enzymatique de la fructose -1,6- bi phosphatase sur biopsie hépatique ou leucocytes.

Anomalie congénitale de glycosylation des glycoprotéines sériques (CDG)

Appartiennent à une nouvelle classe d'erreurs innées du métabolisme affectant la synthèse des glycanes des glycoprotéines, à transmission autosomale récessive.

La glycosylation est un processus de synthèse complexe qui a lieu dans le réticulum endoplasmique et l'appareil de Golgi, qui nécessite l'apport de monosaccharides activés et qui fait intervenir des glycosyl transférases et quelques glycosidases de très haute spécificité.

Elles sont classées en 02 groupes :

CDG I : correspondent aux erreurs touchant la synthèse et le transfert des chaînes oligosaccharides sur la chaîne peptidique, il existe 13 sous types, dont CDG Ia, CDG Ib ... etc.

CDG II : ils correspondent à la maturation de chaîne glycanes, il existe huit types.

Celle qui présente une hypoglycémie est la CDG Ib, où on retrouve une atteinte hépatique et intestinale, les premiers signes apparaissent dans les 3 mois après une naissance.

On y retrouve diarrhées, vomissements et hépatomégalie avec fibrose hépatique constitue le tableau homogène de cette affection due à un déficit en une enzyme la phosphomannose isomérase.

Biologiquement, on retrouve une hypoglycémie hyperinsulinémique, hypo albuminémie.

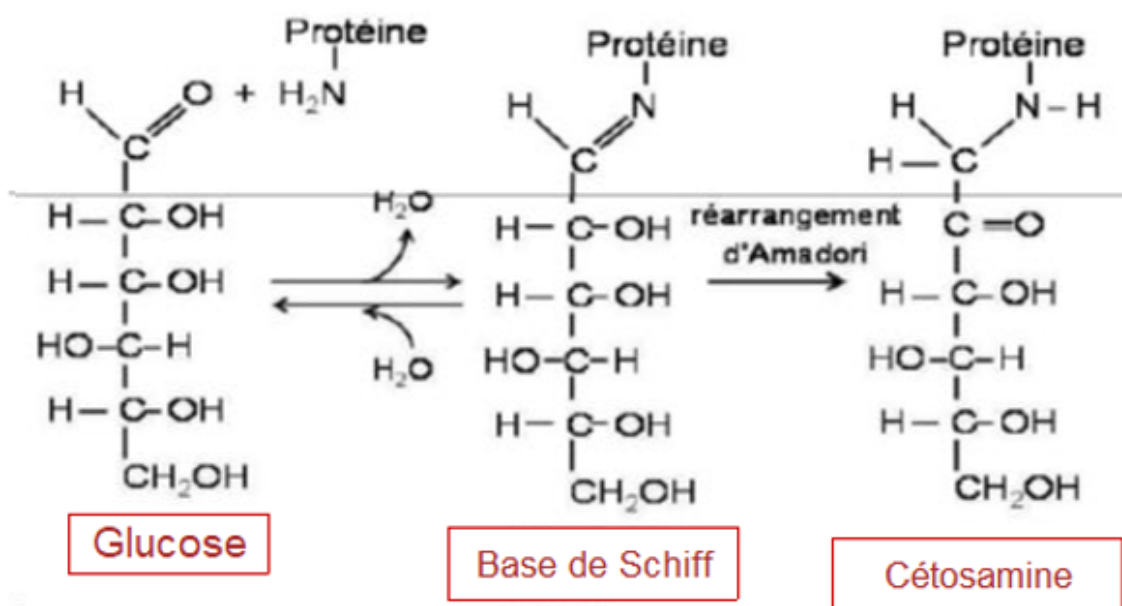
C'est une des seules CDG accessibles à un traitement par l'ajout de mannose, sans thérapeutique le patient décède dans un contexte d'atteinte hépatique et d'entéropathie exsudative.

Les marqueurs de suivi chez le diabétique

L'hémoglobine glyquée HbA1c

L'hémoglobine glyquée correspond à l'ensemble des molécules d'hémoglobine modifiées par fixation non enzymatique d'oses.

La glycation est un procédé chimique entre les amines et les oses qui conduit à la formation d'un composé instable (base de Schiff) stabilisée par transposition de la double liaison en une cétosamine stable appelée: produit d'Amadori.



Procédé de glycation

L'HbA1c est utilisée en pratique dans la surveillance du diabète comme un marqueur rétrospectif puisqu'elle reflète l'équilibre glycémique des six à huit semaines précédant la mesure.

En pratique, la surveillance du diabétique nécessite une détermination de l'HbA1c chaque 3 mois, ce qui revient à dire 4 valeurs d'HbA1c en une année.

HbA1c est un facteur essentiel pour l'adaptation du traitement, la standardisation des techniques de dosage et des études telles que le DCCT (Diabete Control and Complications Trial) et le UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) ont clairement démontré que le risque de développement ou de progression de complications microvasculaires pouvait être réduit de manière significative par un meilleur contrôle glycémique aussi bien pour le diabète de type 1 et de type 2.

Le groupe de travail européen IFCC ayant développé un travail qui a permis de mettre au point :

- Définition chimique de l'HbA1c , qu'il s'agit uniquement d'Hb glyquée de manière irréversible sur une ou deux extrémités libres des valines N terminales des chaînes bêta.
- Deux méthodes de référence qui déterminent spécifiquement la glycation N terminale : HPLC suivie de spectrométrie de masse ou électrophorèse capillaire.

	Sujet sain	Objectif chez le diabétique de type 1	Objectif chez le diabétique de type 2 Sous insuline	Objectif chez le diabétique de type 2 Sous hypoglycémiant oraux
HbA1c (%)	4 – 6	7- 7.5	< 7	< 6.5

Fructosamine

Correspond à l'ensemble des protéines glyquées, dont la principale est l'albumine, son utilisation clinique est

limitée vu sa demi-vie courte (2 à 3 semaines), sa détermination est capitale lors des anémies hémolytiques et

Hémoglobinopathies, le diabète gestationnel (permet d'adapter le traitement rapidement), diabète associé à une insuffisance rénale, hémorragie, diabète mal équilibré.

Note : dans TOUTES CES SITUATIONS, le dosage l'HbA1c n'est pas utile.

Valeurs usuelles : 190-280 mmol/l

Microalbuminurie

Elle est définie par l'excrétion urinaire d'une faible quantité d'albumine non détectable par les bandelettes ou par les techniques colorimétriques sensibles.

Cette valeur est comprise entre 30 – 300 mg/gramme de créatinine, alors que chez le sujet sain elle est < 30 mg/grammes de créatinine.

La microalbuminurie est devenue un marqueur indispensable dans la prise en charge du diabétique de type 1 et de type 2, vu qu'elle constitue le marqueur prédictif de la néphropathie diabétique. De plus, c'est un bon marqueur de risque cardiovasculaire indépendant des autres facteurs de risque particulièrement dans le diabète de type 2.

Les techniques immunoturbidimétriques ou immunonéphélométriques sont des méthodes standardisées et certifiées qui permettent de déterminer aisément la microalbuminurie sur les urines de 24 heures ou un échantillon urinaire.

Paramètres biologiques de

L'insulinosécrétion

L'Insuline

L'insuline plasmatique est dosée par des techniques immunologiques (Ac polyclonaux par RIA ou monoclonaux par des techniques immunométriques).

La détermination de l'insuline n'est pas une indication dans le diagnostic du diabète. Son dosage est essentiel lors du diagnostic étiologique des hypoglycémies.

Le peptide C

Il est sécrété avec l'insuline, le peptide C est un bon reflet de l'insulinosécrétion, considéré aussi comme le facteur le plus fiable pour évaluer l'efficacité des thérapies visant à préserver la fonction des cellules bêta chez les diabétiques de type 1. Il dosé par des techniques immunométriques.

	A jeun
Insuline	17.8 – 173 pmol/l
Peptide C	1.1 – 4.4 ng/ml

Diagnostic et surveillance biologique du diabète

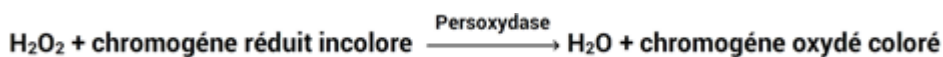
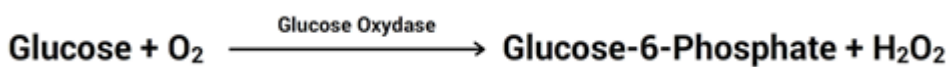
Il existe en principe deux modalités pour le diagnostic du diabète sucré, la première étant le dosage de la glycémie à n'importe quel moment de la journée qui sera supérieure ou égale à 2 g/L, la deuxième étant le dosage de la glycémie après un jeûne de plus de 8 heures, la glycémie sera

supérieure ou égale à 1.26 g/L

Dosage de la glycémie

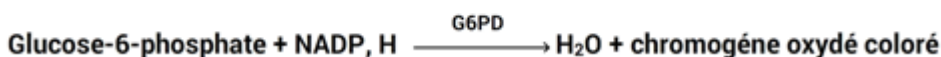
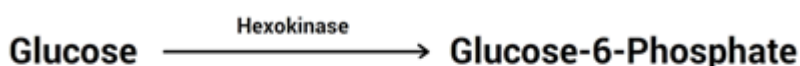
Au niveau du laboratoire , la mesure de la glycémie veineuse est réalisée sur tube hépariné (pour le plasma) ou sur tube sec (pour le sérum) après un jeûne de 8 h à 12 h, il existe différentes techniques de dosage de la glycémie, mais seules les techniques enzymatiques sont utilisées vu leur spécificité, leur sensibilité et la possibilité de l'automatisation de ces techniques, néanmoins la méthode de référence est celle utilisant le système Hexokinase/G6PD.

Le système glucose oxydase/ peroxydase utilise la réaction d'oxydation du glucose selon le principe réactionnel suivant qui repose sur le principe de Trinder (méthode colorimétrique enzymatique) :



La mesure de la concentration du peroxyde d'hydrogène est faite par l'intermédiaire d'une réaction faisant intervenir une peroxydase et un chromogène donneur d'hydrogène pour donner naissance à un composé coloré dont l'absorbance est mesurée par spectrophotométrie dont l'intensité de la coloration du chromogène est directement proportionnelle à la concentration de glucose.

Le système hexokinase (HK) / glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH)



L'absorbance est mesurée à 340 nm. La mesure capillaire de la glycémie effectuée par des lecteurs de glycémie pour diabétiques repose sur une technique électrochimique, elle permet de réaliser une surveillance quotidienne de la glycémie nécessaire pour adapter le traitement insulinique.

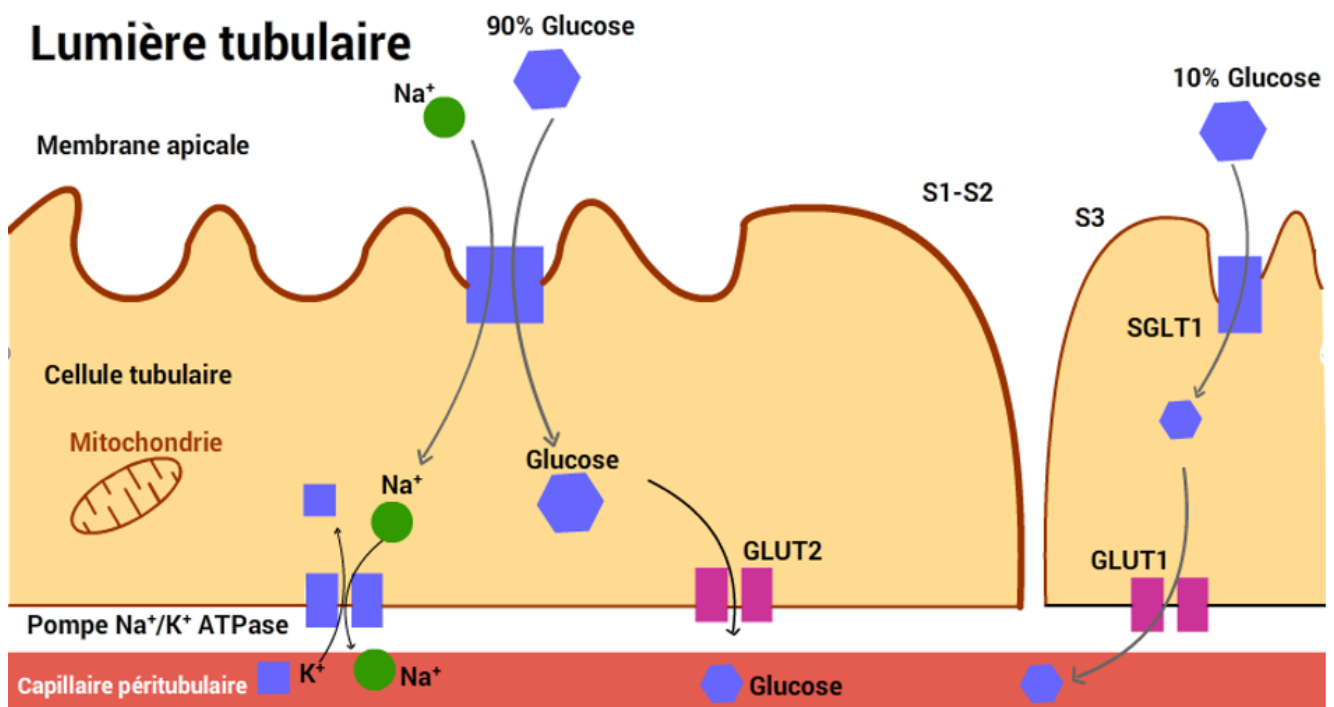
Compte tenu des différences observées entre la glycémie capillaire, veineuse ou sur sang total, seule la glycémie veineuse du laboratoire permet le diagnostic du diabète.

La glycosurie

La glycosurie consiste à rechercher afin de déterminer de manière semi -quantitative ou quantitative le glucose sur urines fraîches ou sur urines de 24 heures. Il est possible de dépister une glycosurie par des bandelettes réactives utilisant la glucose-oxydase.

Le dosage de la glycosurie est réalisé sans conservateur selon les mêmes techniques. Normalement il n'y a pas de glucose dans les urines, lors du dépassement du seuil de réabsorption tubulaire du glucose (TmG), ainsi lorsque la glycémie est supérieure à 1.8 g/L la glycosurie apparaît.

Sur les cellules du tubule contourné proximal se trouve le transporteur SGLT-1 et SGLT-2 qui fait rentrer une molécule de glucose et une molécule de sodium. Au pôle basolatéral des cellules tubulaires, c'est le GLUT-2 qui permet là encore la sortie du glucose de la cellule et son retour vers le compartiment vasculaire (foie).



Réabsorption rénale du glucose

Hyperglycémie provoquée par voie orale

Selon les recommandations de l'OMS, il convient de réaliser l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) en respectant les éléments suivants:

- Un jeûne de 12 h.
- Un régime normal glucidique pendant les 03 jours qui précèdent l'épreuve.
- Pas de changement de rythme (repos, sport).
- Arrêt de toute thérapeutique qui influence le métabolisme glucidique.

La charge administrée est de 75 grammes de glucose à jeun pour un adulte, ou une dose de 1.75 g/kg de poids corporel pour un enfant, les prélèvements sont faits à T, T_{2h}, afin de doser la glycémie pour les deux échantillons.

Les valeurs chez le sujet sain :

	Sujet saint	Sujet diabétique	Sujet hyper glycémique non diabétique	Sujet intolérant au glucose
Glycémie à jeun (T_{0h})	< 1.1 g/L soit 6.1 mmol/L	≥ 1.26 g/L	1.1 – 1.26 g/L soit 6.1 -7 mmol/L	< 1.1 g/L
Glycémie post prandiale (T_{2h})	< 1.4 g/L soit 7.8 mmol/L	≥ 2 g/L soit 11.1 mmol/L	< 1.4 g/l	1.4 -2 g/L

Chez la femme enceinte, l'HGPO est indiquée en présence d'un de ces facteurs :

- L'âge > 35 ans
- IMC > 25 Kg/ m²
- Présence d'antécédents familiaux de diabète
- Notion du gros bébé (Macrosomie)

Dans ce cas, l'HGPO est réalisée entre 24 -28 semaines d'aménorrhée en administrant une charge de 100 grammes de glucose, et en effectuant 3 prélèvements :

	T	T_{1h}	T_{2h}
Glycémie	< 0.92 g/L	< 1.80 g/L	< 1.53 g/L

Si une de ces trois valeurs est supérieure aux normes, le diagnostic de diabète gestationnel est posé. L'HGPO n'est pas indiquée si durant le premier trimestre la femme enceinte présente une glycémie à jeun supérieure à 0.92 g/L, car le diagnostic de diabète gestationnel est posé.

Le traitement consiste en un régime sans sucre avec insulinothérapie, les objectifs glycémiques sont : une glycémie à jeun < 0.95 g/L et une glycémie post prandiale < 1.20 g/L.

Les complications du diabète

Il existe deux types de complications du diabète :

- Complications aiguës (le coma).
- Complications chroniques (les micro et macro angiopathies).

Complications aiguës

Le coma diabétique est une urgence médicale, on y retrouve quatre entités bien distinctes : le coma acétocétosique, acido-lactique, hyperosmolaire et hypoglycémique.

Coma acétocétosique

Le coma acétocétosique est observé lors du diabète de type I.

Il s'agit du début de diabète, il est aussi appelé diabète inaugural. La cause principale de cette complication est la carence accrue en insuline.

Biologie

Biologiquement, il y a une hyperglycémie, glycosurie, cétonémie avec cétosurie, acidose (le pH sanguin étant bas inférieur à 7.30), les bicarbonates sont bas, une hyperkaliémie est observée.

Clinique

Cliniquement le sujet reste conscient, il peut avoir une asthénie, déshydratation responsable d'une polydipsie et une polyurie, hypotension, tachycardie, nausée, vomissement, trouble visuel, dyspnée avec une respiration ample et bruyante.

Coma acido-lactique

Il est dû à la Prise de glucophage, celui-ci empêche le recyclage des lactates.

Biologie

Biologiquement, une acidose sanguine et une augmentation du lactate sont observées.

Clinique

Les signes cliniques sont : douleur abdominale, nausées, vomissement et une tachycardie

Coma hyperosmolaire

Observé lors du diabète de type II, il est dû à une hyperglycémie avec polyurie osmotique observée lors de situation de DSH (vomissements, diarrhée, infections ...etc.) surtout chez les diabétiques âgés.

Biologie

Hyperglycémie > 6 g/L, hypernatrémie, absence de cétosurie et d'acidose.

Clinique

Déshydratation, sécheresse buccale, fatigue intense, hypotension.

Coma hypoglycémique

Causé par un repas insuffisant par exemple, exercice physique, erreur dans le dosage ou l'administration de l'insuline, surdosage des antidiabétiques, méconnaissance des symptômes.

Biologie

Glycémie < 0,6 g/L.

Clinique

Faim impérieuse, tremblement, sueurs, céphalée, palpitation.

Complications chroniques

Les complications chroniques sont liées aux effets délétères du glucose à l'état moléculaire non ionisé, on y retrouve :

La microangiopathie

Atteinte des petites artères, d'où l'appellation microangiopathie, qu'elle se situe au niveau de l'œil (rétinopathie), du rein (néphropathie) ou du nerf (neuropathie) constitue une complication caractéristique du diabète.

La macroangiopathie

Par opposition à la microangiopathie qui touche la microcirculation, on désigne sous le terme de macro angiopathie diabétique, l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 μm . Elle se manifeste par une athérosclérose, une atteinte cardiovasculaire, infarctus du myocarde, ischémie cornéenne.

Physiopathologie du diabète

Diabète de type I

Le diabète de type I est dû à une destruction auto-immune des cellules insulino-sécrétrices les cellules Bêta de Langerhans

du pancréas endocrine. L'hyperglycémie apparaît lorsqu'il ne reste plus que 10 à 20 % de ces cellules fonctionnelles. Le processus auto-immun responsable d'une « insulite » pancréatique se déroule sur de nombreuses années (5 à 10 ans voire plus) avant l'apparition du diabète.

La classification de l'American Diabetes Association (ADA) fait référence à deux sous-types :

Le diabète de type I auto-immun, le plus fréquent (il représente plus de 90% des cas), incluant le type I lent ou LADA qui est défini comme un diabète initialement non insulino-dépendant diagnostiqué chez des personnes âgées de 30 à 50 ans porteuses d'anticorps anti-GAD (anti-glutamate décarboxylase).

Le diabète de type I idiopathique, caractérisé par l'absence d'auto-anticorps, Il s'agit d'un cadre nosologique mal défini.

La génétique intervient de façon quasi-déterminante dans l'apparition et l'évolution du diabète de type I, Il s'agit d'une susceptibilité pluri génique avec au moins 10 gènes en cause, dont le premier qui est le principal, se situe sur le chromosome 6 au niveau des gènes du système HLA de classe II, lorsqu'il existe un antigène HLA DR3 ou DR4, le risque relatif atteint 20 à 40 % lorsque les deux antigènes DR3 et DR4 sont associés. Le deuxième gène étant celui de l'insuline.

Le rôle des virus dans la pathogénie du diabète de type I est de plus en plus présent (rubéole, virus coxsackie B4), par la sécrétion de cytokines, en particulier d'interféron γ , favorisant par différents mécanismes le développement de la réaction auto-immune au niveau pancréatique.

La destruction de la cellule Bêta est essentiellement due à une infiltration des îlots par des lymphocytes T, ce processus se déroule à bas bruit pendant plusieurs années.

Au cours de cette réaction sont produits des auto-anticorps

dirigés contre certains antigènes pancréatiques. Ces auto-anticorps n'ont pas en eux-même de rôle pathogène mais sont des marqueurs fiables du déroulement du processus auto-immun pathologique :

– Les Anti corps anti-îlots (Islet Cell Antibody : ICA) présents chez 75 à 90 % des diabétiques de type I au moment du diagnostic mais ont tendance à diminuer voir disparaître quelques mois après le début du traitement.

– Les anticorps anti-GAD (glutamate acide décarboxylase). La GAD est une enzyme présente dans les neurones et les îlots du pancréas, elle existe en 2 isoformes : GAD 65, GAD 67, seule la GAD 65 qui s'exprime au niveau pancréatique constitue la cible des auto anticorps.

– Les auto-anticorps anti-insuline, retrouvés surtout chez l'enfant.

– L'anticorps anti-IA2 (Insulinoma Associated Proteine) appartient à la famille des tyrosine phosphatases transmembranaires, c'est un anticorps dirigé contre une phosphatase membranaire des cellules Bêta.

Les Anti-IA2, Anti- GAD, Anti-insuline sont déterminés par une technique de radio marquage, ELISA, immunoprécipitation en milieu liquide.

Anticorps	Intérêt de dosage	Inconvénients
Anti-ilots	Son principal avantage est de détecter plusieurs types d'auto-anticorps longtemps présents avant l'apparition du diabète. La valeur prédictive augmente avec leur titre.	La détection par IFD sur coupe de pancréas humain est une technique lourde et non automatisable.

Anti- GAD	Bon marqueur de dépistage (prévalence : \approx 80% des diabétiques de type I), permet la différenciation entre le LADA, et le diabète de type 2.	Valeur prédictive d'évolution faible.
Anti-insuline	Généralement utilisés chez l'enfant de moins de 4 ans.	Prévalence inversement proportionnelle à l'âge du patient.
Anti-IA2	Marqueur d'évolution rapide vers le diabète.	Prévalence faible (\approx 50%).

Diabète de type II

Le diabète de type II est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique dont les éléments physiopathologiques comprennent :

Une résistance accrue des tissus périphériques (foie, muscles) à l'action de l'insuline et une sécrétion insuffisante d'insuline par les cellules β du pancréas.

Durant de nombreuses années, le patient présente un hyperinsulinisme conséquent à une résistance périphérique à l'insuline, toutefois insuffisante pour maintenir une glycémie normale, au cours de son évolution l'insulinémie diminue de manière progressive conduisant à une insulinopénie sévère nécessitant un traitement par l'insuline.

La non-freination de la lipolyse en raison de l'insulinopénie et de l'insulinorésistance des adipocytes est responsable d'une augmentation des acides gras libres, cette augmentation des acides gras libres augmente le « seuil *sensor* » de l'insulinosécrétion et aggrave la diminution de

l'insulinosécrétion. Elle augmente également l'utilisation du glucose stimulée par l'insuline.

Les symptômes liés à une hyperglycémie chronique sont : fatigue, polyurie, polydipsie, parfois polyphagie, vision trouble, ainsi qu'une susceptibilité accrue aux infections.

La fréquence de cette affection est en nette augmentation associée avec un rajeunissement de l'âge d'apparition, d'où un diagnostic tardif souvent réalisé lors du diagnostic d'une de ces complications.

Ces complications sont dues à l'hyperglycémie chronique, qui entraîne à long terme des atteintes micro et macro-vasculaires due l'effet délétère du glucose.

Le diabète de type II est étroitement lié au syndrome métabolique (syndrome X), qui se caractérise par une constellation d'anomalies physiologiques et biochimiques, asymptomatiques, qui peuvent coexister avec des facteurs génétiques et acquis.

Il désigne plutôt la présence d'un ensemble de signes physiologiques qui accroissent le risque de diabète de type 2, de maladies cardiaques et d'accident vasculaire cérébral (AVC).

La résistance à l'insuline, longtemps considérée comme le dénominateur commun, laisse progressivement l'obésité viscérale ou centrale occuper une place prépondérante.

Un groupe d'experts sous l'égide de l'IFD (Fédération Internationale du Diabète) s'est réuni afin de proposer une définition claire et précise de ce syndrome, reposant sur des données chiffrées, définissent les règles d'inclusion d'un patient dans le syndrome métabolique :

Obésité viscérale : IMC > 30 kg/m² ou tour de taille > 94 cm et 80 cm chez la femme pour des sujets d'origine européenne (ces

seuils varient avec l'origine ethnique).

Au moins deux autres des paramètres suivants :

- Triglycérides (TG) > 1,5 g/L.
- Cholestérol HDL (HDL-CT) < 0,4 g/L chez l'homme ou 0,5 g/L chez la femme.
- Tension artérielle > 130 /85 mm Hg ou la personne est déjà traitée d'une HTA.
- Glycémie à jeun > 1g/L ou la personne est déjà traitée d'un diabète de type II.

Principales causes du diabète

Les données cliniques sont essentielles pour poser le diagnostic étiologique du diabète à savoir l'âge, le poids, les antécédents familiaux de diabète, les maladies auto-immunes (surtout thyroïdienne), l'existence d'un diabète gestationnel, la prise de médicaments diabétoènes, et l'hypertension artérielle (HTA).

On peut schématiser les différents types de diabète en :

Diabète de type I.

Diabète de type II (le plus fréquent).

Diabète gestationnel : défini par une intolérance au glucose observée et diagnostiquée pour la première fois au cours d'une grossesse.

MODY = *Maturity Onset Diabetes of Young* : défaut de fonctionnement de la cellule β d'origine génétique (diabète monogénique). Ce diabète présente les caractéristiques suivantes :

Ce type de diabète est de survenue précoce, généralement avant 25 ans. Il est familial avec une transmission autosomale dominante et une pénétrance élevée de 90%. Il est non insulinodépendant les premières années, ensuite il le devient. L'existence d'une anomalie primaire dans l'insulinosécrétion.

Il en existe 06 sous types de diabète MODY :

Sous-type	Gène		fréquence	mutations
MODY -1	HNF-4 α / TCF 14	Facteur de transcription exprimé dans les cellules B pancréatiques	Rare 3 %	
MODY-2	Glucokinase (GCK)	Enzyme clé de l'insulinosécrétion	20 – 60 %	+ 40 mutations
MODY-3	HNF-1 α / TCF 1	Facteur de transcription exprimé dans les cellules B pancréatiques	25 – 60 %	+ 80 mutations
MODY-4	IPF 1	Facteur de transcription exprimé dans les cellules B pancréatiques	Rare 1%	
MODY-5	HNF-1 β	Facteur de transcription exprimé dans les cellules B pancréatiques	Fréquence semble élevée	
MODY-6	NeuroD /Béta 2	Facteur de transcription exprimé dans les cellules B pancréatiques	Très rare	

MODY-7	KLF 11	Facteur de transcription		
--------	--------	--------------------------	--	--

Diabète dû à une endocrinopathie telle que : acromégalie, syndrome de Cushing, phéochromocytome , hyperthyroïdie, hyperaldostéronisme.

Diabète dû à une atteinte du pancréas exocrine : pancréatite, mucoviscidose, hémochromatose.

Diabète dû à une infection.

Diabète iatrogène.

Diagnostic du diabète

Le diagnostic du diabète repose sur le dosage de la glycémie plusieurs fois pour confirmation, à savoir que le diabète ne peut être diagnostiqué que biologiquement.

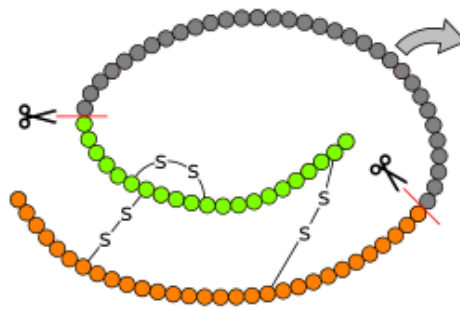
On peut parfois constater une perte de poids, une asthénie, mais le patient pourrait se sentir bien.

Les signes cardinaux observés au cours du diabète sont : polyurie, polydipsie, amaigrissement, polyphagie, ces signes n'existent que pour des glycémies supérieures à 3 g/L associées à une glycosurie importante responsable de polyurie osmotique, essentiellement chez le diabétique de type I.

L'insuline et la régulation de l'homéostasie glucidique

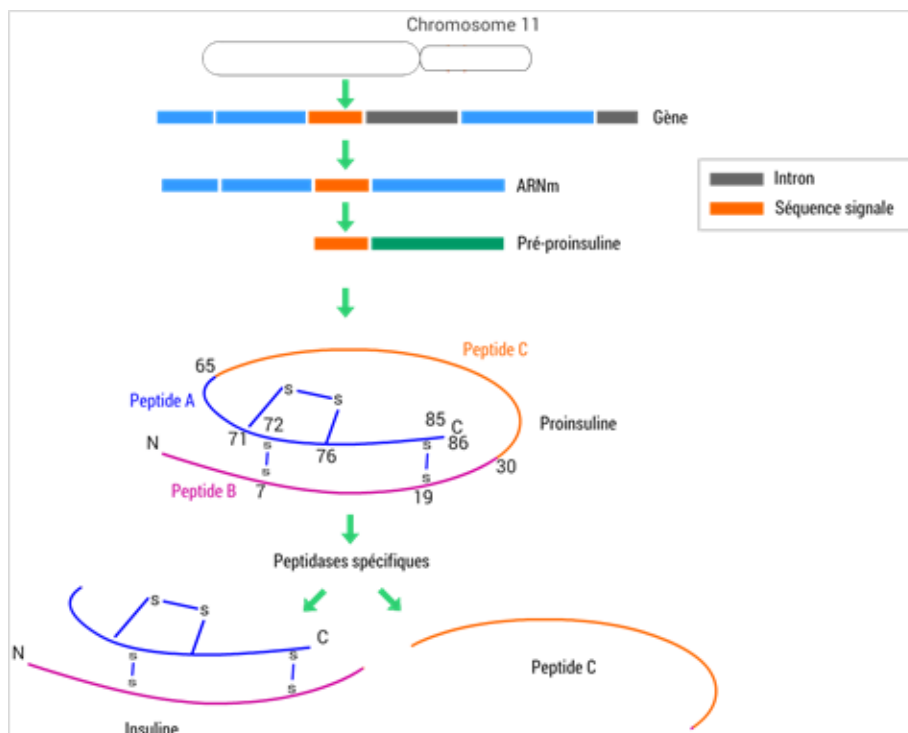
L'insuline est un peptide à 2 chaînes d'acides aminés : une chaîne A de 21 acides aminés et une chaîne B de 30 acides

aminés, les deux chaînes sont unies par deux ponts disulfures.



Structure de l'insuline

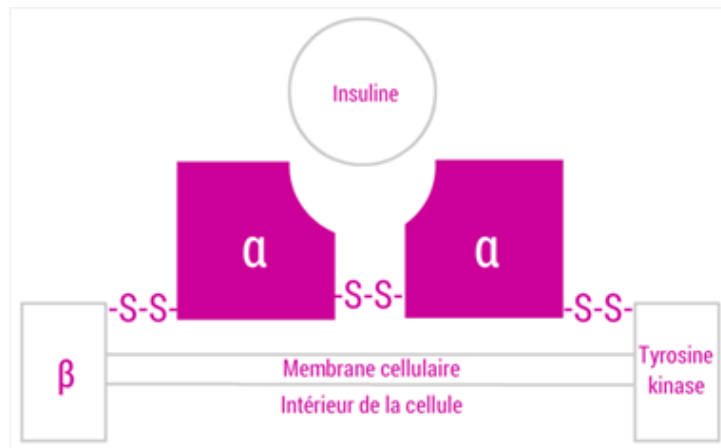
Cette hormone est sécrétée par le pancréas sous forme inactive : pré-pro-insuline puis, par clivage d'un certain nombre d'acides aminés apparait la pro-insuline qui libère en quantité équimolaire l'insuline et le peptide c (peptide de connexion). Le peptide c n'est pas doué d'activité biologique, son intérêt réside dans sa demi-vie de 20 min, au lieu de 5 min comme celle de l'insuline.



Synthèse de l'insuline

L'insuline intervient par le biais de son récepteur membranaire à activité tyrosine kinase, il s'agit d'un hétéro tétramère composé de 2 chaînes α , et de 2 chaînes β , le signal

va activer une série de kinases jusqu'à un facteur transcriptionnel situé dans le noyau.



Récepteur de l'insuline

Il existe une entité moléculaire qui joue un rôle primordial dans l'équilibre glycémique, c'est le transporteur du glucose, on compte deux familles de ce transporteur :

- SGLT = Sodium dépendant Glucose Transport, ils assurent le transport actif via les symports (Na^+ / glucose) aux niveaux intestinal et rénal.
- GLUT = glucose transporter, ce sont des perméases qui assurent le transport facilité du glucose, le plus important étant le GLUT 4 qui est insulino-dépendant, qu'on retrouve au niveau des tissus cibles (foie, tissu adipeux et musculaire).

Alors que les cellules α de Langerhans du pancréas synthétisent le glucagon dont les effets s'opposent à ceux de l'insuline, il y a une mobilisation parallèle des substrats énergétiques stockés dans le foie et dans le tissu adipeux provoquant une hyperglycémie par stimulation de la glycogénolyse, la néoglucogenèse hépatique et inhibition de glycogénèse.

Le rein permet de maintenir une homéostasie glycémique, ne laissant pas passer le glucose dans les urines.

Il existe plusieurs hormones hyperglycémiantes comme la GH (Growth Hormon), l'adrénaline, et les corticoïdes.

L'homéostasie glycémique et le Diabète

Le diabète est un problème de santé publique. Il est considéré comme une maladie endémique vu le nombre croissant de patients à travers le monde (environ 422 millions en 2014). Il représente aussi la première cause de cécité.

Le terme "diabète sucré" recouvre deux entités bien définies:

1. Le diabète de type I (5 -10 %) qui survient avant l'âge de 20 ans.
2. Le diabète de type II (90 -95 %) qui survient le plus souvent après l'âge de 45 ans, c'est ce diabète qui pose un réel problème vu sa croissance élevée parallèle au vieillissement, à la sédentarité et à l'obésité.

Les diabètes glucidiques sont définis comme des désordres métaboliques d'étiologies diverses caractérisés par la présence d'une hyperglycémie chronique. La carence en insuline par destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas caractérise les diabètes de type I, les diabètes de type 2 sont liés à des désordres du fonctionnement de l'insuline à une insulino-pénie.

Définition

Le diabète se définit comme une hyperglycémie chronique, soit une glycémie supérieure à 1.26 g/L (7 mmol/L) sur deux reprises à jeun, ou une glycémie supérieure à 2 g/L (11.1

mmol/L) à n'importe quelle heure de la journée.

Sur le plan glycémique, on peut définir un dégradé métabolique établi en fonction des valeurs glycémiques : le sujet sain, le sujet diabétique, le sujet hyperglycémique non diabétiques (IFG), et les sujets intolérants au glucose (IGT).

L'homéostasie glycémique et le diabète

Le glucose est en mouvement continu entre ces sites d'absorption à savoir la muqueuse intestinale et les sites de production endogène tels que le foie, et ceux de son utilisation énergétique à savoir les tissus périphériques, les muscles, le cerveau, etc.

La glycémie est essentiellement régulée par un ensemble d'hormones et d'organes (pancréas, foie, rein). Au niveau du pancréas cette régulation est faite principalement par une hormone hypoglycémisante, l'insuline synthétisée par les cellules β de Langerhans. Cette hormone agit au niveau du tissu hépatique en favorisant la glycogénogenèse et en inhibant la glycogénolyse et la néoglucogenèse, elle augmente la pénétration intracellulaire du glucose et son utilisation par les tissus insulino-sensibles (muscles et tissu adipeux), stimule la lipogenèse et inhibe la lipolyse.

Virus de l'immunodéficience

humaine VIH

Les virus de l'immunodéficience humaine (HIV) appartiennent à la famille des Rétrovirus.

Ces derniers sont caractérisés par leur matériel génétique qui est constitué de deux molécules d'acide ribonucléique (ARN) associées à deux molécules d'une enzyme: la reverse transcriptase (RT) ou transcriptase inverse, qui est une ADN polymérase ARN dépendante, permettant de synthétiser un acide désoxyribonucléique (ADN), double brin, complémentaire de l'ARN viral, dans la cellule infectée par le rétrovirus.

Cet ADN néoformé possède à chaque extrémité une même séquence répétitive de taille variable dite LTR (Long Terminal Repeat), il peut alors s'intégrer de manière stable dans l'ADN chromosomique de la cellule devenant un provirus.

Ce provirus se comporte comme un gène de la cellule et peut soit, rester silencieux en se contentant d'être transmis aux cellules filles à chaque mitose, soit s'exprimer et être transcrit en ARN messager (ARNm), traduit ensuite en protéines virales, pour donner naissance à des particules virales identiques au virus infectieux de départ.

Classification

Les rétrovirus constituent une grande famille de virus pouvant infecter pratiquement toutes les espèces animales.

Il existe trois sous familles ou catégories de rétrovirus classés selon des critères de pathogénie et de divergences génétiques : les Oncovirus, les lentivirus, et les Spumavirus (tableau n°1)

Les virus VIH appartiennent à la catégorie des Lentivirus.

Ces derniers n'ont pas de pouvoir transformant, sont lytiques,

sont responsables de la destruction cellulaire et de la mort de la cellule infectée (effet cytopathogène) et sont responsables d'infection à évolution lente.

Tableau n° 1 : Classification des rétrovirus

Sous-famille	Groupe	Exemple	Commentaire
Oncovirinae	Aviaires sarcome, leucémie	Rous Sarcoma Virus (RSV)	Sarcome du poulet oncogène src
		Avian myeloblastosis virus (AMV)	Oncogène myc
	Mammifères (type C)	Molonley murine Leukemia virus (Mo-MLV)	Lymphome à cellules T de la souris
		Feline Leukemia Virus (FeLV)	Lymphome à cellules T du chat et immunodéficience
	Virus de type B	Mouse Mammary Tumor virus (MMTV)	Carcinome mammaire de la souris
	Virus de type D	Mason-Pfizer Monkey virus (MPMV)	Syndrome d'immunodéficience du singe
	HTLV-BLV	Human T-cell Leukemia Virus (HTLV)	Leucémies et lymphomes à cellules T- Syndromes neurologiques
		Bovine Leukemia virus (BLV)	Lymphomes à cellules B du bœuf

Lentivirinae	Lentivirus	Visna/Maedi	Pneumopathie interstitielle et syndrome neurologique du mouton
		Equine Infectious Anemia virus (EIAV)	Anémie du cheval
		Caprine Arthritis Encephalitis Virus (CEAV)	Arthrite et encéphalite de la chèvre
		Feline Immunodeficiency Virus (FIV) Bovine Immunodeficiency Virus (BIV) Simian Immunodeficiency Virus (HIV1-HIV2)	Syndrome d'immunodéficience du : · chat · bœuf · singe
		Human Immunodeficiency Virus (HIV1-HIV2)	SIDA
Spumavirinae	« Foamy » virus	Plusieurs Isolats chez le singe et l'homme	Pathogénicité inconnue

STRUCTURE ET ORGANISATION GÉNOMIQUE

1. Structure :

Les VIH apparaissent en microscopie électronique dans leur forme type comme ayant une forme sphérique d'un diamètre d'environ 90 à 120nm (un nanomètre= un milliardième de mètre), sortant de la cellule par bourgeonnement à travers la membrane cytoplasmique.

Ils sont entourés par une enveloppe d'origine cellulaire dans laquelle sont ancrées les molécules de glycoprotéine d'enveloppe externe (gp120 pour le VIH1 et gp 125 pour le VIH2) et de glycoprotéine transmembranaire (gp 41 pour le VIH1 et gp 136 pour le VIH2).

L'enveloppe virale est tapissée intérieurement par des molécules protéiques qui jouent le rôle de facteur stabilisant de la particule virale mature et qui servirait d'échafaudage supportant les projections de surface, voir de « pont » entre nucléocapside et glycoprotéine de l'enveloppe. Il s'agit des protéines de la matrice et de la protéase virale.

La capsid virale apparaît électron- dense et de forme allongée, sous une forme de trapèze au centre de la particule virale. Elle est constituée par une protéine interne majeure (car la plus abondante), la p24 dont le poids moléculaire est de 24.000 pour le VIH1 et la p26 dont le poids moléculaire est de 26.000 pour le VIH2.

C'est à l'intérieur de la capsid que sont présentes les protéines de la nucléocapsid, les enzymes (reverse transcriptase et intégrase) et les deux molécules d'ARN (Fig1).

2. Organisation génomique :

Le génome du VIH1 comporte plus de 9200 nucléotides et une longueur de 9,6 kilobases.

Il est flanqué de chaque extrémité par des régions répétitives appelées LTR ou « Long Terminal Repeat », la majeure partie du génome correspond aux trois gènes caractéristiques des rétrovirus appelés gag, pol et env.

C'est à partir de ces trois gènes que sont synthétisés respectivement les protéines internes (p17, p24, p7), les enzymes virales (protéases, reverse transcriptase, intégrase) et les glycoprotéines d'enveloppe (gp120, gp41).

Seulement l'organisation génomique des VIH est extrêmement complexe. Outre ces trois gènes, communs à tous les rétrovirus, elle comprend sept autres gènes qui ont notamment des fonctions de régulation (Vif, vpr, tat, rev, vpu, nef et vpx).

L'expression différentielle de tous ces gènes constitue l'une des clés de la régulation du cycle viral et de la pathogénèse du VIH (Fig. 2).

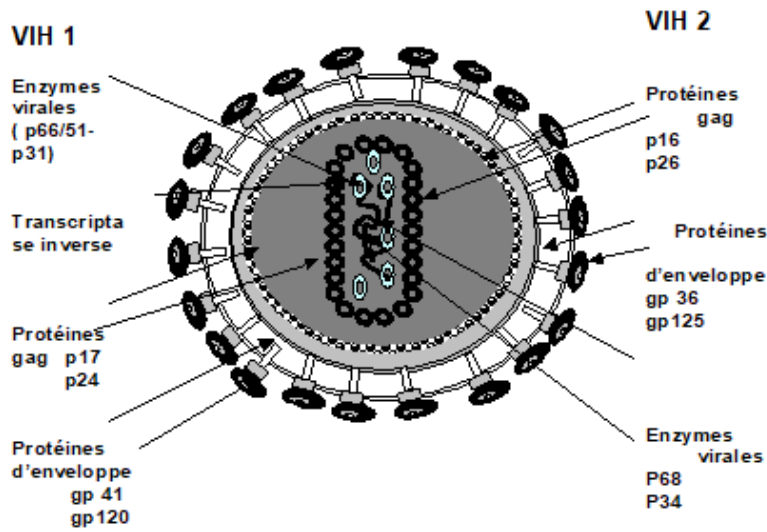


Fig. 1 : Structure des virus VIH 1 et VIH 2

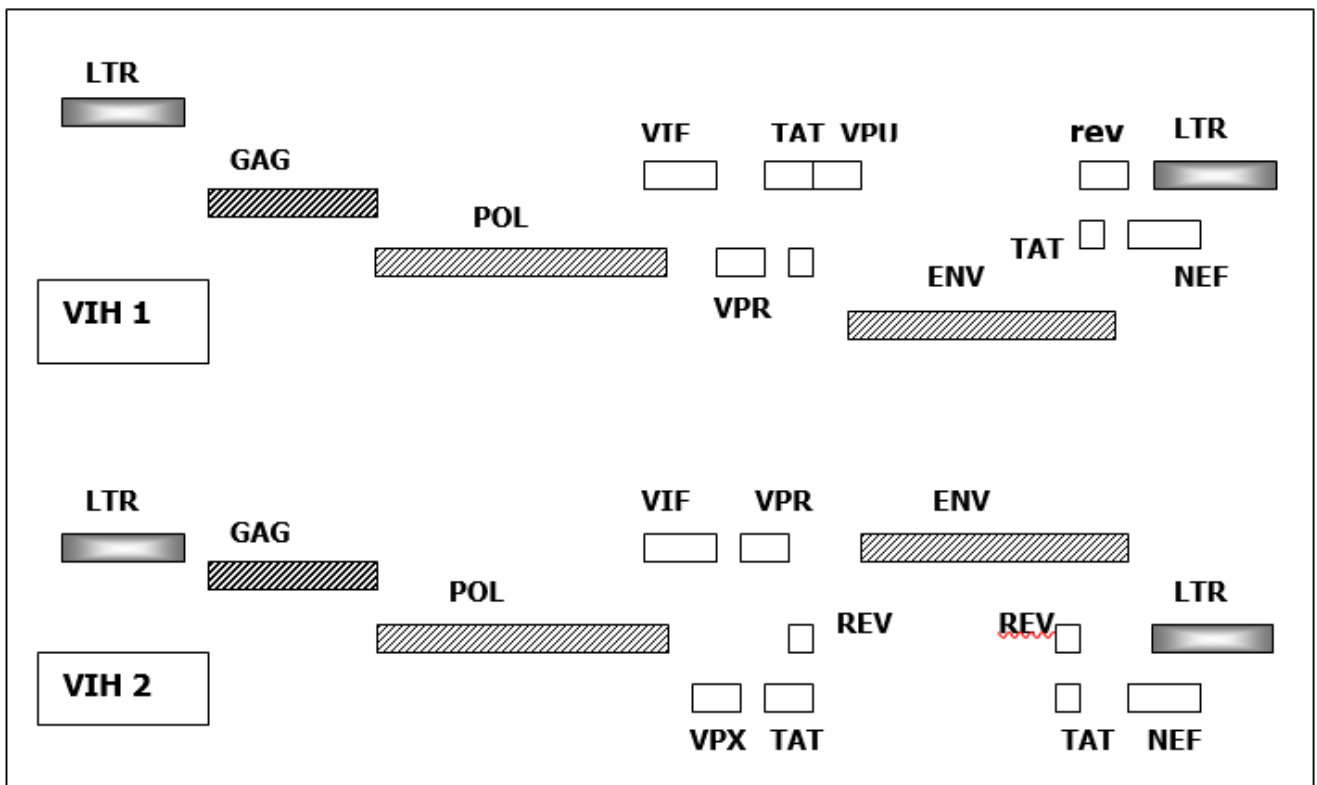


Fig. 2 : Organisation génomique des VIH 1 et VIH 2

Cycle répliatif

Le cycle de répliation des virus VIH comprend différentes étapes :

1. Fixation- présentation :

Cette étape est basée sur l'interaction du virus avec son récepteur cellulaire. Les structures de surface des VIH jouent un rôle primordial dans cette première étape.

Les deux glycoprotéines de l'enveloppe sont directement impliquées dans le mécanisme de fixation et de fusion.

L'entrée du virus à l'intérieur de la cellule est basée sur la reconnaissance entre la molécule CD4 (lymphocyte CD4) et la glycoprotéine externe gp120. Cette interaction aboutit à un changement conformationnel de la gp120 qui permet la reconnaissance d'autres domaines de cette même protéine par des protéines de surface appelées co-récepteurs. Il s'agit des molécules CCR5 au niveau des macrophages et des molécules CXCR4 au niveau des lymphocytes. La fusion de l'enveloppe virale et de la membrane cytoplasmique des cellules cibles se fait grâce à la glycoprotéine trans-membranaire gp41.

2. Intégration génomique :

Cette étape s'effectue uniquement par les enzymes virales, sans expression des gènes viraux ni intervention de mécanisme cellulaire. A partir de l'ARN viral simple brin, la transcriptase inverse va synthétiser un ADN double brin adapté à l'intégration dans l'ADN cellulaire. Cette intégration a lieu grâce à une enzyme, l'intégrase. L'ADN viral intégré est appelé provirus.

Le provirus peut rester latent sans donner des signes de sa présence pendant des mois voire des années.

3. Cycle productif :

L'infection virale latente persiste tant que la cellule infectée n'est pas soumise à une activation par des produits des gènes cellulaires exprimés dans les cellules activées.

L'expression virale se déroule suite à l'intervention de protéines régulatrices virales ou cellulaires, la transcription de l'ADN proviral est activée dans la cellule hôte. Grâce à l'action des enzymes cellulaires de type II, l'ADN proviral est transcrit en ARN génomique et en ARN messenger. L'intensité de cette transcription est contrôlée en partie par les protéines virales régulatrices.

Cette étape aboutit à la synthèse d'ARN qui serviront de génomes pour les nouvelles particules virales, des protéines de structure et des protéines enzymatiques qui serviront à former les nouvelles particules virales.

Les protéines sont synthétisées sous forme de protéines de fusion (polyprotéines) inactives qui sont ensuite clivées par des protéases d'origine virale pour la polyprotéine gag-pol et par des protéases d'origine cellulaire pour la polyprotéine env.

Cette dernière subit des phénomènes de glycosylation par des enzymes de la cellule infectée. L'assemblage s'effectue à proximité de la membrane cellulaire.

Les particules virales complètes sont libérées par bourgeonnement et vont alors à leur tour infecter d'autres cellules cibles accélérant ainsi la dissémination (Fig. 3).

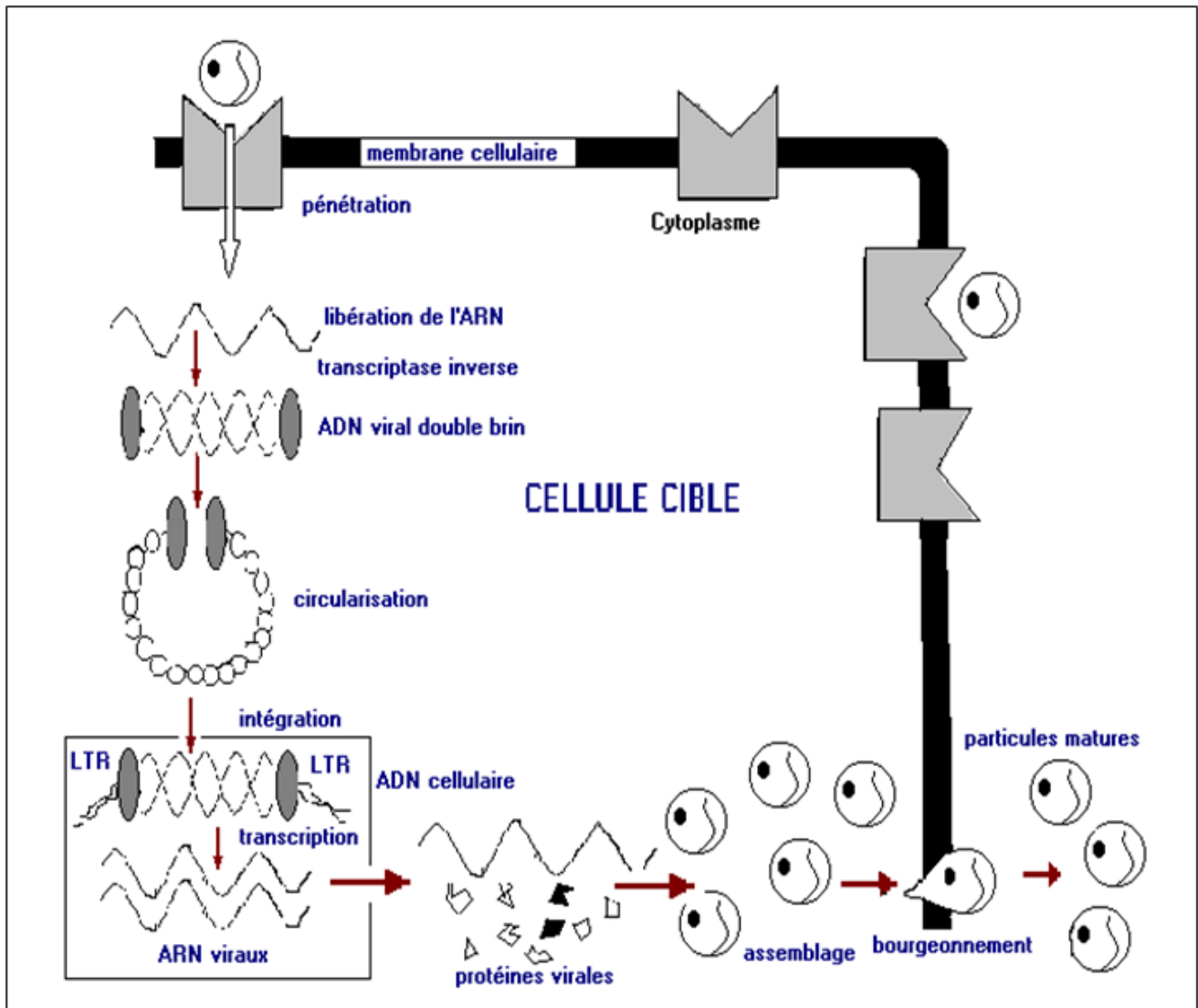


Fig. 3 : Cycle de réplication du VIH dans un lymphocyte CD4

Protéines et fonctions des gènes de structure et les gènes régulateurs (BARRE –SINOUSI,1993)

GENES VIRAUX	PROTEINES	FONCTIONS
--------------	-----------	-----------

GENES LES CLASSIQUES DES RETROVIRUS	GAG	P18 P25 P13	Protéine de la capside Protéine de nucléocapside Rôle dans l'encapsidation
	POL	P18 P68-P51 P34	Protéase virale Transcriptase inverse Endonucléase (intégrase)
	ENV	GP 120 GP 41	Tropisme cellulaire Fixation au récepteur CD4. Effet cytopathogène Fusion membranaire
GENES DE REGULATION DES HIV	Tat	P41	Régulation: positive
	Rev	P19	Régulation : positive (protéine gag , pol , env) Régulation: négative (protéines de régulation)
	Nef	P24	Régulation : négative (latence)
	Vpr	P15	Vitesse de réplication
	Vif	P23	Activation du pouvoir infectieux
	Vpu (HIV 1)	P16	?
	Vpx (HIV 2)	P16	?

1. Effet Cytopathogène :

La réplication d'une particule virale dans un lymphocyte CD 4 aboutit habituellement soit à la mort de cette cellule soit à un effet Cytopathogène. Ce dernier est caractérisé par l'apparition de syncytia consécutifs à la fusion de cellules en agrégats avec de multiples noyaux et un ballonnement de la membrane cellulaire (cellules multinuclées).

2. Cellules cibles :

Les cellules cibles du VIH sont caractérisées par la présence, à leur surface, du récepteur CD4, sur lequel viendra se fixer

le virus.

Les cellules cibles sont de deux types :

– Les lymphocytes CD 4 du sang périphérique

les virus sont généralement hautement réplicatifs dans les lymphocytes CD4 activés et induisent un effet cytopathogène. Ces cellules possèdent le co-récepteur CXCR4.

– Les cellules présentatrices d'Antigènes.

- Cellules de la lignée monocyttaire :
- Monocytes (sang circulant)
- Macrophages tissulaires
- Cellules microgliales du cerveau.
- Cellules dendritiques :
- Cellules folliculaires dendritiques (ganglions)
- Cellules de langherans (peau et muqueuse)

Ces cellules possèdent le co-récepteur CCR5.

1. Variabilité génétique:

Les rétrovirus, comme tous les virus à ARN, sont connus pour leur très grande variabilité génétique. Ce phénomène est attribué au fait que le génome est répliqué en l'absence d'enzymes de correction, lesquelles garantissent la fidélité de répllication des génomes à ADN.

Les ARN polymérase virales, ainsi que la RT sont des enzymes peu fidèles qui ne comportent pas de système de réparation en cas d'incorporation erronée d'un nucléotide.

La variabilité génétique des VIH est extrême et deux souches ne sont jamais semblables. Chez un même individu le virus est présent sous forme de « micro variants » ou « quasi-espèce », génétiquement reliés les uns aux autres mais différents.

Cette variabilité génétique a été remarquée dès la découverte des VIH.

En effet au niveau génomique, l'homologie entre les séquences nucléotidiques du VIH 1 et du VIH 2 est de moins de 50% (40% – 42%). La partie génomique la plus conservée est celle qui comporte les gènes gag et pol. Le niveau de divergence est élevé entre le VIH 1 et le VIH 2 notamment au niveau des antigènes de l'enveloppe. Chaque type de virus est lui-même représenté par des virus génétiquement éloignés.

Actuellement le virus VIH1 est subdivisé en trois groupes de virus : Les VIH 1 du groupe M (Majoritaire), les VIH 1 du groupe O (« Outlier ») et les VIH 1 du groupe N (Non M Non O ou new).

VIH1 du groupe M : Les virus de ce groupe sont les plus répandus dans le monde. A l'intérieur de ce groupe on a identifié 9 sous types (A, B, C, D, F, G, H, J et K) variant de 20% à 30% de l'un à l'autre, ainsi que 43 formes recombinantes (CRF : circulating recombinant form) à ce jour. ces formes recombinantes résultent d'échange de matériel génétique entre différents sous types.

Le sous type B est retrouvé en Europe, en Amérique du nord et en Australie, les sous types non B (A-C, D... etc.) sont retrouvés en Afrique et en Asie. Tous les sous types sont présents en Afrique centrale.

Le sous type B représente 56 % des souches en Algérie particulièrement au nord du pays. les sous types non B sont localisés essentiellement au sud. Plusieurs CRF ont été également retrouvés.

-VIH1 du groupe O (Outlier) : Ce groupe rassemble actuellement de nombreux isolats originaires du Cameroun et du Gabon. Ces sous types sont plus rares.

Le VIH1 du groupe O est résistant aux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTR).

VIH1 du groupe N (non-M, non-O) : Les isolats sont originaires

du Cameroun. Ils sont Hautement divergents et sont proche de la souche SIV CPZ (Simian Immunodeficiency Virus du chimpanzé).

VIH1 du groupe P (putative) : isolé en 2009 chez une patiente originaire du Cameroun

La variabilité des VIH a de nombreuses conséquences dont, la difficulté de développer un vaccin préventif et la sélection de mutants résistants aux antirétroviraux.

Variabilité génétique du VIH2 :

Le type VIH2 est essentiellement restreint à l'Afrique de l'ouest, il est moins prévalent que le VIH1.

Le VIH2 comprend 8 sous-types, les sous-types A et B seuls ayant une importance épidémiologique. il n'existe pas de différences clinique ni immunologique entre les patients infectés par le VIH2 de sous-type A ou de sous-type B.

Les VIH2 sont phylogénétiquement liés aux SIV infectant les singes mangabé de l'Afrique de l'ouest.

1. Modes de transmission:

Les modes de transmission de l'infection VIH sont connus.

Il s'agit de la transmission sexuelle, la transmission sanguine et la transmission de la mère à l'enfant.

1. Transmission sexuelle :

Les virus VIH sont présents dans les sécrétions vaginales et le sperme. Ils sont transmis lors de rapports homosexuels ou hétérosexuels. Ce mode de transmission est le plus répandu actuellement.

En effet, le risque de transmission dépend du type de relation sexuelle et aussi de la quantité du virus présent dans le sperme ou dans les sécrétions vaginales. Les autres maladies

sexuellement transmissibles augmentent le risque de contamination par le VIH (Syphilis, herpes virus...)

2. Transmission sanguine :

La transmission des virus VIH par le sang est effectuée lors d'une :

- Transfusion de sang ou de dérivés sanguins,
- Exposition percutanée à du sang infecté (personnel soignant) ,
- Utilisation de drogues par voie intraveineuse (toxicomanes).

La transmission par transfusion de sang ou de dérivés sanguins est devenue presque nulle dans les pays industrialisés suite au dépistage systématique lors des dons de sang, et aux améliorations techniques liées au dépistage.

3. Transmission mère- enfant :

La transmission du virus VIH de la mère à l'enfant a lieu surtout pendant l'accouchement. Elle peut également survenir en fin de grossesse et lors de l'allaitement

L'utilisation des anti-retroviraux pendant la grossesse a permis la réduction du risque de transmission mère- enfant.

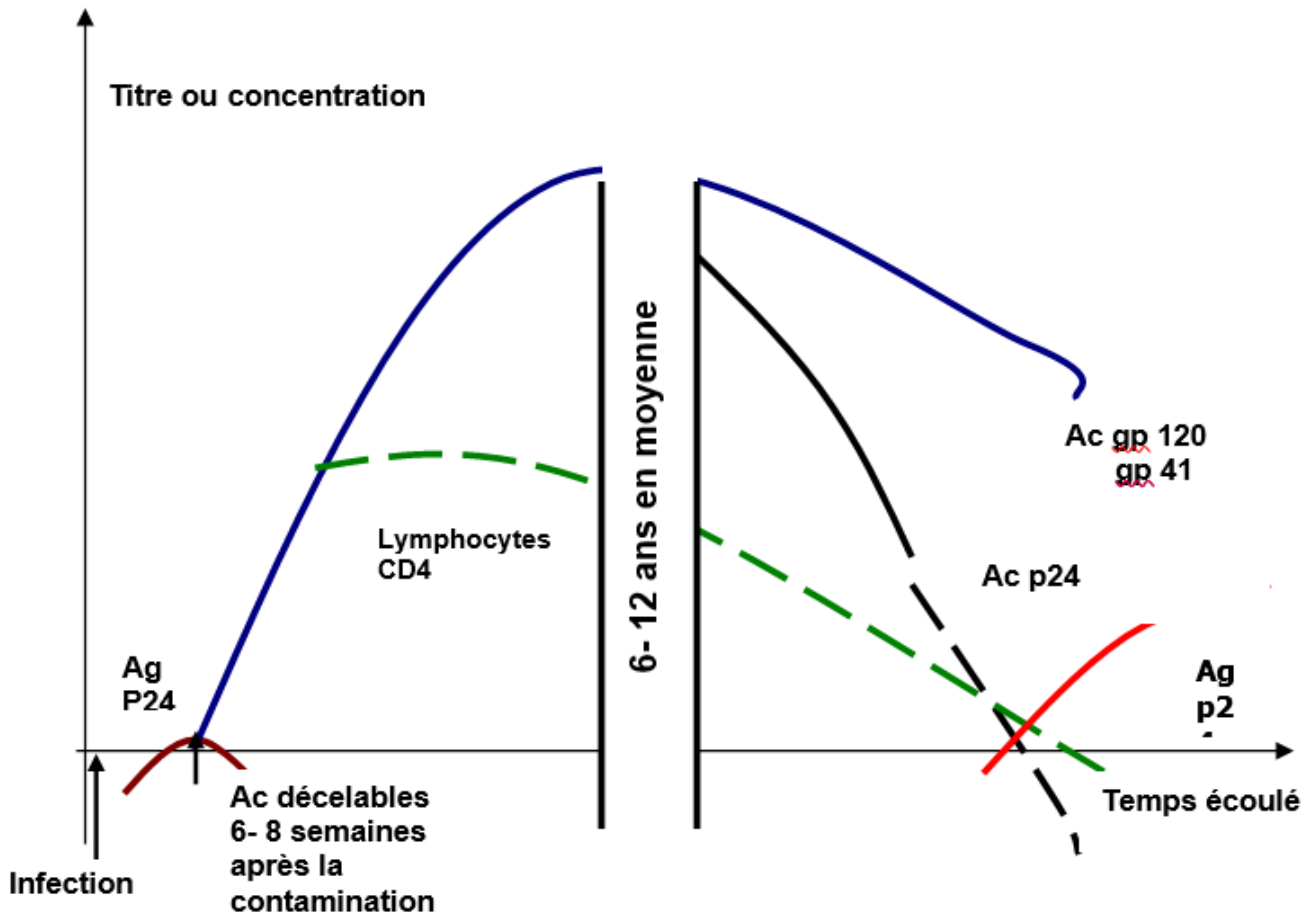
- Evolution des marqueurs virologiques

Une bonne connaissance de la cinétique des anticorps, de l'antigène P24 et de l'ARN plasmatique est indispensable à l'interprétation des tests VIH.

Le virus est détectable sous sa forme d'ARN dès le 10-12ème jour (8à17 jours) et sous sa forme de P24 dès le 12-14ème jour après le contage.

Les Ac spécifiques apparaissent dans les 3 à 9 semaines qui suivent l'entrée du virus dans l'organisme humain (moyenne de 4 à 6 semaines).

Cette cinétique peut varier en fonction de chaque patient et aussi de la souche infectant.



Diagnostic virologique

Le diagnostic virologique de l'infection VIH est avant tout un diagnostic sérologique (chez l'enfant de plus de 18 mois et chez l'adulte) basé sur la recherche d'anticorps(Ac) sériques spécifiques.

Ces anticorps peuvent être recherchés dans le cadre d'un dépistage de routine ou d'une confirmation du diagnostic. Le dépistage est volontaire, mais largement proposé et toujours prescrit par un médecin avec le consentement du patient. Il est obligatoire pour tout don du sang, de sperme, de tissu ou d'organe.

1. Tests de dépistage

1.1 Tests immuno-enzymatiques

Il existe de très nombreux tests disponibles pour la détection des Ac anti VIH.

Les tests immuno-enzymatiques de type ELISA sont les plus largement utilisés. Ils permettent la détection des anticorps dirigés contre le VIH1 du groupe M et du groupe O ainsi que les différents sous types du VIH2 (tests mixtes). Ces tests reposent essentiellement sur deux principes : « indirect » et « sandwich ». Ils sont également classés en générations suite aux améliorations antigéniques apportées depuis la commercialisation des premiers tests en 1985.

Les tests de troisième génération appelés également « test Elisa sandwich » sont des tests plus sensibles et plus spécifiques que les tests de 2ème génération.

Des tests combinés permettant la détection simultanée des anticorps anti VIH et de l'antigène p24 sont également utilisés (4ème génération).

Les tests de 3ème et 4ème génération raccourcissent considérablement la période pré-sérologique.

1.2 Tests simples / rapides

A côté des tests ELISA, des tests de réalisation simple sont disponibles.

Ces tests dits « rapides » font appel à une agglutination ou à une adsorption du complexe antigène-anticorps sur une membrane, suivie d'une coloration à l'œil nu.

1. a. Tests d'agglutination

Ce sont des tests basés sur l'agglutination passive de particules sensibilisées VIH1 et VIH2 (mixtes). Ces tests semi-rapides réalisables entre 30 minutes à 2 heures, en général assez économiques, offrent une bonne résistance aux

grands écarts de température ambiante.

Ils présentent une sensibilité comparable à celles des tests ELISA de deuxième et de troisième génération, mais ils manquent de spécificité et la lecture est subjective.

b. Tests rapides

Ce sont le plus souvent des tests dits par immunochromatographie, avec une filtration ou une migration du sérum sur une membrane ou un support recouverts d'antigènes VIH 1 et VIH 2 recombinants et/ou peptidiques.

Leur simplicité d'emploi leur assure une large diffusion. Ils ne nécessitent aucun équipement, ils sont rapides car le résultat est donné en moins de 30 minutes. Par contre ils ne sont pas adaptés aux grandes séries.

Ces tests ont été améliorés et sont actuellement doués d'une bonne sensibilité et spécificité, seulement ne détectant pas l'Ag P24 ils manquent de sensibilité pour la primo infection.

2. Test de confirmation

Le western blot est la méthode de référence. Il est pratiqué obligatoirement sur un second prélèvement (différent de celui utilisé pour le dépistage), de nombreux artefacts peuvent provenir du prélèvement ayant servi au dépistage (erreur d'enregistrement, erreur d'étiquetage contamination....).

Ce test met en évidence et, distingue les anticorps dirigés contre les différentes protéines du VIH1 ou du VIH 2 par une réaction immuno-enzymatique sous forme de bandes colorées.

Les critères d'interprétation sont proposés par divers organismes internationaux.

Selon l'OMS, un sérum est positif lorsqu'il a au moins deux Ac dirigés contre deux glycoprotéines d'enveloppe (gp160, gp120, gp41), associés à au moins un Ac dirigé contre une protéine

interne du virus (p55, p40, p24..) ou protéines enzymatiques (p66, p51, p31).Un résultat est négatif lorsqu'aucune bande n'est visualisée ou en la présence d'Ac anti p18 isolé.

Tableau n°2 : Critères d'interprétation du Western blot selon l'OMS :

Interprétation	Profil
Positif	2 ENV +/- GAG +/- POL
Indéterminé	1 ENV +/- GAG +/- POL
	GAG + POL
	POL
	GAG
négatif	aucune bande
	bandes non répertoriées

L'inconvénient majeur du western blot est la difficulté d'interprétation dans le cas de profil indéterminé. Les causes possibles présentant ce type de profil sont retrouvées dans trois situations :

Une séroconversion

Une infection par le VIH2

Une réactivité non spécifique (en présence de facteurs rhumatoïdes, parasitoses, hypergammaglobulinémie...)

3.Algorithme de diagnostic

Le diagnostic biologique des infections par le VIH est basé sur la combinaison de plusieurs tests entre eux, au moins deux tests de dépistage (recommandations de l'OMS).

Cette combinaison aboutit à établir un algorithme de diagnostic qui doit prendre en considération plusieurs critères afin d'obtenir la meilleure valeur prédictive au moindre coût.

4. Diagnostic chez le nouveau né et le nourrisson de moins de 18mois

Les enfants nés de mères VIH positives sont bien évidemment séropositifs à la naissance ce qui ne veut pas dire qu'ils sont infectés. Les Ac maternels transmis ne disparaissent qu'après 15 à 18 mois après la naissance ce qui rend le diagnostic sérologique très difficile pendant cette période. Le diagnostic direct est, dans ce cas, l'approche la plus pertinente.

L'amplification génique (PCR) : elle peut être effectuée à partir des lymphocytes (qui contiennent l'ADN proviral) ou du plasma (qui contient l'ARN viral). la PCR permet de déceler dans la majorité des cas, l'infection dans le premier trimestre de la vie et souvent dès la naissance.

On peut également rechercher l'Ag viral par ELISA.

La confirmation de l'infection par le VIH est assurée par la détection des Ac anti VIH après l'âge de 18 mois.

Diagnostic d'une primo-infection

L'ARN viral plasmatique est le marqueur le plus précoce, il apparait entre les 10ème-12ème jours après le contage. Il est recherché par des techniques de biologie moléculaire (PCR)

, une recherche de l'Ag P24 est également possible à partir du 12^{ème} jour après la contamination..Elle se fait par des tests ELISA.

Prévention de l'infection VIH

- Sexuelle : fidélité du couple, port du préservatif
- sanguine: transfusion sanguine : contrôle du sang, de ses dérivés et des organes (greffe)
- milieu de soins : respect des recommandations

internationales

- Port de gants, port de lunettes protectrices
- interdiction de pippeter
- utilisation de containers adéquats et étanches pour les déchets solides (aiguilles, bistouris) et pour le sang
- stérilisation du matériel réutilisable (hémodialyse, chirurgien dentiste, matériel d'investigation...etc.)
- mère-enfant
- dépistage chez la femme avant la grossesse
- dépistage chez la femme enceinte
- traitement antirétroviral préventif de la mère selon un protocole bien déterminé
- traitement antiretroviral préventif du nouveau né selon un protocole bien déterminé
- interdiction d'allaiter

Les infections suppuratives ostéoarticulaires

Les infections ostéo-articulaires sont des infections qui touchent le tissu osseux, elles apparaissent suite à une dissémination hémotogène consécutive à une bactériémie liée à une infection ORL, cutanée, urogénitale, digestive, ou une toxicomanie; une inoculation directe des bactéries dans l'os ou l'articulation suite à un traumatisme (infection intra articulaire, plaie, fracture ouverte,...) ou un acte chirurgicale (mise en place d'une prothèse,...); une extension d'un foyer d'infection contiguë.

Ces infections recouvrent différentes situations « aiguës » (< 1mois d'évolution) ou « chroniques » (> 1 mois d'évolution).

Souvent ce sont des infections qui passent à la chronicité, même sous traitement antibiotiques diffusent mal et n'arrivent qu'à de très faibles concentrations au niveau de l'os.

Facteurs favorisants

1- Facteurs liés au sujet :

- âge : fréquence élevée : jeune enfant /sujet âgé
- Fumeurs
- Patient en surpoids
- Multi opéré
- Porteur de foyers infectieux
- terrain : drépanocytose, diabète, PR,...
- traumatismes
- corps étrangers : prothèse, fixateur,...

2- Facteurs liés à la bactéries : Facteurs de virulence et d'invasion

- Capsule
- Adhésines
- Formation de biofilms
- Enzymes, Toxines

Etiologies

1- Souvent d'origine bactérienne avec :

- 1^{ère} position : *Staphylococcus aureus* ++
- On retrouve également *Streptococcus* du groupe A, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas*, Entérobactéries, *Neisseria meningitidis*, *Neisseria gonorrhoeae* (plus rarement), *Haemophilus influenzae*.
- Aussi : *Mycobacterium tuberculosis*, anaérobies Mycobactéries atypiques, *Brucella spp*, *Pasteurella spp*, *Treponema pallidum*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi*

2- D'origine virale : HIV , Virus des hépatites , Rubivirus, Parvovirus.

3- D'origine fongique (mais plus rare) : *Candida*, *Cryptococcus*

Tableau 1: Principaux agents pathogènes selon l'âge, le terrain ou la porte d'entrée

Nouveau né	<i>S. aureus</i> , <i>S. agalactiae</i> , Entérobactéries
Enfant	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i>
Diabète, artérite	<i>S. aureus</i> , BGN (<i>Ps. aeruginosa</i>), anaérobies
Toxicomanie IV	<i>S. aureus</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> , autres BGN
Drépanocytose	<i>Salmonella spp</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>
Contact avec animal, produits laitiers crus	<i>Brucella spp</i> , <i>Pasteurella multocida</i>
Post-opératoire précoce	<i>S. aureus</i> , Streptocoques, BGN (<i>Ps. aeruginosa</i>)
Post-opératoire tardif (plus de 3mois)	SCN, <i>S. aureus</i> , Streptocoques, BGN
Porte d'entrée gynécologique ou urinaire	BGN dont <i>Ps. aeruginosa</i>
Infiltration articulaire	<i>S. aureus</i> , Streptocoques, BGN
Cathéter veineux	<i>S. aureus</i> , SCN, BGN

Tableau 2: Principaux agents pathogènes selon la localisation de l'infection

Arthrite aigue hématogène	<i>S. aureus</i> , <i>N. gonorrhoeae</i> (adulte – 30 ans), <i>Streptococcus spp</i> , Entérobactéries (+ 60ans) <i>P. multocida</i> , <i>Capnocytophaga</i> (morsures) <i>Borrelia</i> (maladie de Lyme)
Ostéomyélite aigue	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> (enf – 5ans)
Spondylodiscite aigue	
Infection sur prothèse	<i>S. aureus</i> , SCN, anaérobies (<i>Propionibacterium spp</i>) <i>Ps. aeruginosa</i> et autres BGN
Ostéite et ostéo-arthrite post-traumatique	<i>S. aureus</i> méti-R, Entérobactéries, <i>Ps. aeruginosa</i>
Pied diabétique	<i>S. aureus</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>Ps. aeruginosa</i> <i>Bacteroides spp</i> (et autres anaérobies) SCN, Entérocoques
Spondylodiscite, infection chronique	Toujours penser à la tuberculose

Aspects cliniques

Arthrite : infection de l'articulation, elle est dite « septique » lorsqu'elle est d'origine infectieuse (bactérienne, virale).

- Ostéomyélite : infection touchant l'os et la moelle osseuse suite à une dissémination hémotogène (touche souvent les os longs).
- Ostéite : infection isolée de l'os, rencontrée souvent en post-opératoire.
- Ostéo-arthrite : infection de l'os + articulations.
- Spondylodiscite : inflammation simultanée d'un disque intervertébral et des vertèbres adjacentes, elle est d'origine infectieuse le plus souvent.
- Infections sur prothèse

Diagnostic bactériologique

1- Ponction articulaire :

- *Prélèvement*: Avec une aiguille d'assez gros calibre, après désinfection cutanée avec un ATS et sous anesthésie locale, le prélèvement se fera par ponction avec une seringue rincée préalablement par une solution stérile d'anticoagulant. Elle permet en outre d'évacuer le pus.

Le liquide articulaire est recueilli dans 3 tubes :

- 1 = étude cytologique _____ Tube hépariné
- 2 = étude biochimique _____ dosage du glucose
- 3 = étude Bactériologique _____ Tube sec
- *ECB du liquide articulaire*

Le prélèvement doit être adressé rapidement au laboratoire à t° ambiante, accompagné d'une fiche de renseignements. On effectue alors :

- Examen direct à l'état frais sur cellule de Malassez :
- Numération et typage des leucocytes
- Présence ou non de bactéries
- Présence ou non de microcristaux
- Frottis réalisé sur le culot de centrifugation: coloré au Gram.
- Frottis coloré à la coloration de Ziehl Neelsen: arthrites tuberculeuses.
- Mise en culture : ensemencement : GSC, GSC + PVS , Columbia + sang + enrichissement + culture sur LJ.

Autres prélèvements

- Prélèvements per opératoires : capsule synoviale, tissus nécrosés, os. Transportés dans des flacons stériles, fermés.
- Fistule : on introduit d'un cathéter semi rigide monté sur une seringue, on l'enfonce dans la fistule le plus profondément possible.
- Drain et liquide de drainage
- Hémoculture : (voir le cour)
- Prélèvements au niveau des portes d'entrée Cutané, génital, pharyngé, ORL (otite, sinusite) LCR, urinaire, pour lesquels un ECB est réalisé.

3- Recherche d'Ag solubles :

Réalisée sur LA, sérum, urine.

4- Sérologie :

- ASLO : Ac antistreptolysine 0
- Ac antibrucéliens
- Ac antiborrelieus
- La recherche d'Ac anti C. burnetii

Traitement

Le traitement de ces infections requiert de façon quasi systématique l'association d'un traitement ATB à un traitement chirurgical concomitant.