



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
+052101+ | +015115+ Λ +000X0+  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2021

Thèse N° 002/21

# ÉTUDE DE L'HÉMOGLOBINE A1C DANS UNE POPULATION MAROCAINE NON DIABÉTIQUE ( à propos de 204 cas )

THESE

PRESENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22/01/2021

PAR

Mlle. SARA Hassane

Née le 25 Octobre 1994 à Rissani

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Hémoglobine glyquée - Glycémie à jeun - Valeurs usuelles - Diabète

JURY

M. EL KARTOUTI ABDESLAM ..... PRÉSIDENT  
Professeur de pharmacie clinique

Mme. EL BOUKHRISSI FATIMA ..... RAPPORTEUR  
Professeur Agrégée de Biochimie

M. ER-RAMI MOHAMMED..... } JUGES  
Professeur de Parasitologie

M. SBITI MOHAMMED..... }  
Professeur Agrégé de Microbiologie

# PLAN

|  |    |
|--|----|
| <b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....  | 5  |
| <b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....  | 7  |
| <b>LISTE DE FIGURES</b> .....  | 8  |
| <b>INTRODUCTION :</b> .....  | 10 |
| Rappels physiologiques :.....  | 13 |
| 1. L'hémoglobine .....   | 14 |
| 1.1. Définition .....  | 14 |
| 1.2. Les différents types d'hémoglobine.....                                 | 15 |
| 2. L'hémoglobine A1c.....  | 17 |
| 2.1. Définition .....  | 17 |
| 2.2. Formation de l'HbA1c .....  | 18 |
| 2.3. Dosage de l'HbA1c .....   | 20 |
| 2.3.1. Phase pré-analytique .....  | 20 |
| 2.3.2. Méthodes de dosage .....  | 20 |
| 2.3.3. Variations physiopathologiques.....                                   | 23 |
| 2.4. Standardisation des dosages de l'HbA1c et expression des résultats .... | 24 |
| 3. L'HbA1c et diagnostic du diabète.....                                     | 25 |
| 3.1. Le diabète :.....   | 25 |
| 3.1.1. Définition.....   | 25 |
| 3.1.2. Type de diabète.....  | 26 |
| 3.1.3. Conséquences habituelles du diabète : .....                           | 29 |
| 3.2. Intérêt clinique de l'HbA1c dans le diabète.....                        | 37 |
| <b>MATÉRIEL ET MÉTHODES :</b> .....  | 39 |
| 1. Population d'étude .....  | 40 |
| o Type, lieu et période d'étude .....  | 40 |
| o Critères d'inclusion .....   | 40 |
| o Critères de non inclusion .....  | 41 |

|  |    |
|--|----|
| 2. Méthodologie d'étude.....                   | 41 |
| o Interrogatoire : .....                       | 41 |
| o Paramètres sociodémographiques : .....       | 41 |
| o Paramètres cliniques : .....                 | 41 |
| o Paramètres biochimiques : .....              | 42 |
| a. Prélèvements sanguins.....                  | 42 |
| b. Dosage du glucose plasmatique : .....       | 42 |
| c. Dosage de l'HbA1c : .....                   | 43 |
| d. Autres paramètres biochimiques : .....      | 45 |
| 3. Analyse et traitement des données .....     | 45 |
| 4. Considérations éthiques .....               | 45 |
| <b>RÉSULTATS</b> : .....                       | 47 |
| A. Description de la population étudiée.....   | 48 |
| • Paramètres socio-démographiques.....         | 48 |
| 1. Le sexe : .....                             | 48 |
| 2. L'âge : .....                               | 49 |
| 3. Le milieu de vie : .....                    | 50 |
| 4. Niveau d'étude : .....                      | 51 |
| • Paramètres cliniques.....                    | 51 |
| 1. Les antécédents médicaux : .....            | 51 |
| a. Tabagisme : .....                           | 51 |
| b. HTA : .....                                 | 52 |
| c. Dyslipidémie : .....                        | 53 |
| d. Hérité diabétique : .....                   | 53 |
| 2. Les paramètres de l'examen clinique : ..... | 54 |
| a. La taille : .....                           | 54 |
| b. Le poids : .....                            | 54 |

|   |     |
|---|-----|
| c. L'IMC : .....  | 54  |
| • Paramètres biologiques .....  | 55  |
| 1. HbA1c : .....  | 55  |
| 2. GAJ : .....  | 56  |
| B. Étude de la glycémie à jeun.....   | 58  |
| 1. Variation de la glycémie à jeun selon l'âge.....                                   | 58  |
| 2. Variation de la glycémie à jeun selon le sexe .....                                | 59  |
| 3. Variation de la glycémie à jeun selon les antécédents cliniques :.....             | 60  |
| 4. Variation de la glycémie à jeun selon les paramètres<br>sociodémographiques :..... | 61  |
| 5. Valeurs usuelles de la glycémie à jeun .....                                       | 64  |
| 6. Évolution de la glycémie à jeun selon l'âge et le sexe.....                        | 64  |
| C. Étude de l'hémoglobine A1c .....   | 65  |
| 1. Variation de l'HbA1c selon l'âge .....   | 65  |
| 2. Variation de l'HbA1c selon le sexe.....  | 66  |
| 3. Variation de l'HbA1c selon les antécédents cliniques .....                         | 67  |
| 4. Variation de l'HbA1c selon les paramètres socio-démographiques :.....              | 68  |
| 5. Les valeurs usuelles de l'HbA1c.....   | 71  |
| 6. Evolution de l'HbA1c selon l'âge et le sexe .....                                  | 71  |
| D. Corrélation de l'HbA1c avec la glycémie.....                                       | 72  |
| <b>DISCUSSION :</b> .....   | 75  |
| <b>CONCLUSION :</b> .....   | 85  |
| <b>RESUME :</b> .....   | 87  |
| <b>ANNEXES :</b> .....  | 96  |
| <b>BIBLIOGRAPHIE:</b> .....   | 101 |

## LISTE DES ABREVIATIONS

|              |   |
|--------------|---|
| <b>ACD</b>   | : Anticoagulant Citrate Dextran                                   |
| <b>ADA</b>   | : American Diabetes Association                                   |
| <b>AGE</b>   | : Advanced Glycation End Products                                 |
| <b>ALAT</b>  | : Alanine Aminotransférase  |
| <b>ASAT</b>  | : Aspartate Aminotransférase                                      |
| <b>ATCS</b>  | : Antécédents   |
| <b>BMI</b>   | : The body mass index   |
| <b>CHU</b>   | : Centre Hospitalier Universitaire                                |
| <b>CLBP</b>  | : Chromatographie Liquide Basse Pression                          |
| <b>CLHP</b>  | : Chromatographie Liquide Haute Performance                       |
| <b>CML</b>   | : Nε-(carboxyméthyl)lysine ou plus simplement carboxyméthyllisine |
| <b>CO2</b>   | : Dioxyde de carbone  |
| <b>CRP</b>   | : Protéine C-réactive   |
| <b>DCCT</b>  | : Diabetes Control and Complication Trial                         |
| <b>DFG</b>   | : Débit de Filtration Glomérulaire                                |
| <b>DNID</b>  | : Diabète non insulino dépendant                                  |
| <b>DG</b>    | : Diabète Gestationnel  |
| <b>DT2</b>   | : Diabète type 2  |
| <b>EDTA</b>  | : Ethylène Diamine Tétra Acétate                                  |
| <b>EPO</b>   | : Érythropoïétine   |
| <b>ERO</b>   | : Espèce Réactive de l'oxygène                                    |
| <b>F</b>     | : Femme   |
| <b>GAJ</b>   | : Glycémie à jeun   |
| <b>GGT</b>   | : Gamma Glutamyl Transférase                                      |
| <b>H</b>     | : Homme   |
| <b>H2O</b>   | : Monoxyde de dihydrogène   |
| <b>H2O2</b>  | : Peroxyde de dihydrogène   |
| <b>HB</b>    | : Hémoglobine   |
| <b>HBA1C</b> | : Hémoglobine glyquée   |
| <b>HbF</b>   | : Hémoglobine Foetal  |
| <b>HDL</b>   | : High Density Lipoprotein  |
| <b>HIF-1</b> | : Hypoxia-inducible factor-1                                      |

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>HMMI</b>       | : Hôpital Militaire My Ismail                                |
| <b>HTA</b>        | : Hypertension Arterielle                                    |
| <b>IDF</b>        | : International Diabetes Federation                          |
| <b>IFCC</b>       | : International Federation of Clinical Chemistry             |
| <b>IMC</b>        | : Indice de la masse corporelle                              |
| <b>g/l</b>        | : Gramme/litre   |
| <b>Kg</b>         | : Kilogramme   |
| <b>LDL</b>        | : Low Density Lipoprotein                                    |
| <b>M</b>          | : Mètre  |
| <b>mg /l</b>      | : Milligramme/litre  |
| <b>min</b>        | : Minute   |
| <b>mmol/mol</b>   | : Millimole/mole   |
| <b>NFS</b>        | : Numération Formule Sanguine                                |
| <b>NHANES III</b> | : The Third National Health and Nutrition Examination Survey |
| <b>NGSP</b>       | : National Glycohemoglobin Standardization Program           |
| <b>Nm</b>         | : Nanomètre  |
| <b>NO</b>         | : Monoxyde d'azote   |
| <b>OMS</b>        | : Organisation Mondiale de la santé                          |
| <b>P</b>          | : Poids  |
| <b>PAL</b>        | : Phosphatases Alcalines                                     |
| <b>Ph</b>         | : Potentiel Hydrogène  |
| <b>RAGE</b>       | : Receptor for Advanced Glycation End products               |
| <b>UI/L</b>       | : Unité internationale/ litre                                |
| <b>UKPDS</b>      | : United Kingdom Prospective Diabetes Study                  |
| <b>T</b>          | : Taille   |
| <b>TGF-beta</b>   | : Transforming Growth Factor-beta                            |
| <b>VEGF</b>       | : Vascular Endothelial Growth Factor                         |
| <b>VN</b>         | : Valeur Normale   |

## LISTE DES TABLEAUX

|   |    |
|---|----|
| Tableau 1: Répartition des différentes fractions de l'hémoglobine chez un sujet non diabétique (7). ..... | 16 |
| Tableau 2: Résumé des résultats de notre étude. ....  | 73 |



## LISTE DE FIGURES

|  |    |
|--|----|
| Figure 1: Représentation schématique d'une hémoglobine (5).....                  | 14 |
| Figure 2: Structure 3D de l'hémoglobine glyquée (10).....                        | 17 |
| Figure 3: La formation de l'hémoglobine glyquée A1c (11).....                    | 18 |
| Figure 4: Représentation schématique d'une HbA1c (12).....                       | 19 |
| Figure 5: Représentation schématique des HbA glyquées (12).....                  | 20 |
| Figure 6: Schéma général de fonctionnement d'une HPLC (16). ....                 | 21 |
| Figure 7: Effet de l'insuline sur le glucose sanguin (24).....                   | 25 |
| Figure 8: Représentation schématique du mécanisme du diabète type 1 (24). ....   | 27 |
| Figure 9: Représentation schématique de mécanisme de diabète type 2 (24).....    | 28 |
| Figure 10: Le rôle de la glycation dans les complications macrovasculaires. .... | 31 |
| Figure 11: Les effets des AGE lors de la rétinopathie diabétique. ....           | 34 |
| Figure 12: Le rôle de la glycation dans la néphropathie diabétique. ....         | 35 |
| Figure 13: Répartition des patients selon le sexe.....                           | 48 |
| Figure 14: Répartition des patients selon les tranches d'âge. ....               | 49 |
| Figure 15: Répartition des patients selon le milieu de vie.....                  | 50 |
| Figure 16: Répartition des patients selon le niveau d'étude.....                 | 51 |
| Figure 17: Répartition des patients selon la notion du tabagisme.....            | 52 |
| Figure 18: Répartition des patients selon l'hypertension artérielle. ....        | 52 |
| Figure 19: Répartition des patients selon la dyslipidémie.....                   | 53 |
| Figure 20: Répartition des patients selon l'hérédité diabétique.....             | 54 |
| Figure 21: Répartition des patients selon l'IMC.....                             | 55 |
| Figure 22: Distribution des valeurs de l'HbA1c.....                              | 56 |
| Figure 23: Distribution des valeurs de la glycémie à jeun.....                   | 57 |

|  |    |
|--|----|
| Figure 24: Variation de la glycémie à jeun selon l'âge.....  | 58 |
| Figure 25: Répartition de la glycémie à jeun des sujets selon le sexe.....   | 59 |
| Figure 26: Répartition des valeurs de la glycémie à jeun selon la présence ou non des antécédents cliniques.....                             | 60 |
| Figure 27: Répartition des valeurs de la glycémie à jeun selon le milieu de vie des sujets.....  | 61 |
| Figure 28: Répartition des valeurs de la glycémie à jeun des sujets selon leur niveau d'étude.....   | 62 |
| Figure 29: Répartition des valeurs de la glycémie à jeun selon l'IMC des sujets (Kg/m <sup>2</sup> ).<br>.....                               | 63 |
| Figure 30: Évolution de la glycémie à jeun (g/l) selon l'âge et le sexe.....   | 64 |
| Figure 31: Variation de l'HbA1c selon l'âge des patients.....  | 65 |
| Figure 32: Variation de l'HbA1c selon le sexe des sujets.....  | 66 |
| Figure 33: Répartition des valeurs de l'HbA1c selon la présence ou non des antécédents cliniques.....  | 67 |
| Figure 34: Répartition des valeurs de l'HbA1c selon le milieu de vie.....  | 68 |
| Figure 35: Répartition des valeurs de l'HbA1c des sujets selon leur niveau d'étude.....  | 69 |
| Figure 36: Répartition des valeurs de l'HbA1c selon l'IMC (Kg/m <sup>2</sup> )......   | 70 |
| Figure 37: Évolution de l'HbA1c (%) selon l'âge et le sexe.....  | 71 |
| Figure 38: Corrélation entre les valeurs de l'HbA1c et la glycémie à jeun chez les patients non diabétiques. La courbe de régression : ..... | 72 |

# INTRODUCTION

L'hémoglobine glyquée est le produit de fixation non enzymatique d'oses sur les fonctions amines libres de la globine. La glycation est un phénomène physiologique lent qui se déroule en 2 étapes, la première réaction réversible correspond à la formation d'une base de Schiff ou Hb glyquée labile, suivi d'un réarrangement d'Amadori irréversible aboutissant à la formation d'une Hb glyquée stable (1,2).

Le produit de glycation le plus dosé en biologie médicale est l'HbA1c, fraction glyquée majeur de l'HbA. L'HbA, qui représente près de 98% de l'hémoglobine humaine, est composée de quatre chaînes de globine, deux chaînes  $\alpha$  et deux chaînes  $\beta$ , comportant différents sites potentiels de glycation. On parle d'hémoglobine A1 quand la fixation d'ose est localisée à l'extrémité N-terminale des chaînes  $\beta$  de la globine et comporte plusieurs fractions selon la nature de l'ose. Ainsi, on distingue la fraction HbA1a1 (fixation du fructose 1,6 biphosphate), HbA1a2 (fixation du glucose-6-phosphate), HbA1b (pyruvate) et surtout HbA1c, dont la valine N-terminale des chaînes  $\beta$  a fixé une molécule de glucose.

L'HbA1c a été initialement utilisé comme marqueur de surveillance des patients diabétiques, vu la corrélation qui existe entre sa valeur et le risque de développement des complications micro et macroangiopathiques. Cette corrélation est le résultat des travaux de DCCT (Diabetes Control and Complication Trials) et de l'UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) vers la fin des années 1980. Ainsi, son dosage est devenu le « gold standard » pour la prise en charge du sujet diabétique (3).

Depuis 2010/2011, l'ADA et l'OMS recommandent l'utilisation de l'HA1c comme outil de diagnostic de diabète pour une valeur de dépistage de 6,5%, à condition qu'elle soit dosée par une technique standardisée.

Ainsi la connaissance des valeurs usuelles de l'HbA1c dans la population marocaine sans diabète connu devient obligatoire pour un dépistage correct du diabète.

Le but de notre travail était d'établir les valeurs usuelles de l'HbA1c selon le NGSP /DCCT en fonction de l'âge et du sexe chez une population marocaine de sujets volontaires non diabétiques consultants à l'Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

# RAPPELS

# PHYSIOLOGIQUES

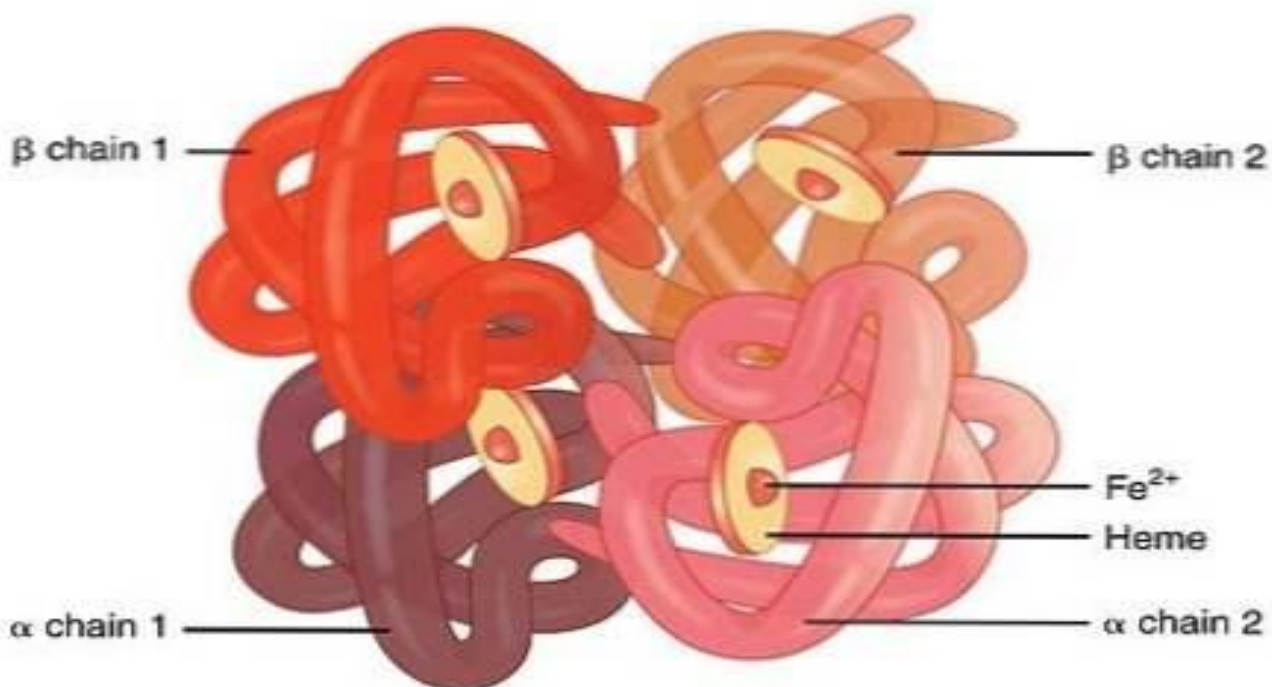
# 1. L'hémoglobine

## 1.1. Définition

L'hémoglobine (Hb) (**Figure 1**) est la protéine des globules rouges, relativement complexe, centré autour d'un atome de fer. Elle est composée de quatre chaînes protéiques contenant chacune un hème et constitue le pigment rouge qui donne aux érythrocytes leur coloration (4).

La production d'Hb se fait dans les jeunes globules rouges, au niveau de la moelle osseuse. Sa synthèse est stimulée par une hormone appelée érythropoïétine (EPO) (4).

Grâce au fer, l'Hb capte l'oxygène au niveau pulmonaire et le libère dans les organes. En retour le CO<sub>2</sub> est transporté aux poumons pour être éliminé par la respiration (4).



**Figure 1: Représentation schématique d'une hémoglobine (5).**

## 1.2. Les différents types d'hémoglobine

Il existe différentes variétés d'Hb qui sont fonction des différents types de chaînes de globine synthétisées à des périodes différentes de la vie et dont la composition en Hb n'est pas la même (6) :

- Hb fœtale : On nomme ainsi l'Hb dans chaque globule rouge du fœtus et juste après la naissance. Elle est composée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes gamma. L'Hb du fœtus présente une particularité : il s'agit de sa grande affinité pour l'oxygène, plus forte que celle de l'Hb de l'adulte. En effet, l'oxygène du fœtus est aspiré préférentiellement par l'Hb fœtale aux dépens du sang de la mère à travers le placenta.
- Hb de l'adulte : L'HbA1 correspond à 98 % du total de l'Hb de l'adulte. Elle est constituée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes bêta. L'HbA2 correspond à 2 % du total de l'Hb de l'adulte. Elle est constituée de 2 chaînes alpha et de 2 chaînes delta. C'est l'électrophorèse qui permet de différencier ces deux types d'Hb.
- Hb glycosylée : C'est une molécule d'Hb sur laquelle s'est fixée une molécule de glucose. L'HbA1c représente normalement moins de 5 % de l'Hb de l'organisme. Sa concentration est dépendante de la glycémie (taux de glucose dans le sang). Son dosage constitue un examen clé de diagnostic de diabète et de la prise en charge du patient diabétique.



**Tableau 1 : Répartition des différentes fractions de l'hémoglobine chez un sujet non diabétique (7).**

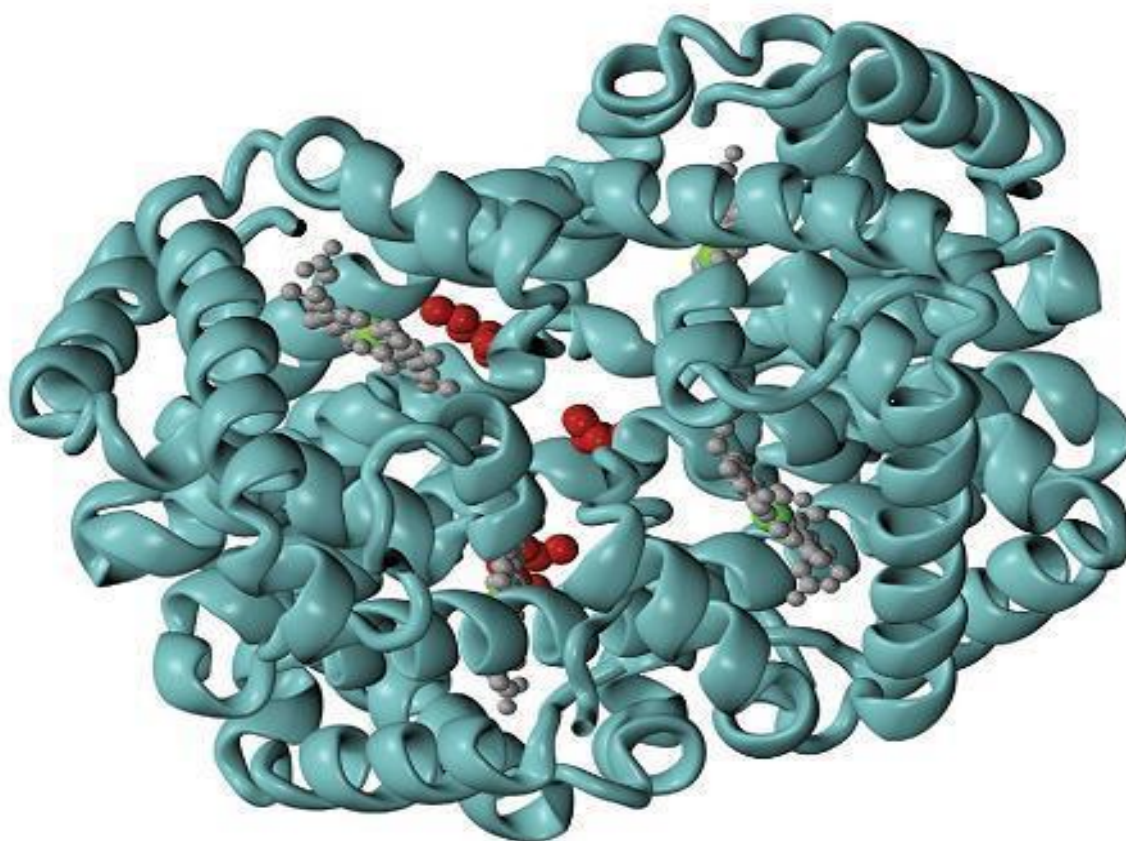
| Hémoglobine          | % de l'Hb totale | Structure   |
|----------------------|------------------|---|
| HbA0                 | 90%              | Deux chaînes protéiques $\alpha$ et $\beta$ non glyquées.   |
| HbA1c                | 4%               | Glucose fixé sur le NH2 terminal du résidu valine situé à l'extrémité de la chaîne $\beta$ .                    |
| HbA1A1               | 0.2%             | Fructose -1.6- diphosphate fixé sur le NH2 terminal du résidu valine situé à l'extrémité de la chaîne $\beta$ . |
| HbA1A2               | 0.2%             | Glucose -6- phosphate fixé sur le NH2 terminal du résidu valine situé à l'extrémité de la chaîne $\beta$ .      |
| HbA1b                | 0.5%             | Acide pyruvique fixé sur le NH2 terminal du résidu valine situé à l'extrémité de la chaîne $\beta$ .            |
| Hb glyquées diverses | 1 à 1.5%         | Hb glyquées sur différents acides aminés des chaînes $\alpha$ et $\beta$ de l'HbA.                              |
| HbA2                 | 2.5%             | Deux chaînes protéiques $\alpha$ et $\beta$ non glyquées.   |
| HbF                  | 0.5%             | Deux chaînes $\alpha$ et gamma non glyquées.  |

## 2. L'hémoglobine A1c

### 2.1. Définition

L'HbA1c (Hb glyquée ou glycosylée) (**Figure 2**) correspond à la fixation non enzymatique de glucose sur un ou deux résidus de valine de l'extrémité N-terminale des chaînes  $\beta$  (8).

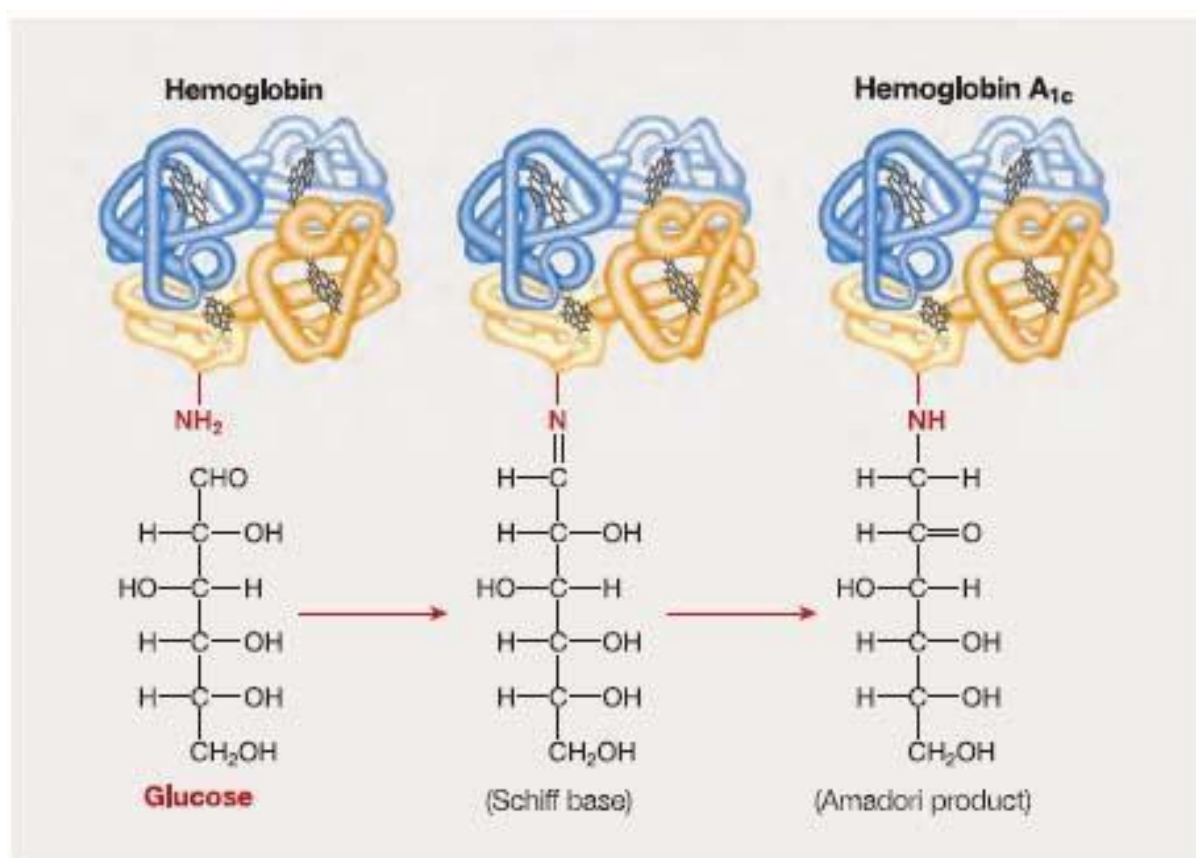
L'HbA1c constitue « l'étalon d'or » du suivi des patients atteints de diabète. Dans la mesure où la glycation de l'hémoglobine est un processus spontané, cumulatif et irréversible survenant pendant toute la durée de vie des globules rouges (environ 120 jours) et dont l'intensité est directement liée à la concentration de glucose, le dosage de l'HbA1c représente un index rétrospectif de l'équilibre glycémique, représentatif des quatre à huit semaines qui précèdent le prélèvement (9).



**Figure 2: Structure 3D de l'hémoglobine glyquée (10).**

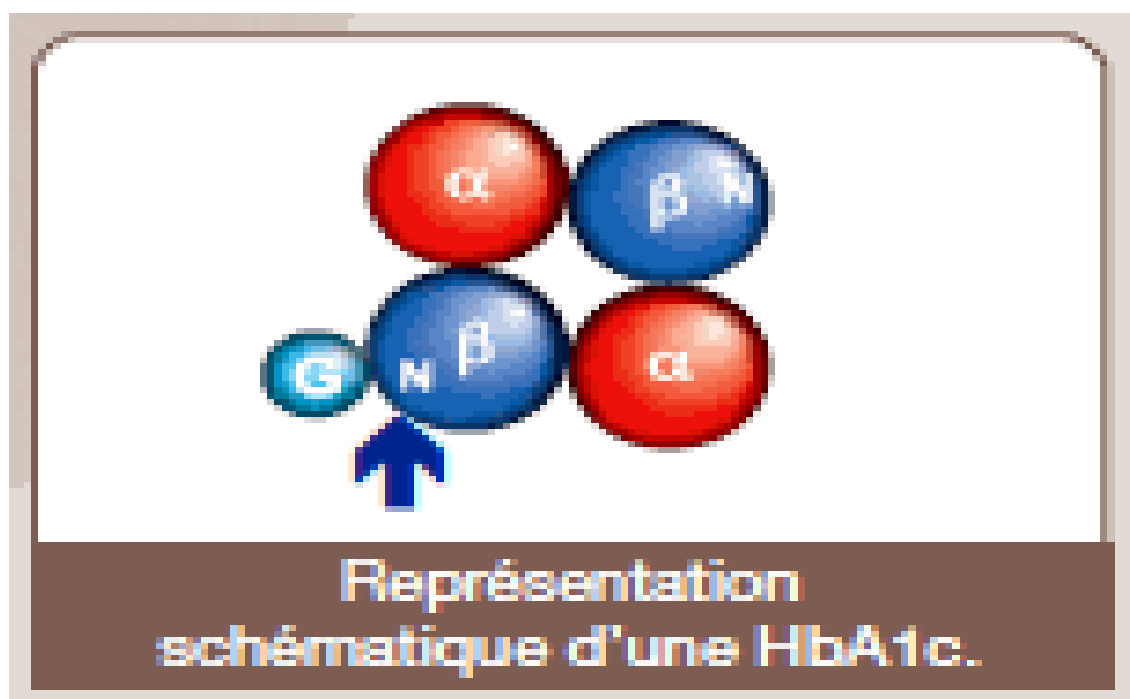
## 2.2. Formation de l'HbA1c

La glycation est un phénomène physiologique lent dont la première étape réversible correspond à la formation d'une base de Schiff ou Hb glyquée labile. La deuxième étape correspond à un réarrangement d'Amadori irréversible aboutissant à la formation d'une Hb glyquée stable. Le nombre de fonctions susceptibles de fixer un ose et le fait que d'autres oses que le glucose, peuvent se fixer génèrent une multitude de formes glyquées de l'Hb (**Figure 3**).



**Figure 3: La formation de l'hémoglobine glyquée A1c (11).**

Le site principal de glycation de l'Hb majoritaire de l'adulte, l'HbA constituée de 2 chaînes  $\alpha$  et 2 chaînes  $\beta$  de globine, se situe sur la valine N-terminale de la chaîne  $\beta$  (**Figure 4**).



**Figure 4: Représentation schématique d'une HbA1c (12).**

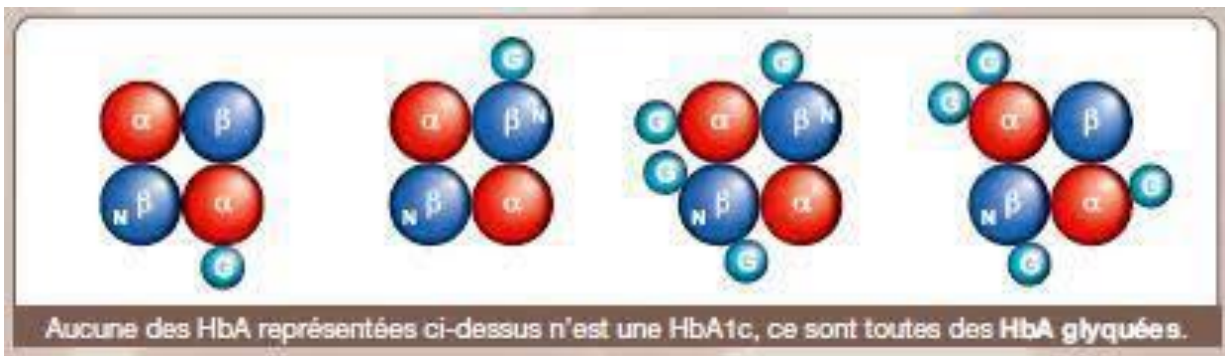
Les autres sites de glycation correspondent aux lysines non terminales des chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  et à la valine N terminale de la chaîne  $\alpha$  (Figure 5).

La glycation sur l'extrémité N-terminale modifie significativement les propriétés physico-chimiques de la molécule et conduit à la formation d'Hb dites rapides dont l'élution est plus précoce en chromatographie d'échange cationique faible que celle de l'HbA non modifiée ou HbA0.

Ces fractions rapides sont appelées HbA1 et ont été désignées, en fonction de leur ordre d'élution, par une lettre minuscule (HbA1a, HbA1b et HbA1c).

La molécule fixée par ces Hb est le glucose pour l'HbA1c (4-6 % de l'Hb totale), le pyruvate pour l'HbA1b (0,8 % de l'Hb totale) et le fructose 1-6 diphosphate ou le glucose 6 phosphate pour l'HbA1a (0,5 % de l'Hb totale).

L'HbA1c est elle même hétérogène et la forme la plus répandue est celle où une seule chaîne  $\beta$  a fixé du glucose sur son extrémité N-terminale (13).



**Figure 5: Représentation schématique des HbA glyquées (12).**

### 2.3. Dosage de l'HbA1c

#### 2.3.1. Phase pré-analytique

Le prélèvement se fait sur du sang veineux au pli du coude. Le dosage est réalisé sur le sang total. L'anticoagulant le plus utilisé est l'éthylène diamine tétra acétate (EDTA). D'autres anticoagulants peuvent également être utilisés, tels que l'héparine, les fluorures ou encore l'anticoagulant citrate dextran (ACD). Selon la méthode utilisée, il est parfois nécessaire de réaliser un pré-traitement consistant à provoquer une hémolyse et à éliminer les fractions labiles de l'hémoglobine glyquée (14). L'échantillon peut être conservé 4 à 5 jours à 4°C ou 7 jours à cette température après hémolyse. Il n'est pas nécessaire que le patient soit à jeun et le prélèvement peut être fait à n'importe quel moment de la journée.

#### 2.3.2. Méthodes de dosage

Les méthodes de dosage de l'HbA1c peuvent être classées en deux catégories, selon qu'elles se basent sur une modification de la charge ou une modification de la structure.

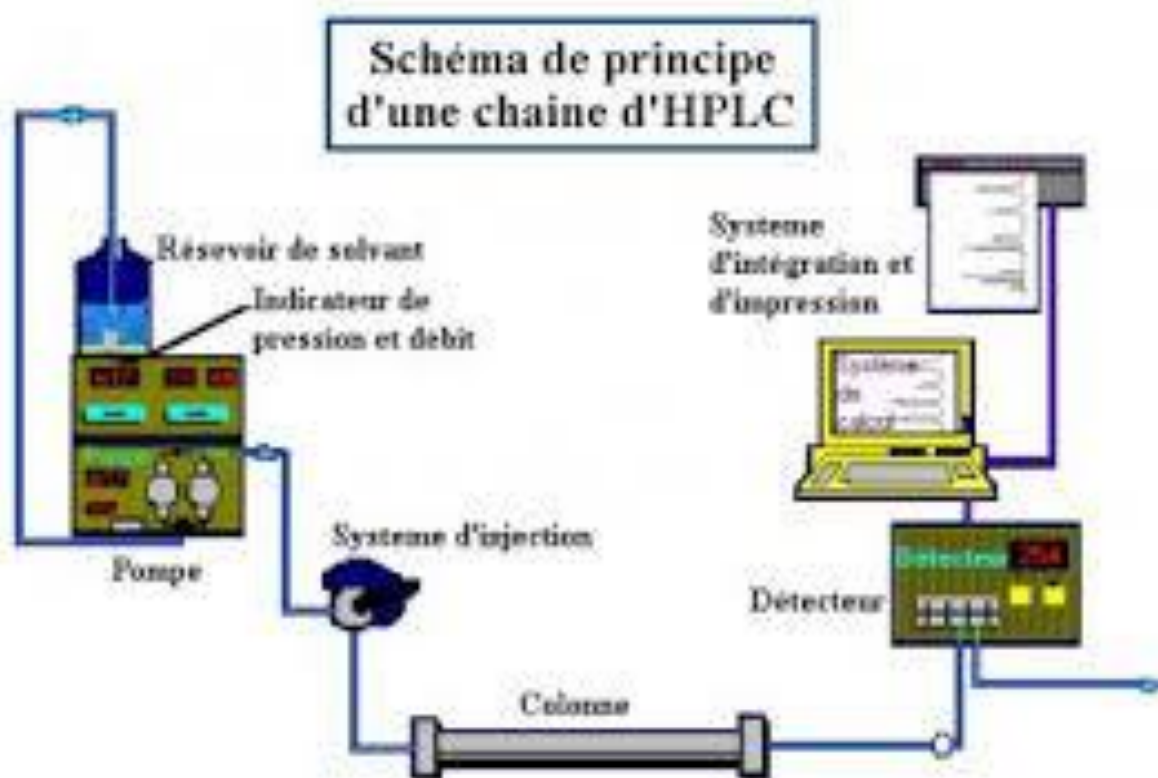
##### 2.3.2.1. Méthodes basées sur la modification de la charge

La fixation du glucose sur l'extrémité N-terminale de la valine de la chaîne  $\beta$  de la globine entraîne une augmentation de la charge négative par diminution de la charge positive du groupement amine (14), cette propriété est mise à profit dans ces

techniques. Les méthodes basées sur la modification de la charge sont très sensibles aux conditions opératoires comme le pH et la température (14).

\_ Les techniques chromatographiques avec résine échangeuse de cations :

Ces techniques utilisent des résines d'échange cationique faible et de tampons de force ionique et/ou pH différents. Elles permettent de séparer les diverses fractions de l'hémoglobine donnant des pics correspondant à chaque fraction sur le chromatogramme (15). Ces techniques dites « historiques » d'étude de l'HbA1c, ayant permis son isolement et sa caractérisation. Le terme générique chromatographie d'échange ionique recouvre des techniques très différentes allant des colonnes de chromatographie basse pression (CLBP) aux automates de chromatographie haute pression (CLHP) très résolutifs. Ces techniques ont l'avantage de mettre en évidence les variants de l'hémoglobine. Cependant, le coût de ces automates reste relativement élevé.



**Figure 6: Schéma général de fonctionnement d'une HPLC (16).**

### \_ Electrophorèse :

Les techniques électrophorétiques, réalisées autrement sur gel d'agarose, mettent en jeu les mêmes propriétés de l'HbA1c et la quantification des différentes fractions est densitométrique. La seule technique électrophorétique retenue est l'électrophorèse capillaire puisque l'électrophorèse sur gel d'agarose ne répond pas aux exigences des dernières recommandations. Il s'agit d'une technique simple qui permet de doser plusieurs échantillons à la fois, ce type de technique permet la mise en évidence de la plupart des Hb anormales (14).

#### 2.3.2.2. Méthodes basées sur la modification de la structure

##### \_Les méthodes de chromatographie d'affinité :

Les Hb glyquées ont une affinité pour les dérivés des acides boroniques et phénylboroniques, qui forment des complexes avec les groupements 1-2-cis diol engendrés par la fixation de molécules d'hexoses sur l'Hb.

La conversion en HbA1c se fait grâce à un calcul de corrélation par rapport à une méthode de référence (la glycation de la fraction A1c est proportionnelle à celle de l'Hb totale) (14). Il n'y a pas d'interférences avec les fractions labiles, carbamylées ou acétylées.

##### \_Méthodes immunologiques :

Les anticorps monoclonaux ou polyclonaux utilisés dans ces méthodes reconnaissent le peptide N-terminal des chaînes  $\beta$  modifiées par la fixation de glucose. Il s'agit d'un court peptide, de longueur variable selon les fabricants. Les techniques immunologiques existent sous forme de module qui équipe les analyseurs multiparamétriques de biologie clinique. Il s'agit majoritairement d'un dosage par immunoturbidimétrie directe ou par inhibition. Ces techniques ont une très bonne spécificité, les principales interférences sont la présence de variants de l'Hb, d'Hb anormale ou d'HbF (15).



### 2.3.3. Variations physiopathologiques

Les valeurs d'HbA1c sont indépendantes du régime alimentaire et de l'exercice physique, ainsi que de l'état de jeûne. Les variations physiologiques interindividuelles de l'HbA1c sont faibles (17). La valeur sémiologique de l'HbA1c comme marqueur rétrospectif et cumulatif de l'équilibre glycémique au cours des 6 et 8 semaines précédant le prélèvement chez les patients diabétiques est conditionnée par une durée de vie normale des hématies (120 jours) et une synthèse normale de l'Hb avec 97 à 99 % d'HbA (18).

Si l'un de ces deux paramètres est modifié, l'interprétation du dosage d'HbA1c devient délicate, voire impossible. La glycation de l'Hb se produit dès les stades érythropoïétiques, puis tout au long de la présence des globules rouges dans le courant circulatoire. Le processus est cumulatif et le taux d'HbA1c augmente avec l'âge des globules rouges. La mesure effectuée sur un échantillon tient compte du renouvellement équilibré des globules rouges. Toute modification de la durée de vie des hématies entraîne donc une perturbation de cet équilibre, et la destruction prématurée des érythrocytes les plus âgées diminue les valeurs d'HbA1c. Les hémolyses, quelle que soit leur origine, les hémorragies ou spoliations sanguines importantes et les traitements stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine) entraînent un rajeunissement global de la population érythrocytaire en quelques jours et rendent ininterprétable les dosages d'HbA1c. De la même façon, les antécédents transfusionnels récents altèrent les taux d'HbA1c. Ces situations sont fréquentes en milieu hospitalier et leurs conséquences sur les dosages d'HbA1c sont souvent méconnues des cliniciens. La connaissance des « renseignements cliniques » doit accompagner l'analyse préalable concourant à l'interprétation pertinente du résultat avant la communication de ce dernier désormais « réputé valide » dès sa sortie du laboratoire.



#### 2.4. Standardisation des dosages de l'HbA1c et expression des résultats

La standardisation est indispensable pour permettre une comparaison inter-laboratoire des résultats. Plusieurs sociétés scientifiques ont consacré leurs travaux à l'atteinte de cet objectif.

Le Diabetes Control and Complications Trials (DCCT) est une société savante américaine dont les travaux sur l'HbA1c ont débuté à la fin des années 1980. Elle a permis d'établir un lien entre les valeurs de ce marqueur et les complications survenant lors du diabète.

Le National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) a établi une méthode de référence qui consiste en une chromatographie liquide à haute pression (HPLC) échangeuse de cations. Cette standardisation se base sur les études prospectives réalisées par le DCCT et l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Cette technique ne définissant l'étalon que par des critères chromatographiques, elle est sujette à de nombreuses interférences (20). Afin de remédier à cette difficulté, l'IFCC a décrit en 2002 une méthode de référence qui repose sur une HPLC en phase inverse couplée à la spectrométrie de masse ou à l'électrophorèse capillaire. Ici, l'étalon est défini chimiquement : l'hexapeptide N-terminal glyqué de la chaîne  $\beta$ . Cette technique est plus spécifique et donne des résultats 1 à 2% plus bas que ceux de la NGSP/DDTC (20).

Les résultats de la NGSP sont exprimés en % et ceux de l'IFCC en mmol/mol (depuis 2007), de plus les deux systèmes sont reliés à l'aide d'une équation mathématique :  $NGSP = [0,915 \times IFCC] + 2$  (21).

Les valeurs obtenues par dosage NGSP et celles dérivées des valeurs IFCC sont interchangeables grâce à cette équation maîtresse. Ainsi, ces problèmes de standardisation du dosage de l'HbA1c résolus, l'utilisation de l'HbA1c pourrait s'étendre vers le dépistage du diabète chez le sujet normal.

### 3. L'HbA1c et diagnostic du diabète

#### 3.1. Le diabète :

##### 3.1.1. Définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit le terme « diabète » comme étant un trouble métabolique à l'étiologie multiple, caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des hydrates de carbone, des lipides et des protéines dues à des désordres dans la sécrétion et/ou l'action de l'insuline (insulinorésistance) (22,23).

Le diabète est une maladie chronique qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline ou que l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (15).

L'hyperglycémie, ou concentration sanguine élevée de sucre, est un effet fréquent du diabète non contrôlé qui conduit avec le temps à des atteintes graves de nombreux systèmes organiques et plus particulièrement des nerfs et des vaisseaux sanguins (Figure7) (15).

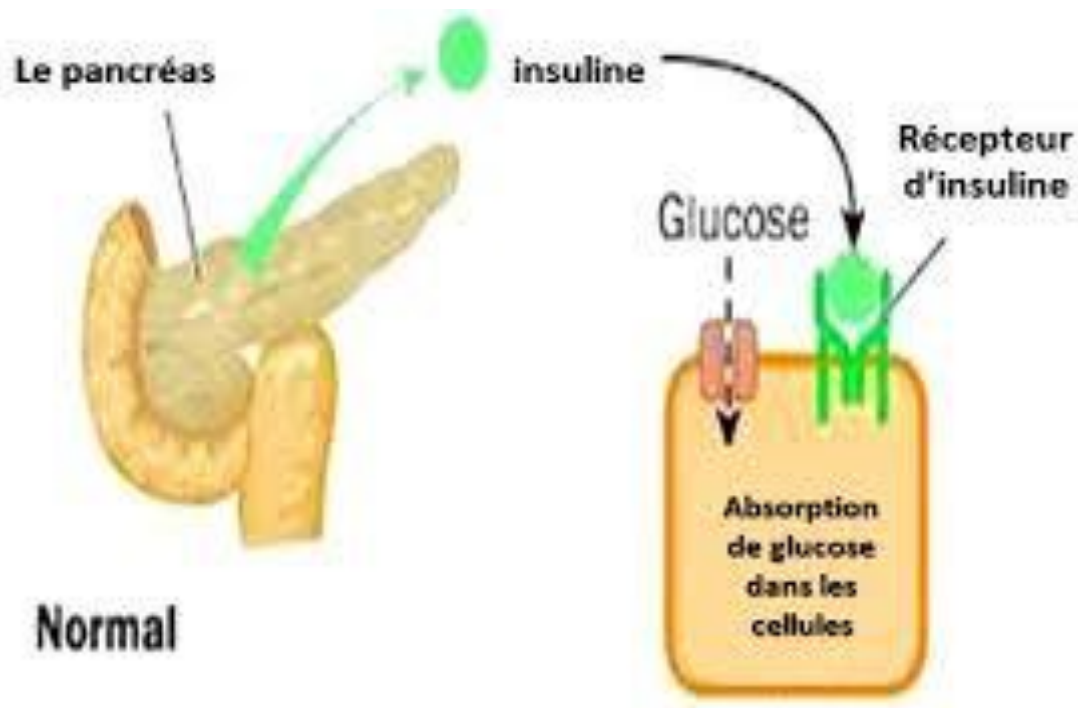


Figure 7: Effet de l'insuline sur le glucose sanguin (24).

### 3.1.2. Type de diabète

Selon l'étiologie et le mécanisme physiopathologique, le diabète sucré est classé en plusieurs entités. Selon l'ADA, l'OMS et l'International Diabetes Federation (IDF), le diabète a été classé en :

#### \_Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (précédemment connu sous le nom de diabète insulino-dépendant ou juvénile) touche 10% des personnes diabétiques dans le monde (25).

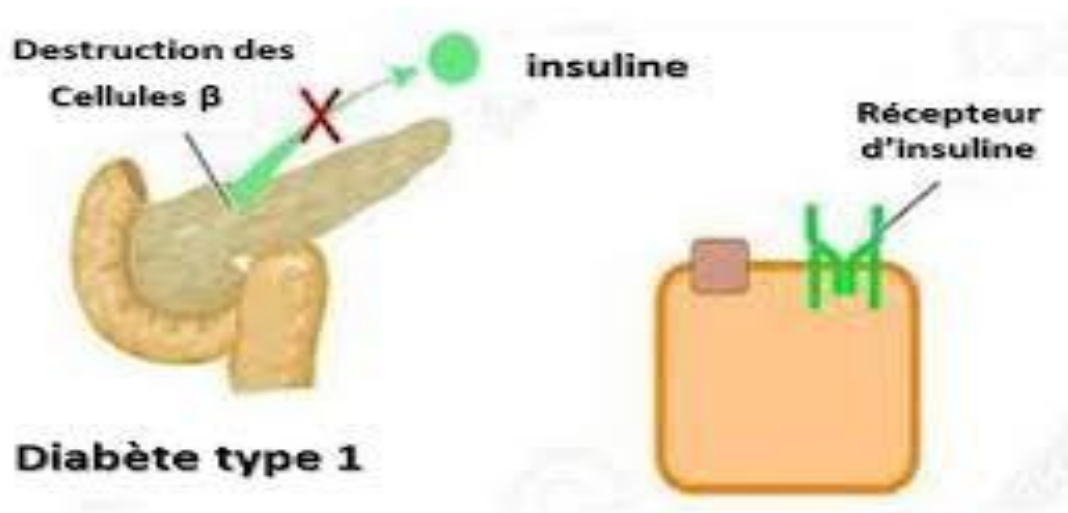
Il est plus fréquent pendant l'enfance ou au début de l'adolescence (13, 26, 27, 28). La principale caractéristique de ce type de maladie est l'incapacité du pancréas à produire l'insuline (25). Ce processus arrive quand le système immunitaire attaque les cellules  $\beta$  du pancréas et les détruit.

Le diabète de type 1 est une maladie auto-immune spécifique d'organe, survenant sur un terrain favorable, caractérisé par des gènes de susceptibilité, et provoquée par l'intervention de facteurs liés à l'environnement. L'organe concerné est la cellule  $\beta$  qui est spécifiquement détruite par les mécanismes immunologiques. Les autres cellules de l'îlot de Langerhans qui produisent d'autres hormones (glucagon, somatostatine...) restent indemnes de l'infiltration de la structure endocrine par les immunocytes (29).

Les symptômes sont les suivants :

Excrétion excessive d'urine (polyurie), sensation de soif (polydipsie), faim constante, perte de poids, altération de la vision et fatigue. Ces symptômes peuvent apparaître brutalement.

Son seul traitement à l'heure actuelle consiste en une injection pluriquotidienne d'insuline afin de compenser le défaut de l'insuline sécrétée par le pancréas (19) (Figure8).



**Figure 8: Représentation schématique du mécanisme du diabète type 1 (24).**

### \_Diabète de type 2

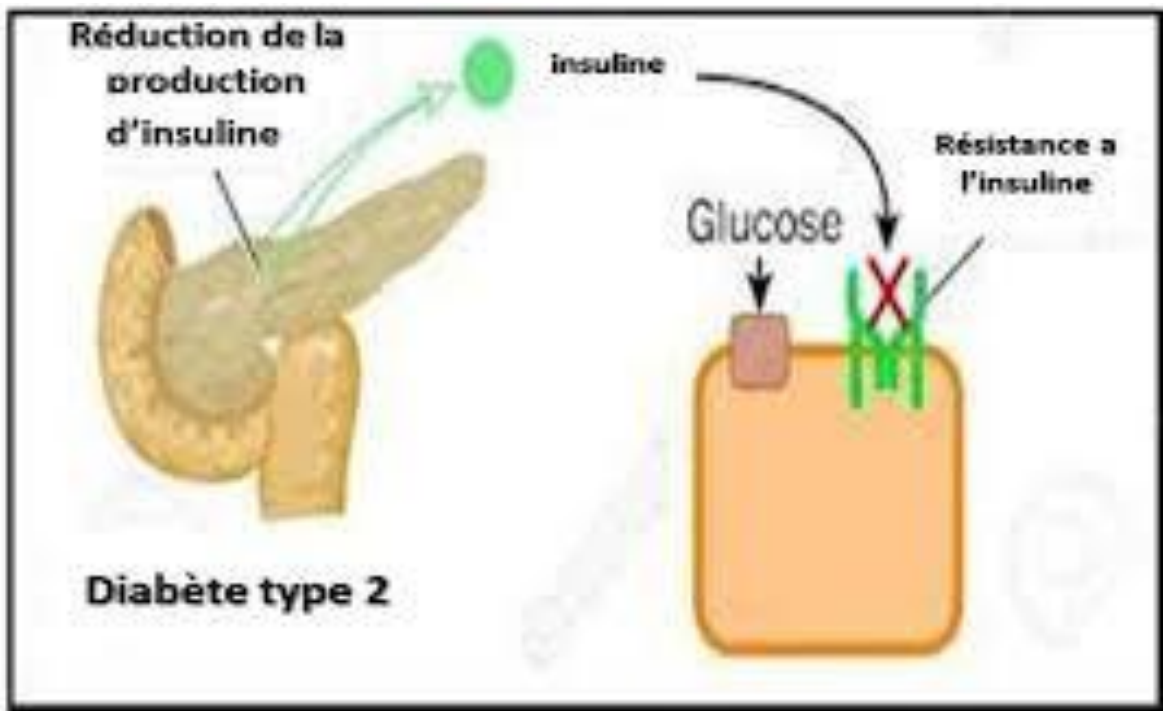
Le diabète de type 2, anciennement appelé "DNID", représente environ 90 % des cas (31). Encore appelé diabète "gras" ou de "maturité". Généralement développé chez les personnes après l'âge de 45 ans (32), mais au cours des dernières années, la moyenne d'âge de personnes atteintes a diminué. Cependant, la maladie est en constante progression chez l'enfant (30).

Son expression semble être le résultat de facteurs environnementaux, essentiellement alimentaires et comportementaux (surcharge pondérale, sédentarité...) (31).

Son mode de début est insidieux et très fréquemment la maladie n'est découverte qu'après plusieurs années d'évolution, parfois à l'occasion de complications (32).

La physiopathologie du DT2 est complexe, associée à des degrés variables une insulino-résistance hépatique et périphérique et une défaillance de la cellule  $\beta$  (33). Ces anomalies conduisent à une augmentation de la production hépatique de glucose et une diminution de sa capture périphérique et de son stockage musculaire (34).

La dysfonction  $\beta$ -cellulaire se manifeste précocement par des anomalies de la pulsatilité de l'insulinosécrétion, du clivage de la pro-insuline avec augmentation du rapport proinsuline/insuline circulantes et une diminution de la phase précoce de sécrétion insulinique après stimulation par le glucose. Progressivement, elle évolue vers un déficit global de l'insulinosécrétion dont l'accentuation progressive au cours de l'évolution de la maladie explique la tendance à l'accentuation de l'hyperglycémie. Dans cette évolution, la glucolipotoxicité semble jouer un rôle important en favorisant l'apoptose des cellules  $\beta$ , mais d'autres facteurs expliquent vraisemblablement leur régénération insuffisante par rapport au niveau d'apoptose (32) (Figure9).



**Figure 9: Représentation schématique de mécanisme de diabète type 2 (24).**

#### \_Diabète gestationnel

Il correspond à un diabète découvert à l'occasion d'une grossesse. Le plus souvent, il se présente sous la forme d'une hyperglycémie modérée, d'accentuation progressive après la 24<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et disparaissant à l'accouchement.

Le diabète gestationnel s'accompagne d'un risque de macrosomie fœtale et de diverses complications obstétricales.

Son dépistage est actuellement recommandé en présence de facteurs de risque (âge  $\geq$  35 ans, IMC  $\geq$  25 kg/m<sup>2</sup>, antécédents familiaux de DT2 ou personnels de DG ou de macrosomie).

Après l'accouchement, les femmes ayant présentées un diabète gestationnel devront faire l'objet d'une surveillance et de mesures de prévention hygiéno-diététiques du diabète en évitant la prise de médicaments susceptibles de détériorer la tolérance au glucose (32).

### 3.1.3. Conséquences habituelles du diabète :

Le diabète est une affection asymptomatique, elle s'installe progressivement et insidieusement jusqu'à la survenue des complications ; lorsque la prise en charge hygiéno-diététique et thérapeutique est insuffisante.

### Les complications cardiovasculaires liées au diabète

Lors du diabète, l'hyperglycémie chronique stimule un ensemble de voies métaboliques indépendantes qui favorisent les dysfonctionnements vasculaires : la glycation, le stress oxydant, la voie des polyols, l'activation de la voie de la protéine kinase C, et l'activation de la voie des hexosamines.

A côté de ces voies biochimiques, d'autres mécanismes associés au diabète, tels que l'altération des fonctions plaquettaires ou des propriétés de coagulation, participent également aux anomalies cardiovasculaires diabétiques (35,36).

#### ➤ **La macroangiopathie diabétique**

Les lésions macrovasculaires ne sont pas spécifiques au diabète mais elles sont la principale cause de mortalité liée au diabète, qu'il s'agisse du diabète de type 1 ou de type 2. La macroangiopathie correspond à l'atteinte des grosses et moyennes artères, avec notamment l'aorte, les artères coronaires, la carotide, les artères des

membres inférieurs. Ces atteintes dépendent essentiellement du phénomène d'athérosclérose associé au dépôt progressif de plaque d'athérome sur la paroi artérielle. Le processus d'athérosclérose est davantage fréquent et sévère chez le sujet diabétique.

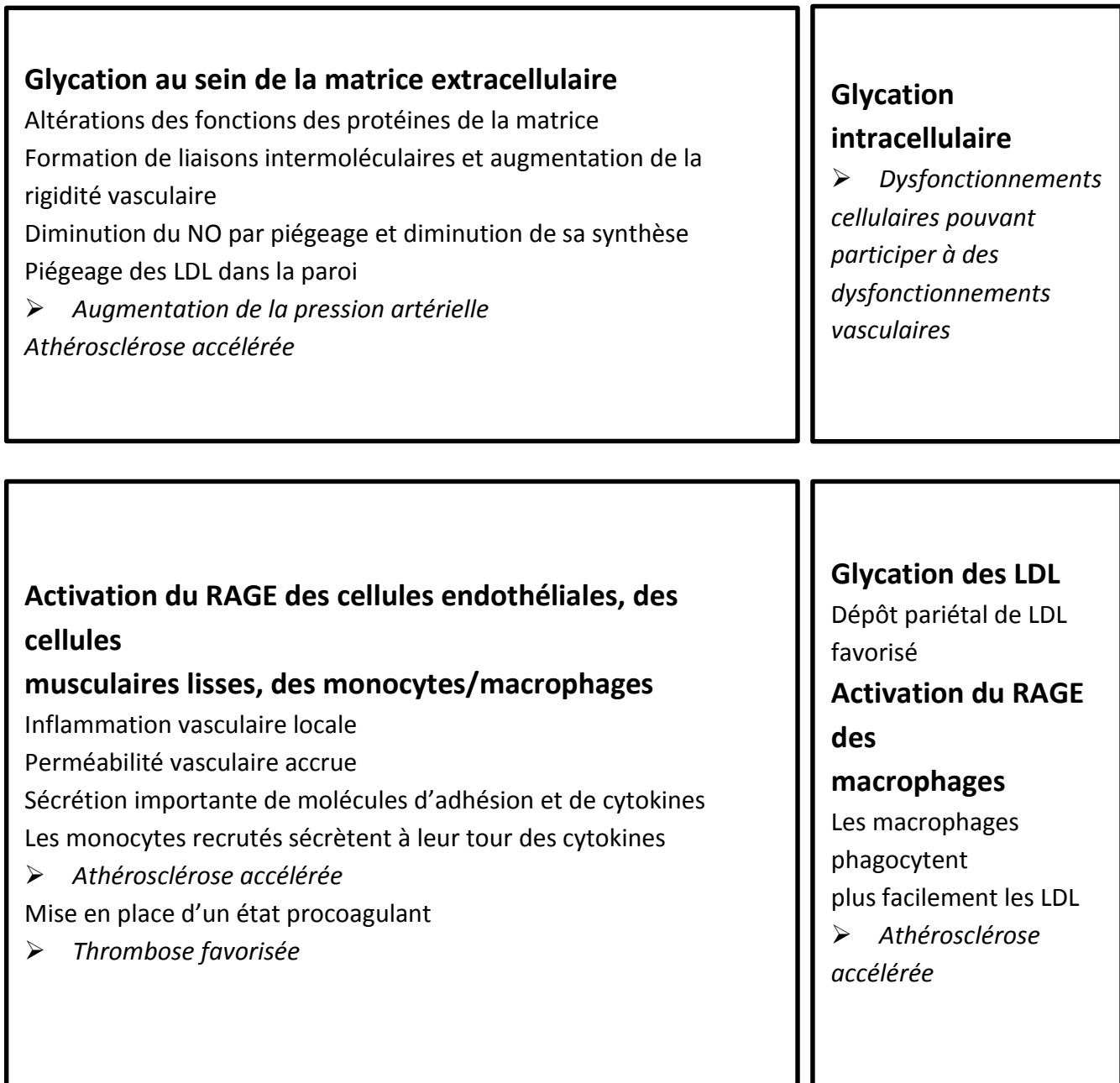
Les artères de moyen et petit calibre subissent également une médiocalcose, c'est à dire, une calcification de la média et de la limitante élastique interne (36).

65 à 80% des patients diabétiques meurent d'une pathologie cardiovasculaire avec au premier plan, l'ischémie myocardique qui représenterait environ 50% de ces décès. Le diabète s'accompagne d'une surmortalité d'origine cardiovasculaire quelle que soit la population étudiée, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. La relative protection cardiovasculaire de la femme non ménopausée vis-à-vis du risque coronarien disparaît avec le diabète (37).

→ **Le rôle de la glycation dans la macroangiopathie diabétique :**

L'hyperglycémie chronique augmente la formation de produits glyqués. La glycation de molécules peut avoir lieu directement sur un site vasculaire donné, dans la cellule endothéliale, ou en extracellulaire dans la matrice extracellulaire. Les AGE peuvent aussi être déjà formés en amont et arriver par la circulation sanguine sur le même site vasculaire où ils vont pouvoir avoir des effets délétères. Les vaisseaux diabétiques transportent deux principaux types d'AGE : les produits glyqués dérivant de la CML, le principal AGE in vivo, et les hydroimidazolones qui dérivent eux du méthylglyoxal et de la 3-désoxyglucosone (38).

Du fait de son contact intime avec le sang qui véhicule des sucres et des produits glyqués, la paroi endothéliale est particulièrement exposée à la glycation (**figure 10**).



**Figure 10: Le rôle de la glycation dans les complications macrovasculaires.**



### ➤ La microangiopathie diabétique

La microangiopathie diabétique regroupe l'ensemble des complications qui ont pour origine l'atteinte des capillaires, avec comme principales victimes la rétine, les glomérules rénaux et les nerfs. Les facteurs déterminant la survenue de ces complications sont donc la durée du diabète et la qualité de l'équilibre glycémique.

La physiopathologie précise à l'origine de ces pathologies est complexe mais plusieurs données émergent. L'hyperglycémie chronique est d'abord à l'origine de modifications hémodynamiques dans tout le réseau capillaire : il y a une augmentation du débit, de la pression et de la perméabilité capillaires. Le sang est caractérisé par une tendance thrombogène en lien avec une viscosité sanguine et une hyper-agrégabilité plaquettaire (39).

Par ailleurs, l'hyperglycémie chronique active des voies biochimiques indépendantes aux effets toxiques : la glycation, la voie des polyols, la voie de la protéine kinase C, la voie des hexosamines, le système rénine-angiotensine (qui est présent dans le rein mais aussi au niveau de l'œil) (40,41).

- **La rétinopathie diabétique :**

La rétinopathie diabétique apparaît en moyenne après une dizaine d'années d'évolution du diabète (37). Elle est la principale cause de cécité chez l'adulte des pays occidentaux. C'est une complication diabétique fréquente, ainsi 90% des diabétiques de type 1 et plus de 60% des diabétiques de type 2 auront une rétinopathie dans les vingt premières années de leur diabète. 20% des patients diabétiques de type 2 ont déjà cette complication rétinienne au moment du diagnostic du diabète (42).

### **L'implication de la glycation dans la physiopathologie**

Certaines études ont montré que les cascades physiopathologiques induites par les AGE ont un rôle important dans la progression de la rétinopathie diabétique (figure 11). Les AGE participent aussi à la mort de cellules rétiniennes. Les protéines de l'œil

sont d'ailleurs très sensibles à la formation des AGE qui s'accumulent progressivement dans la rétine, le corps vitré ou encore le cristallin (43). Parmi eux, la CML aurait, lorsqu'elle est couplée aux ERO, un rôle de modulateur clé dans le développement de la rétinopathie non proliférante. En outre, les AGE et le stress oxydant pourraient favoriser le processus de prolifération de la rétinopathie (44). Des études ont démontré que la présence des AGE dans la paroi capillaire contribuait à différentes anomalies vasculaires qui se produisent lors de la rétinopathie. Ils participent à l'augmentation de la perméabilité des cellules endothéliales à l'origine de fuites vasculaires ; ils favorisent aussi l'épaississement de la membrane basale. La réticulation extracellulaire de produits glyqués au sein de la paroi vasculaire diminue également l'adhésion des péricytes et augmente la rigidité pariétale (39,43).

Encore une fois, c'est par le biais du RAGE que les AGE exercent leurs effets toxiques. On trouve ce récepteur à la surface des cellules neuronales, des cellules endothéliales et des cellules de l'épithélium pigmentaire (45). Son activation aurait un rôle important dans l'inflammation soutenue, la neurodégénérescence et les dysfonctions microvasculaires de la rétinopathie diabétique (40,43). Le RAGE va, une fois activé, déclencher un stress oxydant et la production de cytokines, de facteurs de croissance et de molécules d'adhésion à l'origine de divers dysfonctionnements. Il semblerait que l'activation du RAGE participe aussi à la mort de cellules rétiniennes (péricytes, neurones) (43,46).

L'exposition des cellules rétiniennes aux AGE provoque la production de VEGF. Il se trouve que les AGE exercent cette action suite à l'activation du facteur de transcription HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) (47). Le VEGF est un agent mitogène puissant qui stimule l'angiogenèse et la néovascularisation. Cette molécule a aussi une responsabilité dans l'augmentation de la perméabilité vasculaire à l'origine des exsudats caractéristiques. Le VEGF est produit par de nombreuses cellules rétiniennes

telles que les péricytes, les cellules de l'épithélium pigmentaire, les astrocytes, les cellules gliales de Müller et les cellules endothéliales. Outre les AGE, l'hypoxie est le stimulus majeur de production du VEGF mais d'autres facteurs tels que la présence d'ERO, de cytokines ou de facteurs de croissance sont aussi à l'origine d'une surproduction locale en VEGF (42,43,48).

### **Les AGEs s'accumulent dans l'œil lors du diabète :**

- Accumulation des AGE dans la paroi capillaire
  - Rigidification de la paroi capillaire et dysfonctionnements endothéliaux
- Activation du RAGE
  - Mise en place d'une inflammation délétère pour les neurones et les capillaires
  - Leucostase
- Induction de la production de VEGF qui favorise :
  - L'angiogenèse et la néovascularisation
  - La perméabilité capillaire

**Figure 11: Les effets des AGE lors de la rétinopathie diabétique.**

- **La néphropathie diabétique :**

La néphropathie diabétique concernerait 20 à 40% des diabétiques de type 1 et 2. Elle survient en général après la rétinopathie diabétique. Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale chronique terminale dans les pays industrialisés : environ 15% des patients dialysés en France sont diabétiques, dont 70 à 80% de diabétiques de type 2 (37).

## → L'implication de la glycation dans la physiopathologie

**Glycation extracellulaire**

- Formation de liaisons entre les molécules de la matrice : modification des propriétés de la matrice
- Modification :
  - \_des interactions entre les protéines de la matrice
  - \_des interactions matrice-cellules
- Accumulation de la matrice extracellulaire

Modification de la charge de la membrane basale glomérulaire suite à sa glycation

- Protéinurie

**Glycation intracellulaire**

- Possibles dysfonctionnements cellulaires

**Activation du RAGE**

- Conditions pro-inflammatoires

**Production de TGF-beta et de divers facteurs pro-fibrosants**

Expansion de la matrice du mésangium et de la membrane basale

- Fibrose glomérulaire

**Production de VEGF, TGF-beta, et autres cytokines...**

Expansion de la matrice

Glomérulosclérose

Augmentation de l'excrétion urinaire en albumine

**Figure 12: Le rôle de la glycation dans la néphropathie diabétique.**

Les produits glyqués engendrent une toxicité rénale qui amoindrit progressivement la capacité de filtration du rein. C'est ainsi que de nombreux composés sanguins, normalement éliminés correctement par le rein, deviennent de moins en moins excrétés dans l'urine. Ainsi, la clairance des AGE est diminuée : il a été démontré qu'une augmentation des AGE sériques et tissulaires avait lieu lors d'une insuffisance rénale d'origine ou non diabétique. La mauvaise fonction rénale, qui peut être induite par les AGE, favorise ainsi l'accumulation de ces mêmes produits glyqués dans l'organisme (49,50).

- **La neuropathie diabétique :**

Le diabète est la première cause de neuropathie dans le monde. L'équilibre glycémique et la durée du diabète vont déterminer la survenue de cette complication. Sa prévalence est estimée à 50% chez les sujets qui sont diabétiques depuis plus de 20 ans et à 50% chez les diabétiques âgés de plus de 65 ans (51). On distingue plusieurs formes cliniques de neuropathies :

- les mononeuropathies ;
- les polyneuropathies ;
- la neuropathie autonome

→ **L'implication de la glycation dans la physiopathologie**

La neuropathie s'explique d'une part, par une accumulation axonale de produits issus des différentes voies métaboliques stimulées par l'hyperglycémie chronique, et d'autre part, par l'ischémie nerveuse qui provient des dysfonctions microvasculaires (51,52).

L'analyse des nerfs de patients diabétiques montre une présence accrue des AGE au niveau nerveux. Une accumulation de CML a été identifiée dans les nerfs périphériques. En effet, des dépôts sont situés en dehors des cellules : dans le périnèvre (gaine de tissu conjonctif entourant un ensemble d'axones), mais aussi fixés au collagène interstitiel. On retrouve cet AGE également dans les cellules endothéliales et les péricytes des capillaires irriguant le nerf, ainsi que dans les axoplasmes (cytoplasme axonal) et les cellules de Schwann. Cet AGE est présent en plus forte concentration au sein des fibres nerveuses des sujets diabétiques. Une colocalisation AGE/RAGE a été mise en évidence dans le nerf périphérique de patients diabétiques (53,54).

Les AGE modifient la myéline qui est alors phagocytée par des macrophages, occasionnant ainsi la démyélinisation segmentaire de l'axone. Les protéines du cytosquelette axonal, telles que la tubuline et l'actine, vont aussi être affectées par la glycation provoquant une perturbation du transport axonal puis l'atrophie voire même la dégénérescence de l'axone. La glycation extracellulaire de la laminine amoindrit la régénération neuronale.

L'interaction AGE/RAGE au sein du nerf périphérique est également impliquée dans les dysfonctions neurologiques de la neuropathie diabétique par la mise en place d'un stress oxydant et de conditions pro-inflammatoires (54,55).

Les capillaires qui irriguent les nerfs sont eux aussi affectés par les AGE. En effet, la glycation extracellulaire provoque l'épaississement de la membrane basale et l'augmentation de la perméabilité pariétale par la modification de sa charge électrique. L'activation du RAGE endothélial des vaisseaux sanguins périneuraux et endoneuraux installe des conditions propices aux dysfonctions vasculaires. L'ensemble de ces processus liés à la glycation facilite les troubles circulatoires capillaires et la mise en place d'une hypoxie affectant le tissu nerveux (43,56).

### 3.2. Intérêt clinique de l'HbA1c dans le diabète

Deux études épidémiologiques à grande échelle ont établi la relation entre la valeur de L'HbA1c et les complications dégénératives du diabète :

- Le DCCT (58) chez les diabétiques type 1.
- L'UKPDS (57) chez les diabétiques de type 2.

L'étude DCCT a été réalisée aux Etats Unis de 1983 à 1993 et a inclus 1441 diabétiques de type 1 âgés de 13 à 39 ans. La population a été répartie en deux groupes. Au sein de chacun de ces deux groupes : la moitié des diabétiques a été traitée avec un traitement conventionnel (une ou deux injections d'insuline) et l'autre moitié a été traitée avec un traitement intensif (au moins trois injections par jour ou

pompe à insuline). Chez les patients ayant reçu le traitement conventionnel, l'HbA1c moyenne était de 8,9%, et de 7,1% pour ceux ayant reçu le traitement intensif.

Les résultats obtenus ont montré que le traitement intensif a permis une réduction intense des complications dégénératives du diabète ainsi qu'une augmentation du risque d'hypoglycémie chez ce groupe. Ces résultats montrent que la valeur d'HbA1c est corrélée au risque d'apparition des complications.

L'étude UKPDS (59) a débuté en 1977 et son objectif principal était de vérifier si un meilleur contrôle du diabète permettait de prévenir les complications du diabète. Les résultats de cette étude ont été rendus publics en 1998. Ils montrent qu'une réduction de 1% de l'Hb glyquée s'accompagne d'une diminution de 30 % du risque relatif de développer des complications, de 18% du risque d'infarctus et de 25 % du risque de mortalité lié au diabète.

L'HbA1c est donc un marqueur prédictif de l'apparition des complications du diabète. Il permet le suivi des diabètes de types 1 et 2. Plus l'HbA1c est élevée, plus le risque de développer des complications est important.

Au cours de ces deux études, des seuils thérapeutiques décisionnels ont été établis :

- Pour le diabète de type 1, l'étude DCCT a défini le seuil à 7%.
- Pour le diabète de type 2, l'étude UKPDS a défini le seuil à 6.5%.

Ce marqueur a d'abord été utilisé pour le suivi des patients diabétiques, vu la corrélation qui existe entre sa valeur et le risque de complications dégénératives du diabète. Depuis 2011, sur proposition d'un comité international d'experts, l'HbA1c a été retenue par l'OMS pour le diagnostic du diabète. L'HbA1c présente un avantage certain par rapport à la glycémie concernant la préparation du patient qui n'est pas nécessaire (le jeûne n'est pas obligatoire) et une meilleure stabilité de l'échantillon. Elle est donc moins sujette aux erreurs pré-analytiques et son dosage est maintenant bien standardisé (60).

# MATÉRIEL ET MÉTHODES



## 1. Population d'étude

### ○ Type, lieu et période d'étude

Il s'agit d'une étude prospective menée chez des patients des deux sexes ayant au préalable un bilan biologique prescrit par leurs médecins, consultant en ambulatoire à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Le recrutement a eu lieu au niveau du centre de prélèvement à la même structure hospitalière sur une période de huit mois, allant du 16/04/2019 au 03/12/2019, incluant 204 participants volontaires marocains, sans diabète connu et sans hémoglobinopathie, qui ont formulé leur consentement éclairé pour participer à cette étude.

Les volontaires ont répondu à un questionnaire, comportant les données démographiques, les antécédents pathologiques et médicaux.

Les participants retenus avaient bénéficié de prélèvements de sang en vue d'analyses biologiques au service de biochimie-toxicologie de l'HMMI de Meknès.

Le bilan biochimique sanguin réalisé ultérieurement incluait le dosage des paramètres suivants : glycémie à jeun, créatinine sanguine et l'HbA1c. Une numération formule sanguine (NFS) a été réalisé par le service d'hématologie de la même structure en vue de rechercher une anémie méconnue.

### ○ Critères d'inclusion

Ont été inclus dans l'étude les sujets âgés plus de 18 ans non diabétiques et non porteurs d'hémoglobinopathie consultant en ambulatoire à l'hôpital militaire My Ismail de Meknès.

### ○ Critères de non inclusion

Nous avons exclu de l'étude les patients ayant présenté une créatinine plasmatique supérieure ou égale à 177  $\mu\text{mol/l}$  (n=7), une HbA1c inférieure ou égale à 3,2% due probablement à une anémie hémolytique (n=3), les femmes enceintes (n=12) et les personnes porteuses d'anémie (n= 8).

## 2. Méthodologie d'étude

### ○ Interrogatoire :

On a cherché à l'aide d'un questionnaire préétablis (Annexe 1), les caractéristiques de la population (sociodémographiques, cliniques) et les antécédents personnels (médicaux, chirurgicaux, toxiques) et familiaux (hérédité diabétique, dyslipidémie, maladies chroniques, obésité) et les traitements suivis. Avec recherche de pathologies pouvant interférer dans le métabolisme de l'hémoglobine. La dyslipidémie a été définie par un cholestérol total  $\geq 2,4\text{g/l}$  et/ou des triglycérides  $\geq 2\text{g/l}$  ou patient sous traitement hypolipémiant.

### ○ Paramètres sociodémographiques :

Pour chaque patient retenu on a noté : âge, sexe, origine (urbaine, rurale), niveau d'étude.

### ○ Paramètres cliniques :

Les patients recrutés ont bénéficié d'un examen clinique qui a consisté en une prise de la pression artérielle sanguine, du poids, une mesure de la taille. L'indice de masse corporelle a été calculé en divisant le poids sur la taille au carré :

$$\text{IMC} = P / T^2$$

(P= poids en Kg, T= taille en m)

Degré d'obésité selon l'IMC :

Sans grade :  $IMC < 18,5 \text{ Kg/m}^2$  : maigre

Degré 0 :  $18,5 \leq IMC \leq 24,9 \text{ Kg/m}^2$  : Poids normal

Degré 1 :  $25 \leq IMC \leq 29,9 \text{ Kg/m}^2$  : surpoids (pré-obésité)

Degré 2 :  $30 \leq IMC \leq 39,9$  : obésité

Degré 3 :  $\geq 40 \text{ Kg/m}^2$  : obésité morbide

○ **Paramètres biochimiques :**

**a. Prélèvements sanguins**

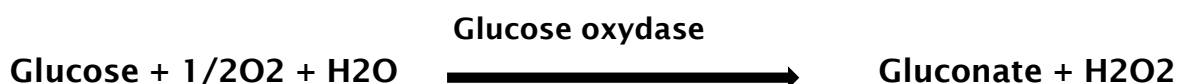
Ils ont été effectués à jeun par ponction veineuse, le matin entre 8h et 10h, dans des tubes héparinés et des tubes EDTA. Les échantillons sanguins ainsi prélevés, ont été rapidement acheminés au laboratoire et centrifugés pendant 15 minutes à 3000 tours/min (tubes héparinés). Les sérums décantés après centrifugation ont été analysés le même jour.

**b. Dosage du glucose plasmatique :**

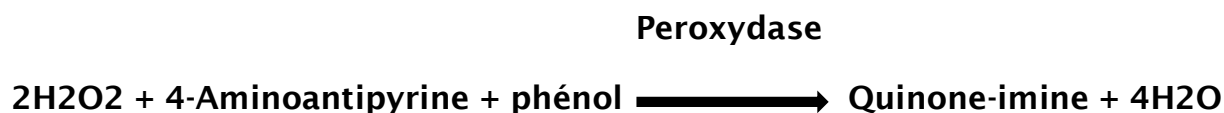
La détermination de la glycémie est réalisée sur l'analyseur Cobas® 6000 de la société Roche Diagnostics par méthode enzymatique.

· **Principe du dosage :**

Le dosage du glucose plasmatique est réalisé par une méthode enzymatique colorimétrique, en présence de la glucose-oxydase. Le glucose présent dans l'échantillon de plasma est oxydé en acide gluconique et en peroxyde d'hydrogène, selon la réaction suivante :



L'eau oxygéné ainsi formé, en présence de la peroxydase et du phénol, oxyde un chromogène (4-aminoantipyrine) incolore en un produit coloré rouge à structure quinone-imine selon la réaction suivante :



L'intensité de la coloration mesurée à 504 nm est proportionnelle à la concentration en glucose.

· Valeurs de références :

Les valeurs retenues pour définir une glycémie normale selon la technique glucose oxydase/ peroxydase sont de 0,75 g/l à 1,10 g/l.

### **c. Dosage de l'HbA1c :**

Le dosage de l'HbA1c a été réalisé sur l'analyseur Cobas® 6000 de la société Roche Diagnostics par méthode immunoturbidimétrique.

· Principe

La technique de dosage de l'HbA1C repose sur le principe de l'immunoturbidimétrie. Après hémolyse, l'Hb libérée subit une dégradation protéique par la pepsine pour permettre la réaction immunologique avec la partie N-terminale de la chaîne  $\beta$ .

Pour le dosage de l'Hb, les hèmes sont oxydés, l'Hb totale est déterminée dans l'hémolysat à l'aide d'une méthode colorimétrique fondée sur la formation d'un chromophore brun-vert dans une solution détergente alcaline. L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration en Hb de l'échantillon et déterminée par la mesure de l'augmentation de l'absorbance à 552 nm. Le résultat du dosage est

calculé à l'aide d'une constante déterminée à partir du calibrateur primaire chlorohémine.

Le dosage de l'HbA1c utilise des anticorps monoclonaux fixés à des particules de latex. Les anticorps se lient à la partie N-terminale de la chaîne  $\beta$  de l'HbA1c avec une grande spécificité aux quatre premiers acides aminés. Les anticorps encore libres sont agglutinés à l'aide d'un polymère synthétique présentant plusieurs répliques de la partie N-terminale de la chaîne  $\beta$  et sa fraction de valine glyquée (2-déoxyfructosevaline).

De plus, ce choix d'anticorps explique pourquoi les variants de l'Hb comme l'HbS, l'HbE, l'HbC et l'HbD n'affectent pas les résultats de l'HbA1c générés par ce test. Les mutations générant les variants courants de l'Hb ne sont pas contenues dans la région détectée par l'anticorps (les quatre premiers acides aminés de l'extrémité N-terminale de la chaîne  $\beta$ -globine) et la séquence d'acides aminés est donc préservée et identifiée indépendamment de variant.

Le logiciel de l'analyseur intègre les données brutes recueillies lors de chaque analyse. Un compte rendu d'analyse et un chromatogramme sont générés pour chaque échantillon. Il comporte les informations suivantes : date et heure du dosage, identification de l'échantillon (le chromatogramme et le taux de l'HbA1c en %).

Les résultats de HbA1c sont présentés en pourcentage ( $100 \times \text{HbA1c} / \text{Hb totale}$ ) et standardisé IFCC/DCCT.

#### **d. Autres paramètres biochimiques :**

- Bilan rénal : créatinine : (VN : 5 à 12 mg/L) urée : (VN : 0.21 à 0.43g/l)
- Bilan hépatique : Bilirubine totale (VN : 0 à 10 mg /l), ALAT (VN : 5 à 50UI/l), ASAT (VN : 10 à 50 UI/l), la phosphatase alcaline (PAL) (VN : 40 à 129 UI/l), Gamma GT (VN : 10 à 66 UI/L).

### **3. Analyse et traitement des données**

Les données ont été codées et saisies sur Excel, puis analysées à l'aide du logiciel SPSS 25 en collaboration avec le service d'épidémiologie clinique et santé communautaire, CHU Hassan II, Fès.

Pour la partie descriptive, les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne et leur écart-type, ainsi que par leurs valeurs minimales et maximales. Les variables qualitatives ont été exprimées par leur effectif et leur fréquence.

Les coefficients de corrélation sont obtenus par le calcul du coefficient de Bravais-Pearson, qui permet de détecter la présence ou l'absence d'une relation linéaire entre deux variables quantitatives.

Le seuil de signification (p) retenu était de 0,05 %. Les résultats sont rapportés sous forme de graphiques et de tableaux commentés.

La réalisation des graphiques a été effectuée avec le logiciel Microsoft Excel 2010.

### **4. Considérations éthiques**

L'aspect éthique sera pris en considération tout au long de notre étude et nous avons entrepris des mesures pour cette fin, à savoir :

- L'obtention de l'accord du chef du service.
- Explication des objectifs et l'intérêt de l'étude.

- Le respect de confidentialité.
- Le droit à l'anonymat : les participants à cette étude ont été informés qu'ils avaient le droit et la liberté à décider de l'étendue de l'information à donner.
- Le droit à l'autodétermination : ce principe est respecté et signalé à tous les participants à cette étude. Ces derniers ont été informés qu'ils avaient le droit de décider librement de leur participation ou non à l'étude.

# RÉSULTATS

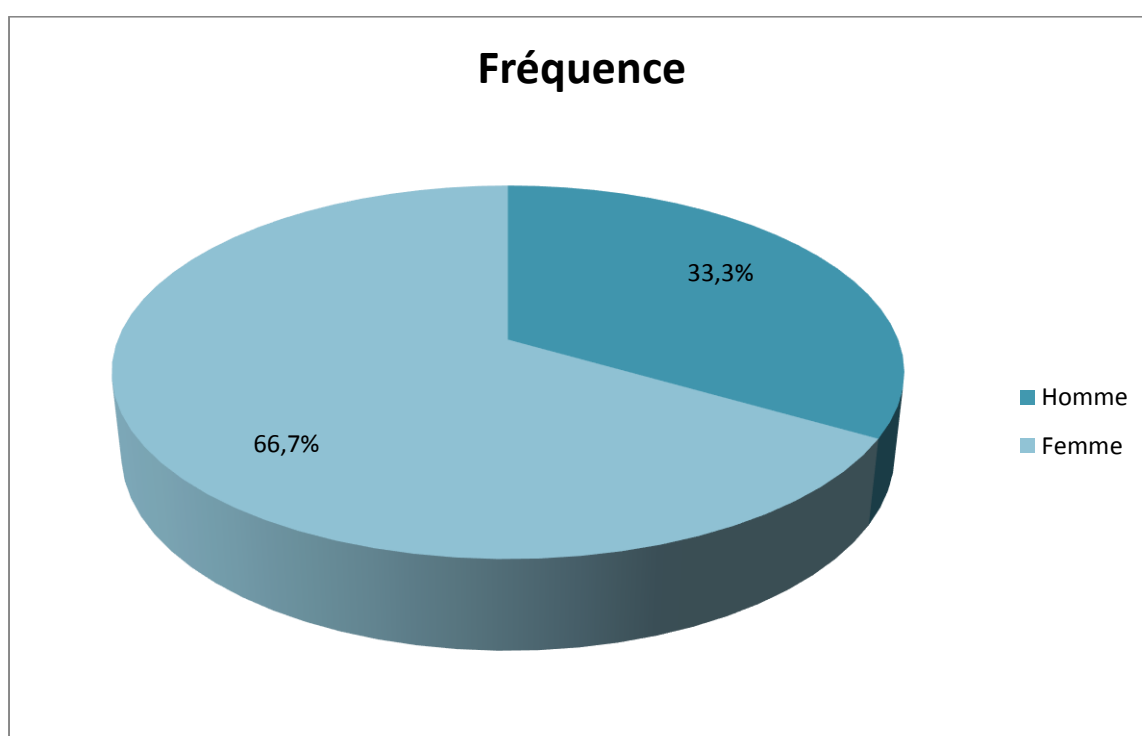


## A. Description de la population étudiée

- ✓ Paramètres socio-démographiques

### 1. Le sexe :

La population étudiée est composée de 136 femmes (66,7%) et de 68 hommes (33,3%), avec un sexe ratio (H/F) de 0,5 (**Figure 13**).



**Figure 13: Répartition des patients selon le sexe.**

## 2. L'âge :

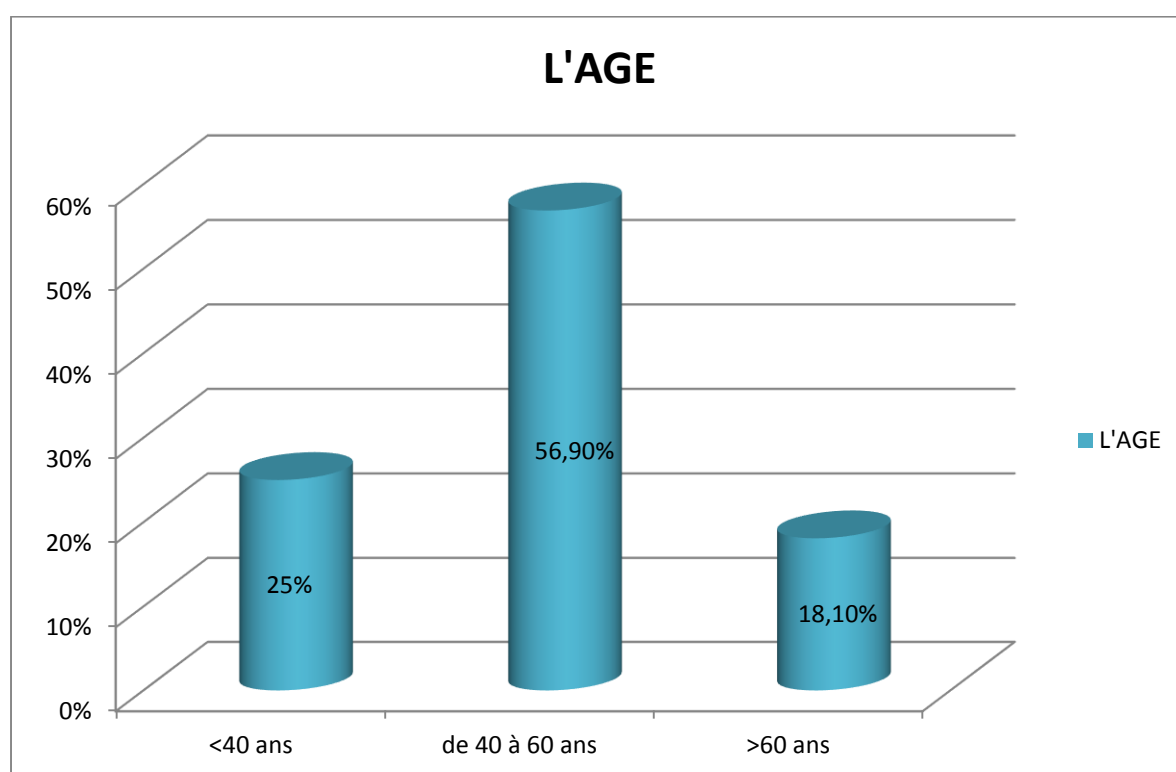
L'âge moyen des patients était de 47,67 ans, allant de 18 à 77 ans. La moyenne d'âge était de 44,58 ans pour les femmes et de 53,84 ans pour les hommes avec une différence statistiquement significative  $p = 0,005\%$ .

Selon l'âge, les patients ont été répartis en 3 groupes (Figure 14) :

Le groupe 1 : < 40 ans, constituait de 51 patients (25,0%) d'âge moyen de 27,37 ans.

Le groupe 2 : entre 40 et 60 ans, comportait 116 patients (56,9%) avec une moyenne d'âge de 50,65 ans.

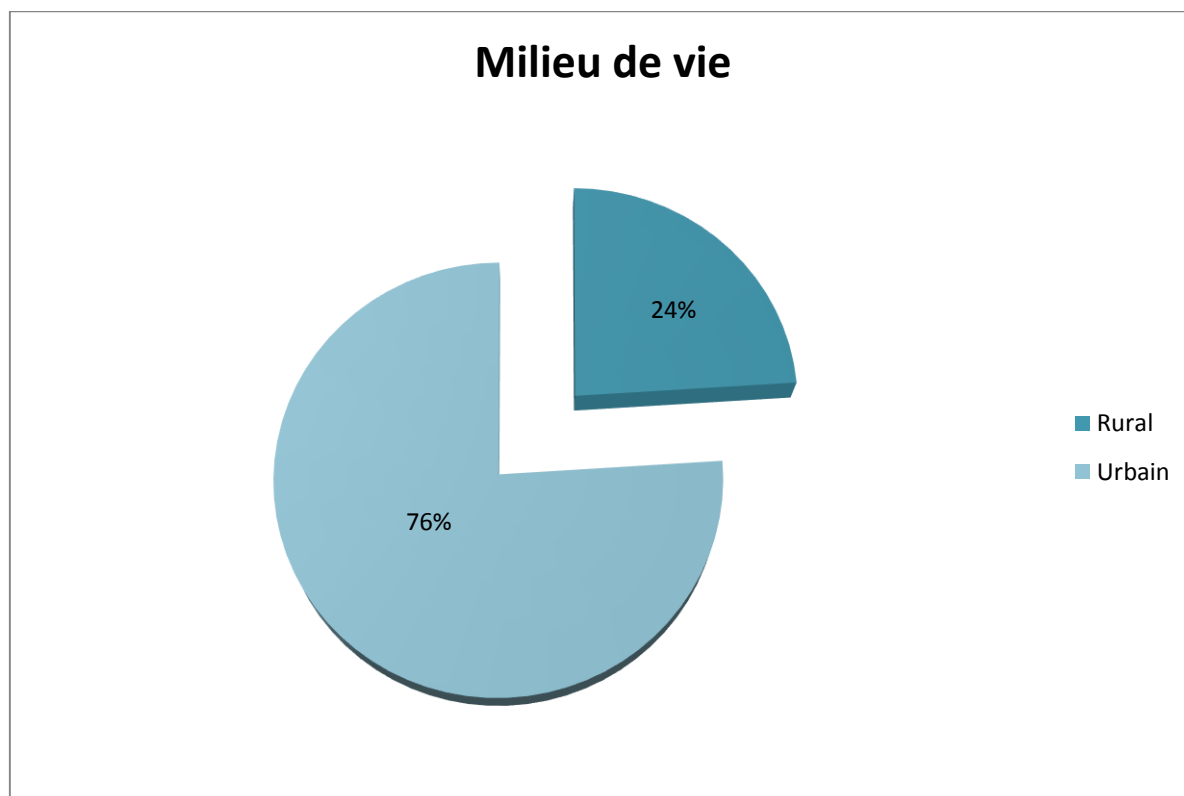
Le groupe 3 : > 60 ans, constituait de 37 patients (18,1%) avec une moyenne d'âge de 66,30 ans.



**Figure 14: Répartition des patients selon les tranches d'âge.**

### 3. Le milieu de vie :

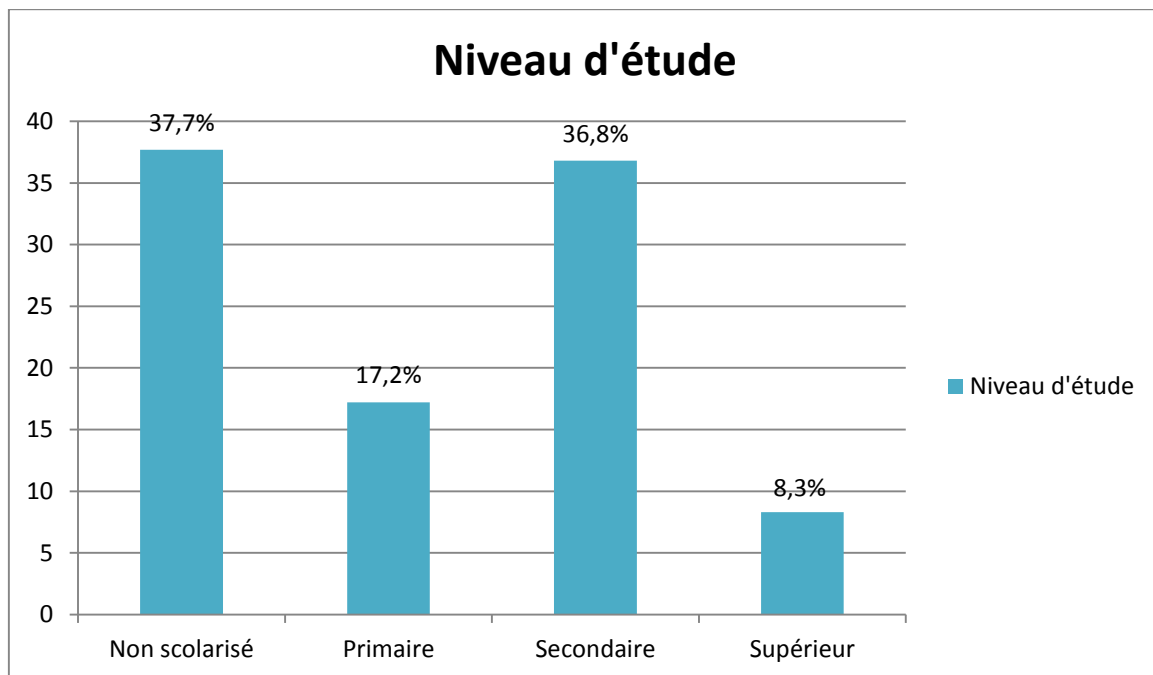
Quant à l'origine géographique, la majorité des patients résidaient en milieu urbain (155), soit 76 % de l'ensemble de la population d'étude (**Figure 15**).



**Figure 15: Répartition des patients selon le milieu de vie.**

#### 4. Niveau d'étude :

Concernant le niveau d'étude des patients recrutés, 77 (37,7%) étaient des analphabètes, 35 (17,2 %) avaient un niveau primaire, 75 (36,8%) avaient un niveau secondaire, et 17 (8,3%) qui avaient un niveau supérieur (Figure 16).



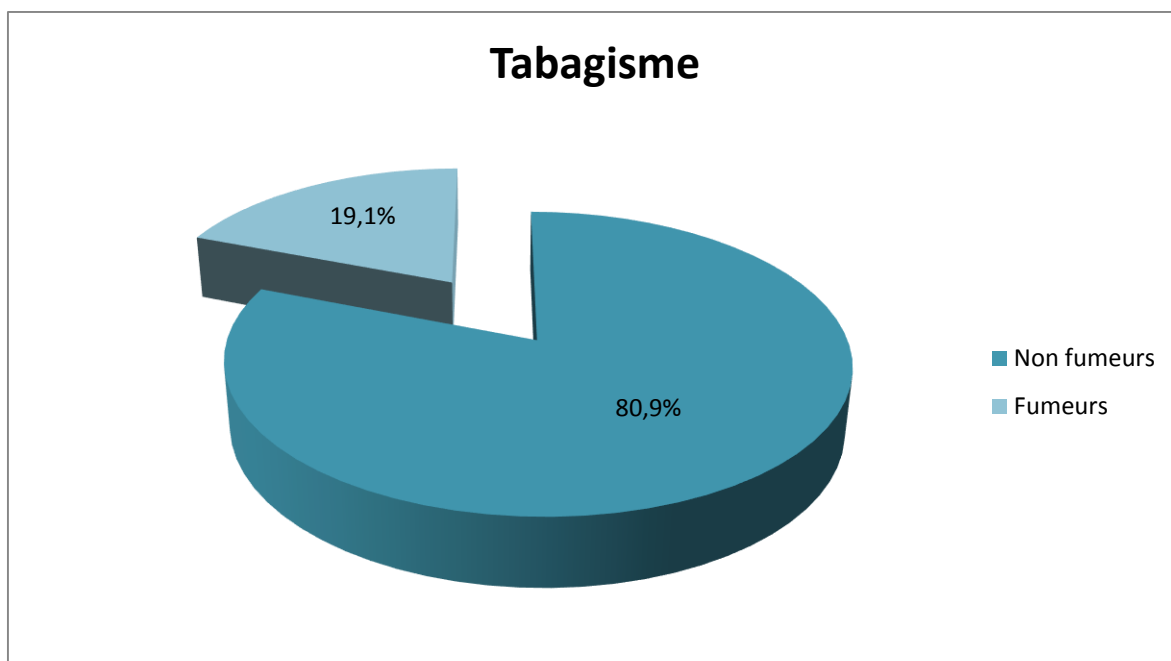
**Figure 16: Répartition des patients selon le niveau d'étude.**

#### ✓ Paramètres cliniques

##### 1. Les antécédents médicaux :

##### a. Tabagisme :

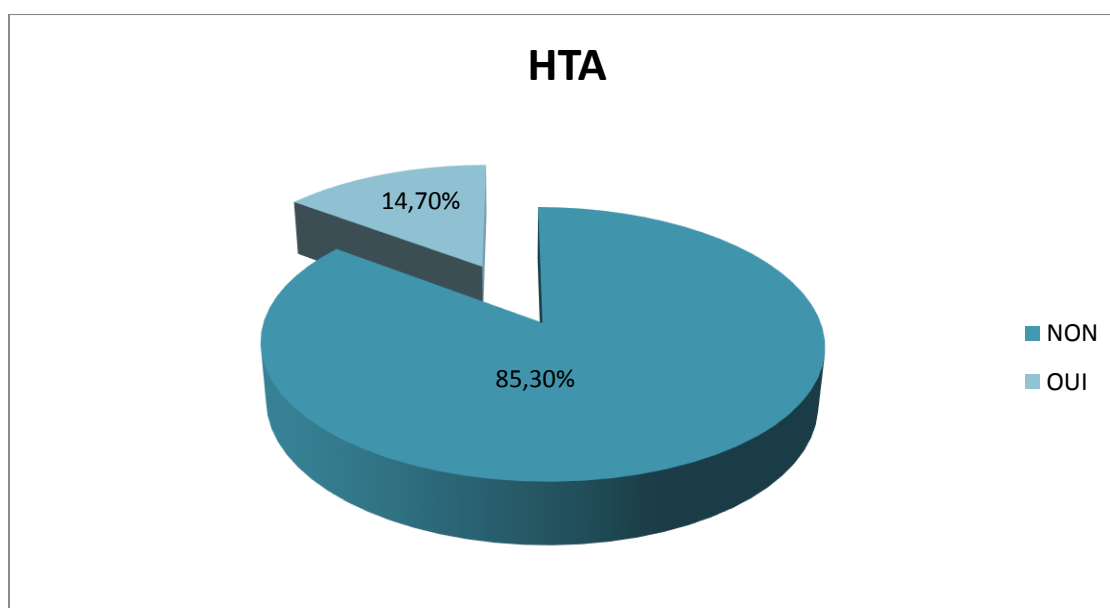
Les sujets non-fumeurs représentaient 165 (80,9%) de l'ensemble de la population, alors que les fumeurs n'en représentaient que 19,1% (Figure 17).



**Figure 17: Répartition des patients selon la notion du tabagisme.**

**b. HTA :**

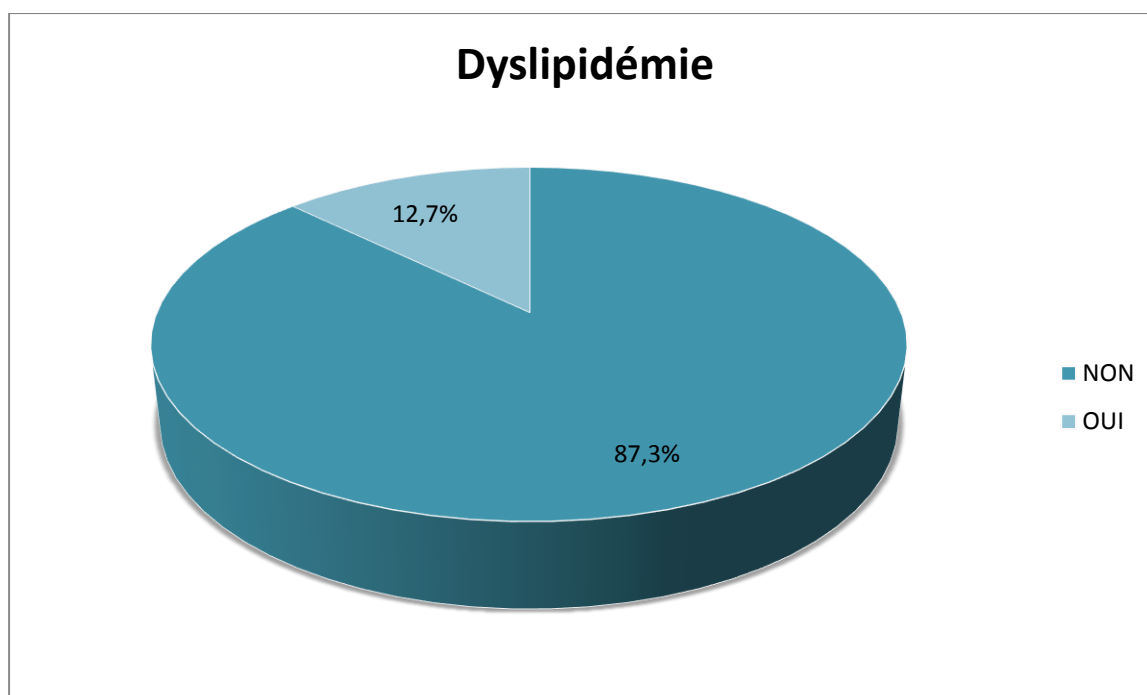
L'HTA était présente chez 30 personnes soit 14,7% de la population étudiée alors que la majorité des patients 174 soit 85,3% n'avait pas d'hypertension artérielle (figure 18).



**Figure 18: Répartition des patients selon l'hypertension artérielle.**

**c. Dyslipidémie :**

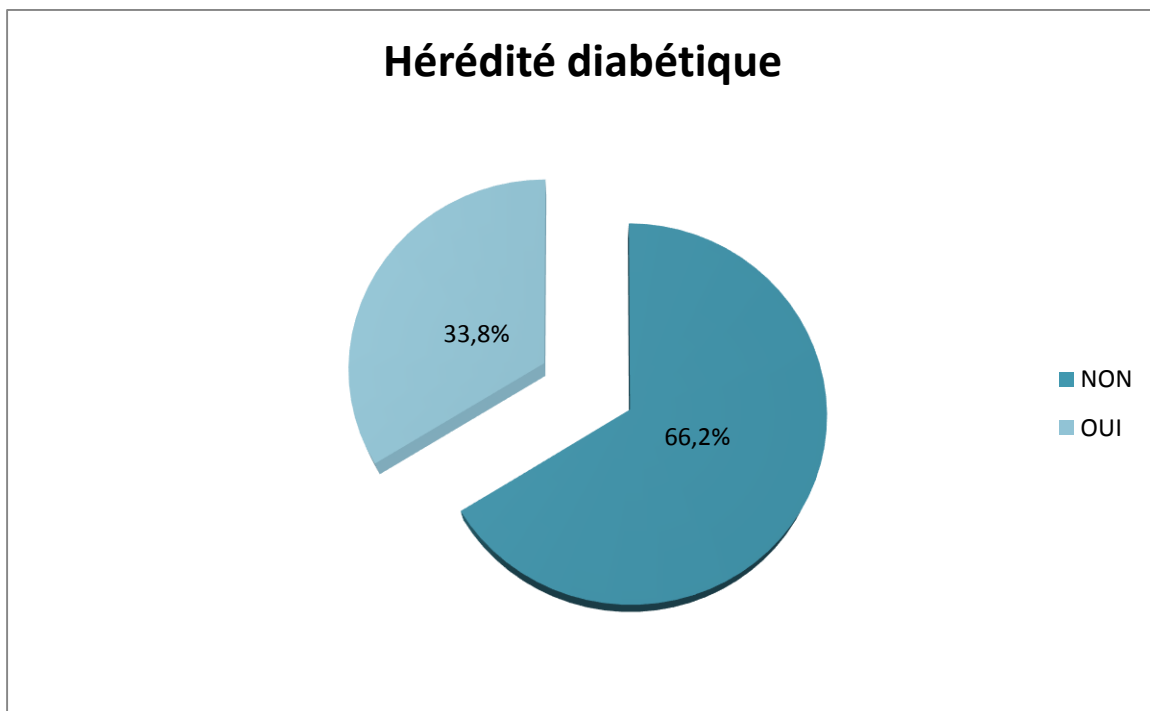
Parmi les sujets recrutés, nous avons mentionné 26 cas soit 12,7% qui présentaient une dyslipidémie (Figure 19).



**Figure 19: Répartition des patients selon la dyslipidémie.**

**d. Hérédité diabétique :**

La notion de diabète familiale a été rapporté par 69 sujets soit 33,8% des cas (Figure 20).



**Figure 20: Répartition des patients selon l'hérédité diabétique.**

## **2. Les paramètres de l'examen clinique :**

### **a. La taille :**

La taille moyenne était  $1,72 \pm 0,057$  m chez les hommes et  $1,60 \pm 0,053$  m chez les femmes, avec une valeur  $p < 0,001$ .

### **b. Le poids :**

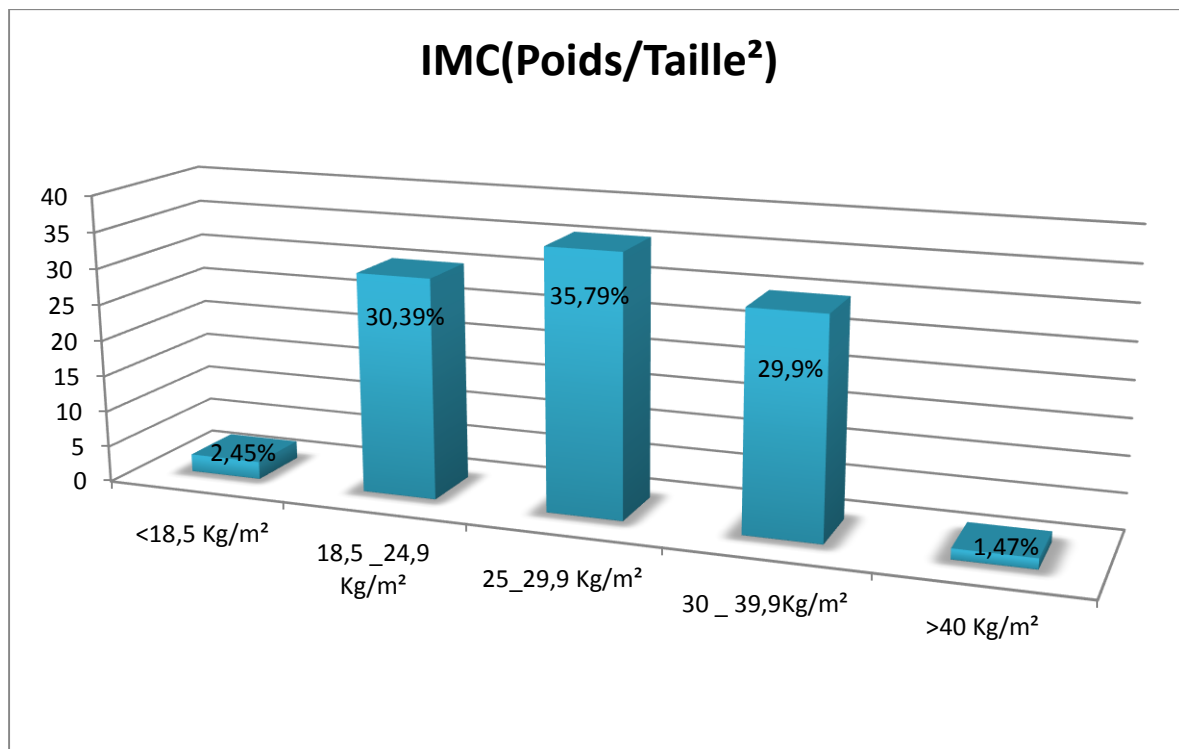
Le poids moyen était de  $79,15 \pm 14,19$  kg chez les hommes et  $73,15 \pm 13,43$  Kg chez les femmes, avec une valeur  $p = 0,004$ .

### **c. L'IMC :**

La valeur moyenne de l'IMC était de  $27,77 \pm 5,08$  kg/m<sup>2</sup> chez les sujets recrutés. L'IMC moyen était de  $26,64 \pm 4,65$  kg/m<sup>2</sup> chez les hommes et de  $28,34 \pm 5,21$  kg/m<sup>2</sup> chez les femmes, avec une différence statistiquement significative ( $p = 0,025$ ).

Dans la population étudiée, 2,45% des patients avaient un IMC < 18,5 kg/m<sup>2</sup>, 30,39% avaient un IMC entre 18,5 et 24,9 kg/m<sup>2</sup>, 35,79% des sujets avaient un IMC

entre 25 et 29,9 Kg/m<sup>2</sup> et 29,9% avaient un IMC entre 30 et 39,9 Kg/m<sup>2</sup> et 1,47% avaient un IMC  $\geq$  40 kg/m<sup>2</sup> (Figure 21).



**Figure 21: Répartition des patients selon l'IMC.**

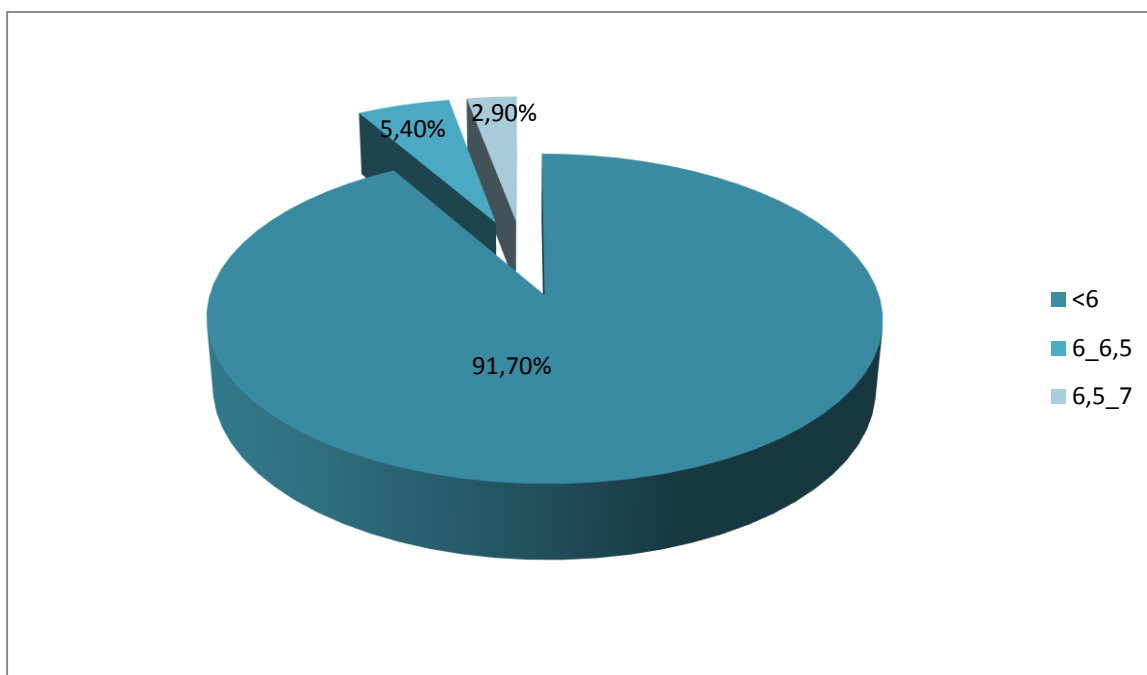
✓ Paramètres biologiques

1. HbA1c :

La moyenne de l'HbA1c était de 5,37 %  $\pm$  0,47 % chez l'ensemble des sujets. Elle était de 5,29  $\pm$  0,44 % chez les femmes et de 5,54  $\pm$  0,48 % chez les hommes, avec une différence statistiquement significative  $p < 0,001$ .

La distribution des valeurs de l'HbA1c est représentée dans la figure 22. Nous constatons que 187 sujets soit 91,7% de notre population montraient des valeurs de l'HbA1c inférieures à 6%, 11 sujets (5,4%) avaient une HbA1c située entre 6 et 6,5%, et 6 personnes (2,9%) présentaient une HbA1c de 6,5 à 7%.



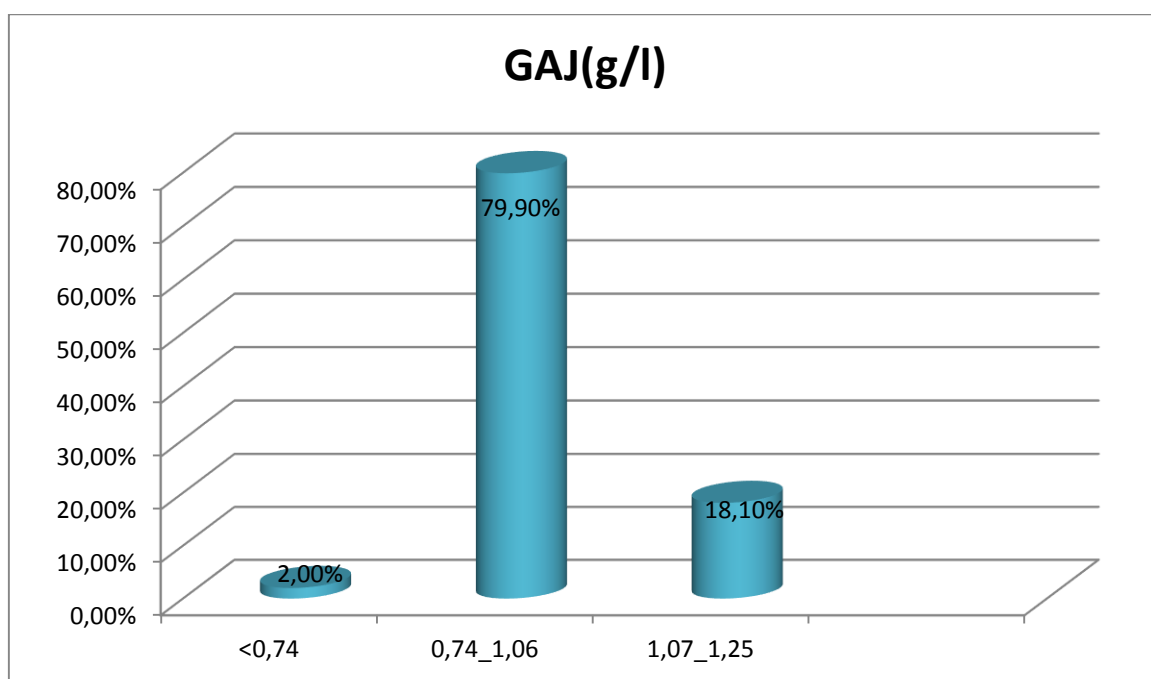


**Figure 22: Distribution des valeurs de l'HbA1c.**

## 2. GAJ :

La moyenne de la glycémie à jeun était de  $0,95 \pm 0,117$  g/l chez nos patients. Elle était de  $1,00 \pm 0,117$  g/l chez les hommes et de  $0,93 \pm 0,110$  g/l chez les femmes, avec une différence statistiquement significative  $p < 0,001$ .

La répartition de la GAJ est représentée dans la **figure 23**. 163 soit 79,9% des sujets avaient une glycémie à jeun normale comprise entre 0,74 et 1,06 g/l, 37 (18,1%) avaient une glycémie à jeun entre 1,07 et 1,25 g/l et 4 (2%) avaient une glycémie à jeun  $< 0,74$  g/l.

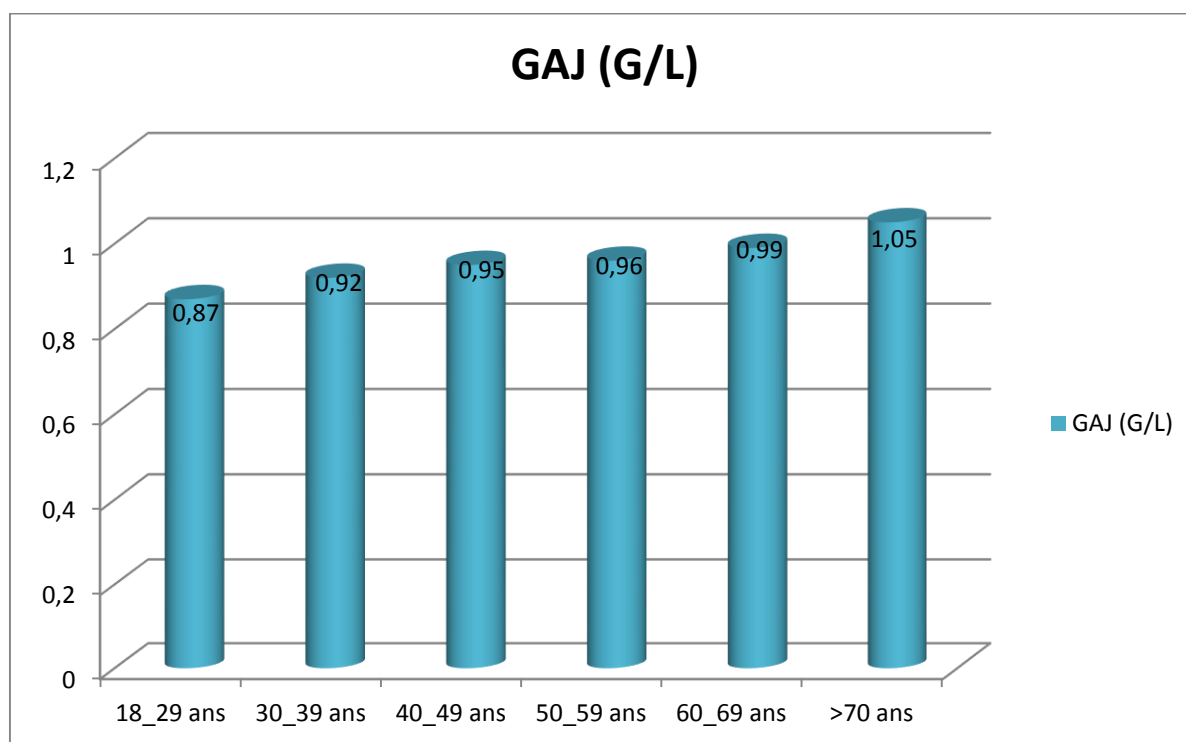


**Figure 23: Distribution des valeurs de la glycémie à jeun.**

## B. Étude de la glycémie à jeun

### 1. Variation de la glycémie à jeun selon l'âge

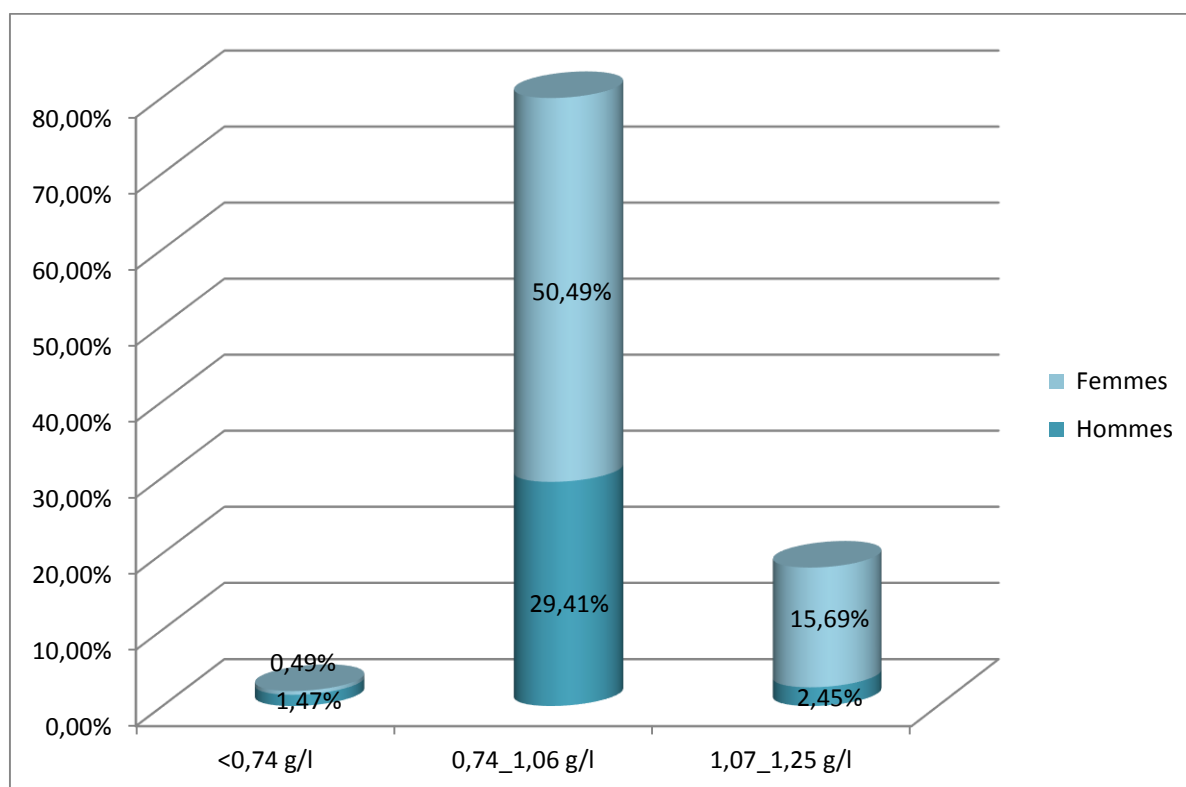
La figure 24 représente la variation de la glycémie à jeun en fonction de l'âge chez les sujets de notre étude. On note une augmentation de 0,036 g/l par classe d'âge de 10 ans.



**Figure 24: Variation de la glycémie à jeun selon l'âge.**

## 2. Variation de la glycémie à jeun selon le sexe

Les résultats de la répartition de la glycémie à jeun selon le sexe des sujets sont représentés dans la **figure 25**. 1,47% des hommes et 0,49% des femmes montrent des valeurs de la GAJ inférieures à 0,74g/l. 29,41% des hommes et 50,49% des femmes avaient une GAJ entre 0,74 et 1,06 g/l, 2,45% des hommes et 15,69% des femmes avaient une GAJ entre 1,07 et 1,25 g/l.



**Figure 25: Répartition de la glycémie à jeun des sujets selon le sexe.**

### 3. Variation de la glycémie à jeun selon les antécédents cliniques :

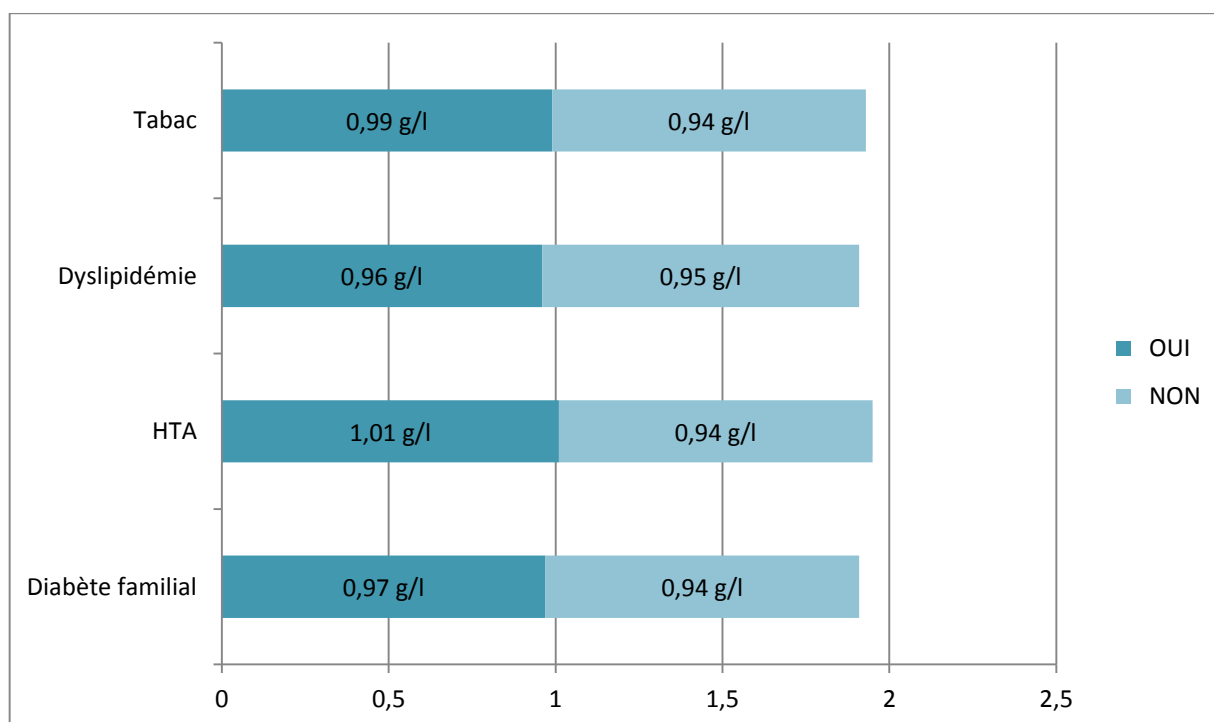
La figure 26 représente les variations de la glycémie à jeun des patients selon leurs antécédents cliniques : diabète familial, HTA, dyslipidémie et le tabagisme. On note une légère augmentation de la GAJ en présence de l'un de ces antécédents.

La valeur moyenne de la GAJ était de 0,97 g/l chez les sujets qui avaient une notion de diabète familial et de 0,94 g/l chez les autres ( $p=0,180$ ).

La valeur moyenne de la GAJ était de 1,01 g/l chez les sujets hypertendus et de 0,94 g/l chez les normotendus ( $p=0,003$ ).

La valeur moyenne de la GAJ était de 0,96 g/l chez les sujets avec une dyslipidémie et de 0,95 g/l chez les non dyslipidémiques ( $p=0,685$ ).

La valeur moyenne de la GAJ était de 0,99 g/l chez les fumeurs et de 0,94 g/l chez les non-fumeurs ( $p=0,019$ ).

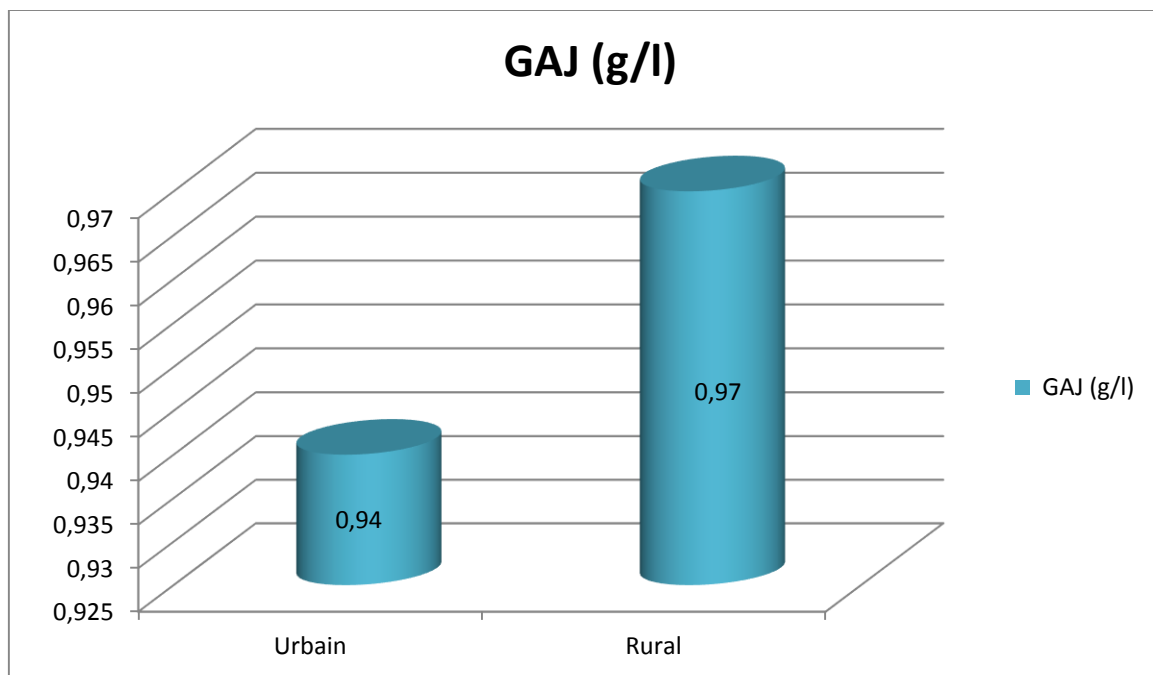


**Figure 26: Répartition des valeurs de la glycémie à jeun selon la présence ou non des antécédents cliniques.**

#### 4. Variation de la glycémie à jeun selon les paramètres

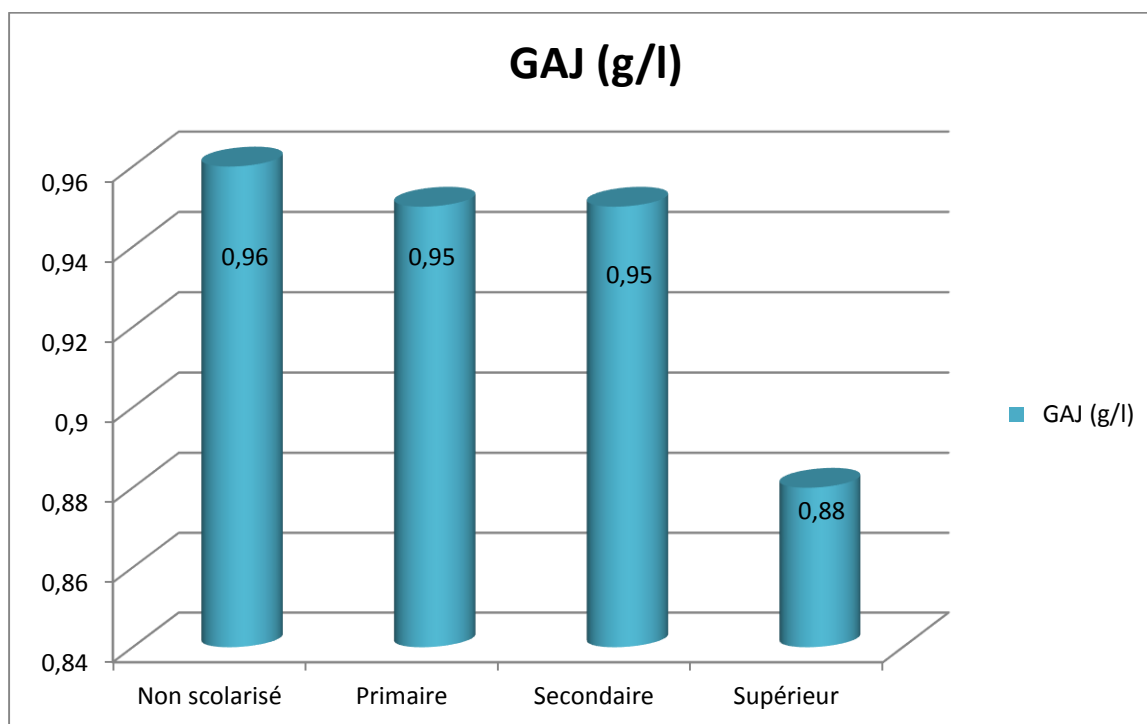
##### sociodémographiques :

La Figure 27 représente la répartition des valeurs de la glycémie à jeun selon milieu de vie. La valeur moyenne de la GAJ était de 0,97 g/l chez les patients résidaient en milieu rural et de 0,94 g/l chez les patients résidaient en milieu urbain ( $p= 0,290$ ).



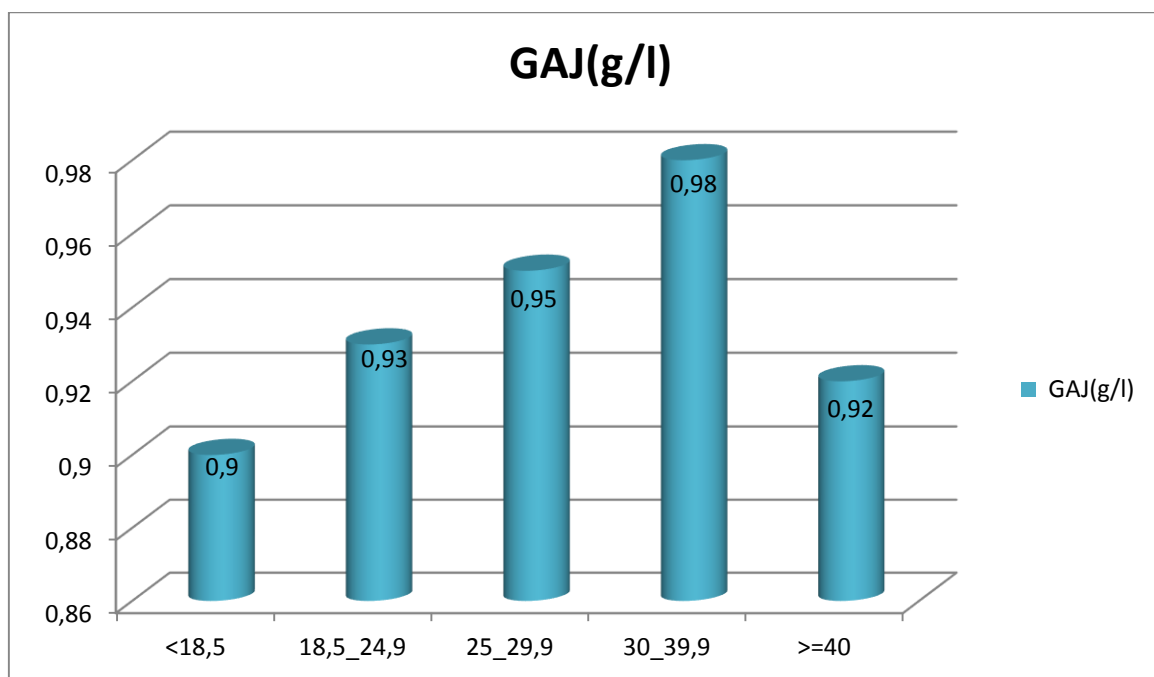
**Figure 27: Répartition des valeurs de la glycémie à jeun selon le milieu de vie des sujets.**

La **figure 28** représente la répartition des valeurs de la GAJ selon le niveau d'étude des sujets. La valeur moyenne de la GAJ était de 0,96 g/l chez les sujets analphabètes, 0,95 g/l chez les sujets qui avaient un niveau primaire et secondaire, et 0,88 g/l chez les sujets qui avaient un niveau d'étude supérieur. La valeur de signification  $p$  entre le niveau d'étude supérieur et les non scolarisés est de 0,026.



**Figure 28: Répartition des valeurs de la glycémie à jeun des sujets selon leur niveau d'étude.**

La figure 29 représente la répartition des valeurs de la glycémie à jeun des sujets selon leurs IMC. La valeur moyenne de la GAJ était de 0,90 g/l chez les sujets ayant un IMC < 18,5 Kg/m<sup>2</sup>, 0,93 g/l chez les sujets avec un IMC entre 18,5 et 24,9 Kg/m<sup>2</sup>, 0,95 g/l chez les sujets présentant un IMC entre 25 et 29,9 Kg/m<sup>2</sup>, 0,98 g/l chez les sujets ayant un IMC entre 30 et 39,9 Kg/m<sup>2</sup> et 0,92 g/l chez les sujets avec un IMC ≥ 40 Kg/m<sup>2</sup>. La valeur de signification  $p$  entre moins 40 et au-delà de 40 Kg/m<sup>2</sup> est de 0,250.



**Figure 29: Répartition des valeurs de la glycémie à jeun selon l'IMC des sujets (Kg/m<sup>2</sup>).**



## 5. Valeurs usuelles de la glycémie à jeun

Les valeurs usuelles ont été fixées en prenant la valeur moyenne plus ou moins deux fois l'écart-type de l'échantillon testé.

Les résultats des valeurs usuelles de la glycémie à jeun trouvés chez les 204 sujets sains sont de 0,716 à 1,184 g/l.

## 6. Évolution de la glycémie à jeun selon l'âge et le sexe

Les valeurs de la GAJ augmentaient significativement avec l'âge pour les deux sexes ( $p < 0,001$ ) (Figure 30). Une augmentation d'âge de dix ans était associée à une augmentation de 0,036 g/l de la glycémie à jeun. Les valeurs moyennes étaient plus élevées chez les hommes par rapport aux femmes.

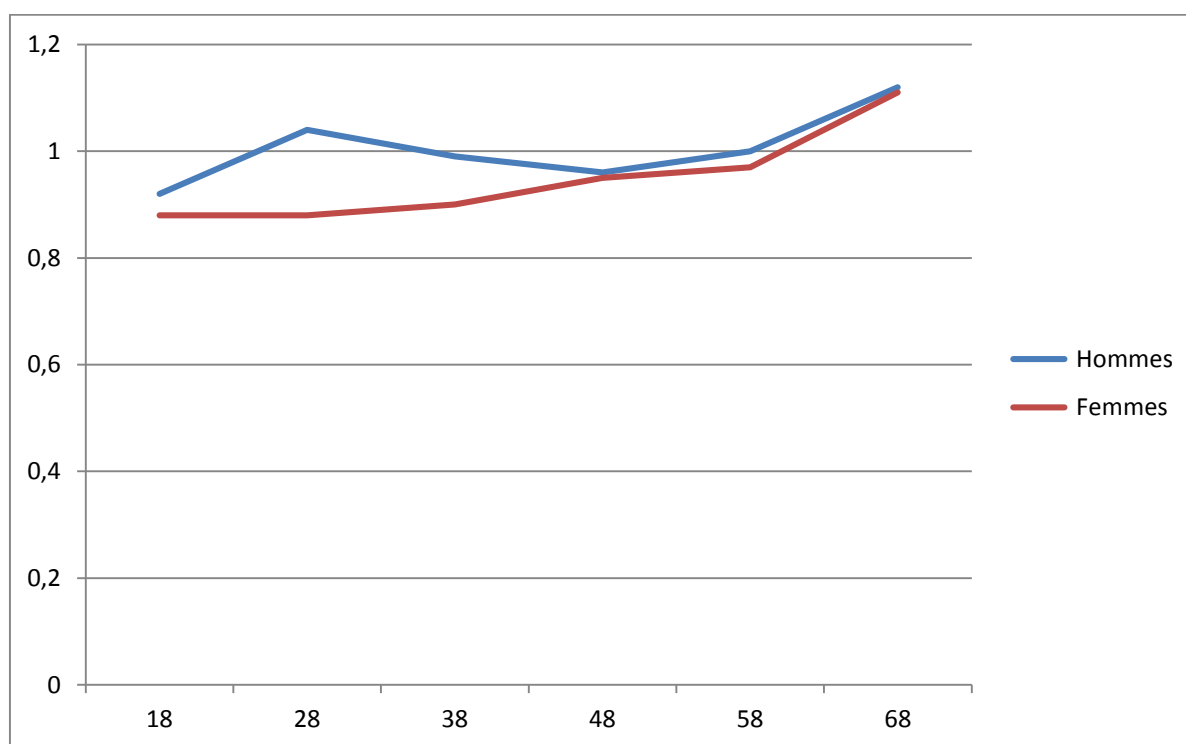
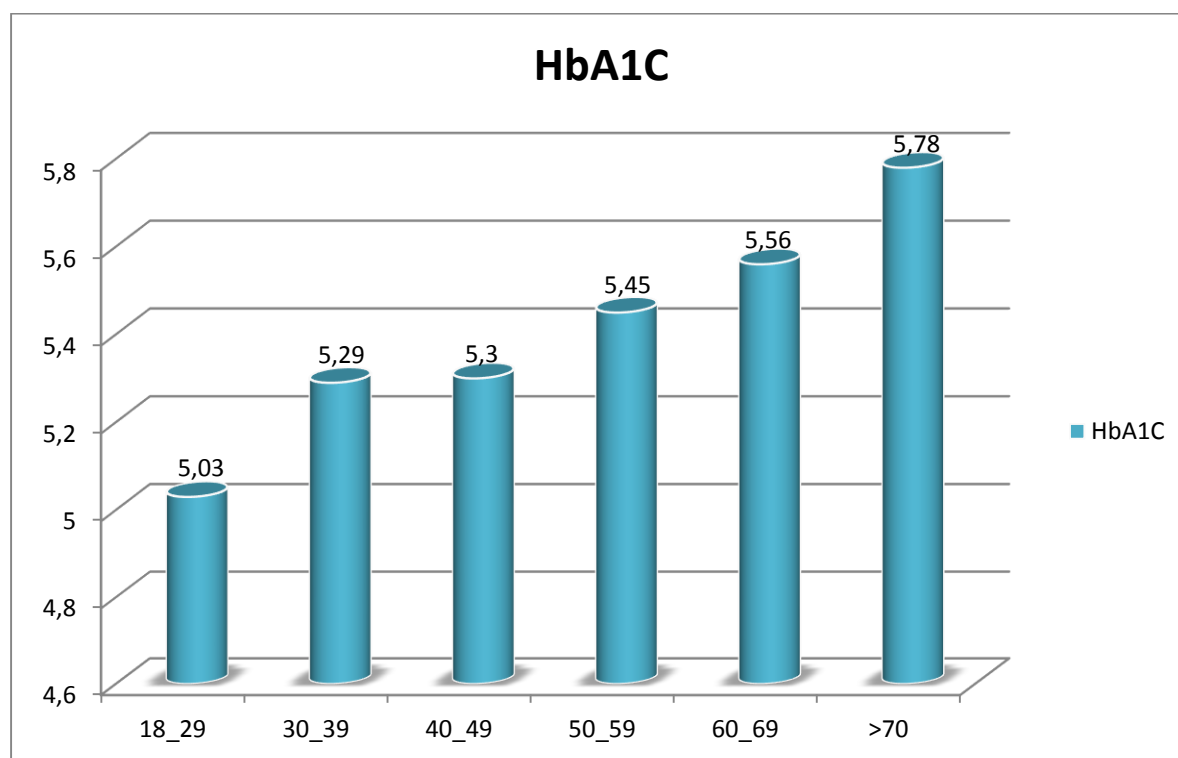


Figure 30: Évolution de la glycémie à jeun (g/l) selon l'âge et le sexe.

## C. Étude de l'hémoglobine A1c

### 1. Variation de l'HbA1c selon l'âge

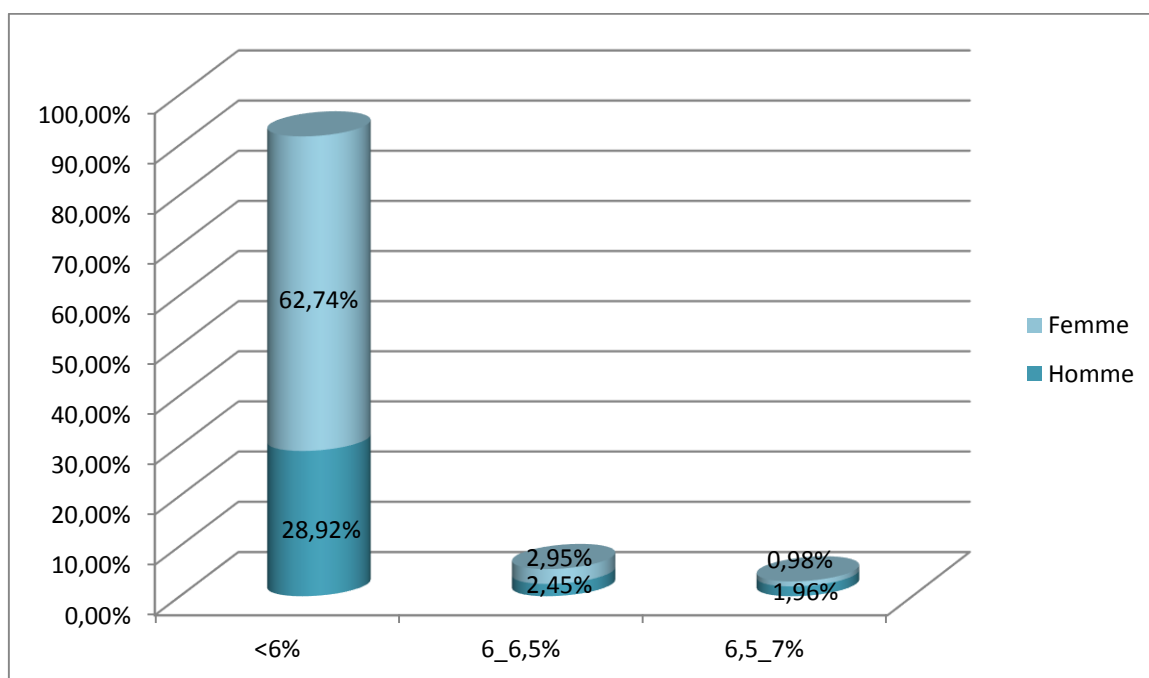
La figure 31 représente les variations de l'HbA1c en fonction de l'âge chez les sujets de notre série. On note une augmentation de 0,15% par classe d'âge de 10 ans.



**Figure 31: Variation de l'HbA1c selon l'âge des patients.**

## 2. Variation de l'HbA1c selon le sexe

Les résultats de la variation de l'HbA1c selon le sexe des sujets sont représentés dans la **figure 32**. 28,92 % des hommes et 62,74% des femmes montrent des valeurs de l'HbA1c inférieures à 6%. 2,45% des hommes et 2,95% des femmes avaient une HbA1c entre 6 et 6,5%, 1,96% des hommes et 0,98% des femmes avaient une HbA1c entre 6,5 et 7%.



**Figure 32: Variation de l'HbA1c selon le sexe des sujets.**

### 3. Variation de l'HbA1c selon les antécédents cliniques

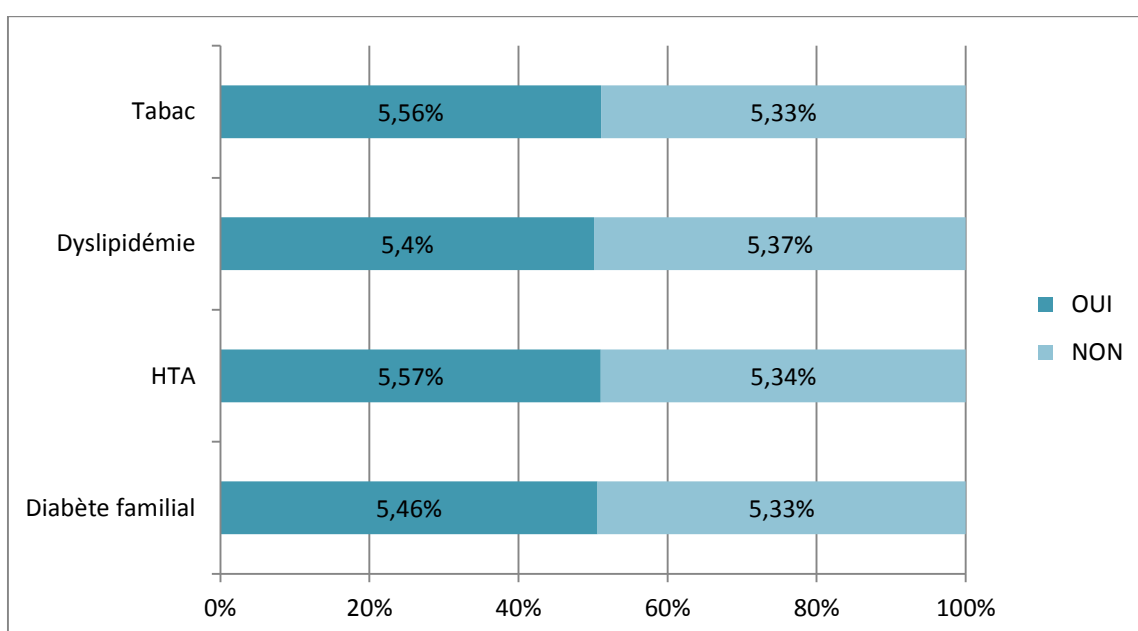
La figure 33 représente les variations de l'HbA1c chez nos patients selon leurs antécédents cliniques : diabète familial, HTA, dyslipidémie et le tabagisme. On note une légère augmentation de l'HbA1c en présence de l'un de ces antécédents.

La valeur moyenne de l'HbA1c était de 5,46 % chez les sujets qui avaient une notion de diabète familial et de 5,33 % chez les autres ( $p= 0,057$ ).

La valeur moyenne de l'HbA1c était de 5,57 % chez les sujets hypertendus et de 5,34 % chez les normotendus ( $p=0,012$ ).

La valeur moyenne de l'HbA1c était de 5,4 % chez les sujets avec une dyslipidémie et de 5,37 % chez les non dyslipidémiques ( $p=0,76$ ).

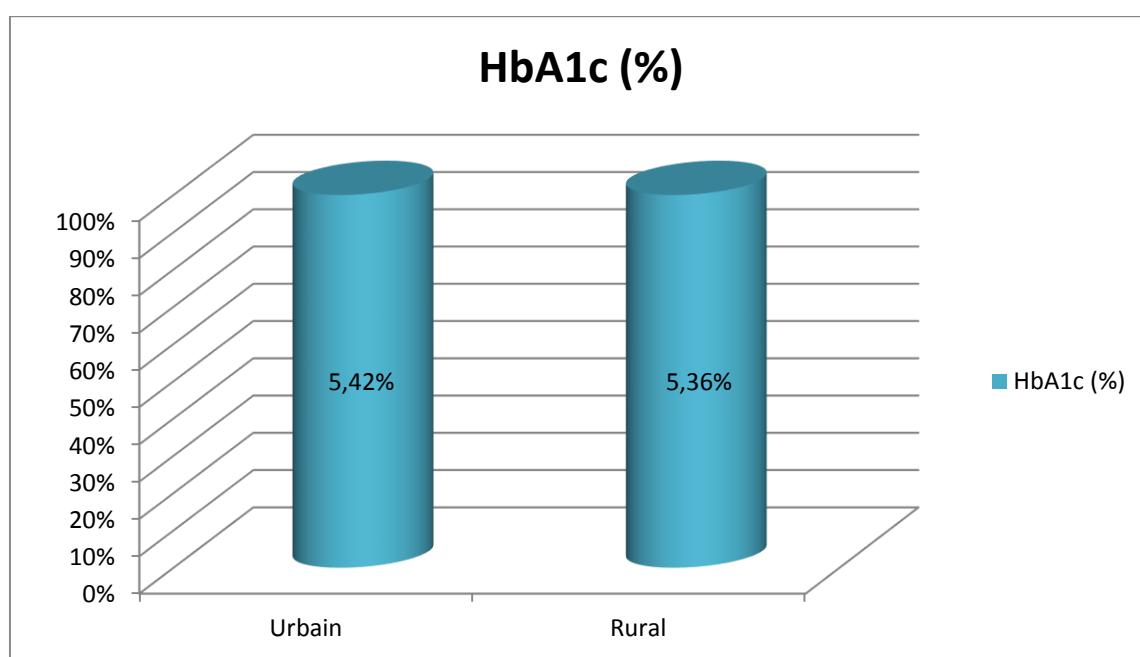
La valeur moyenne de l'HbA1c était de 5,56 % chez les fumeurs et de 5,33 % chez les non-fumeurs ( $p=0,005$ ).



**Figure 33: Répartition des valeurs de l'HbA1c selon la présence ou non des antécédents cliniques.**

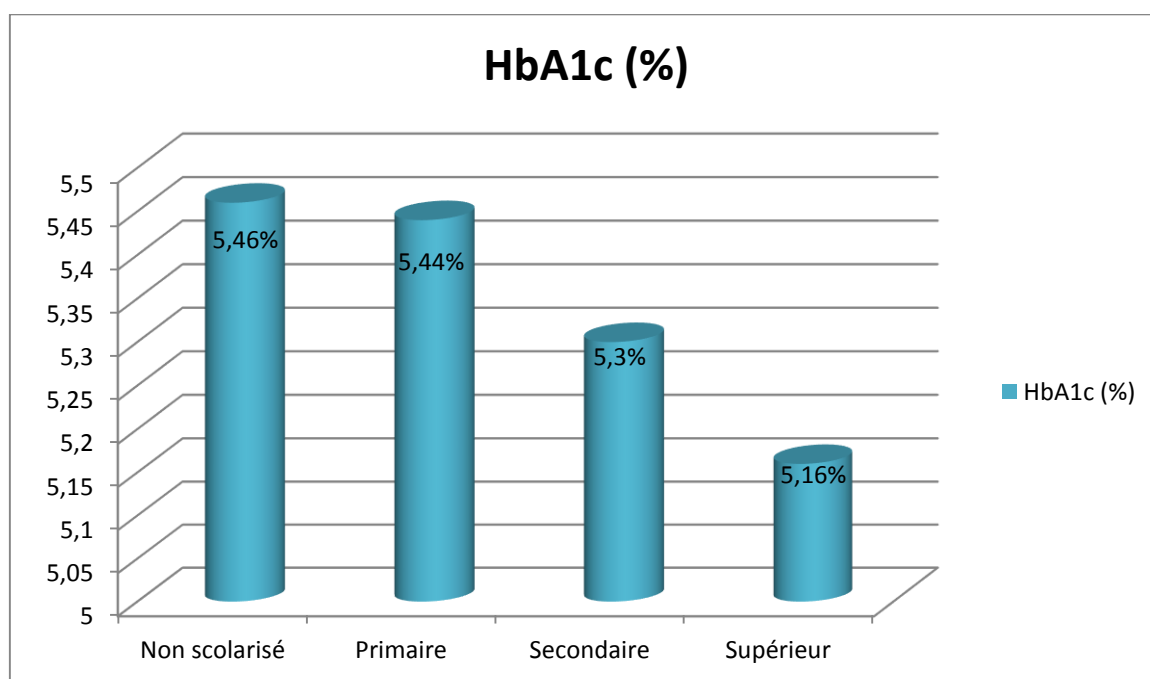
#### 4. Variation de l'HbA1c selon les paramètres socio-démographiques :

La Figure 34 représente la répartition des valeurs de l'HbA1c selon le milieu de vie des sujets. La valeur moyenne de l'HbA1c était de 5,36 % chez les patients résidant en milieu rural et de 5,42 % chez les patients résidant en milieu urbain ( $p = 0,413$ ).



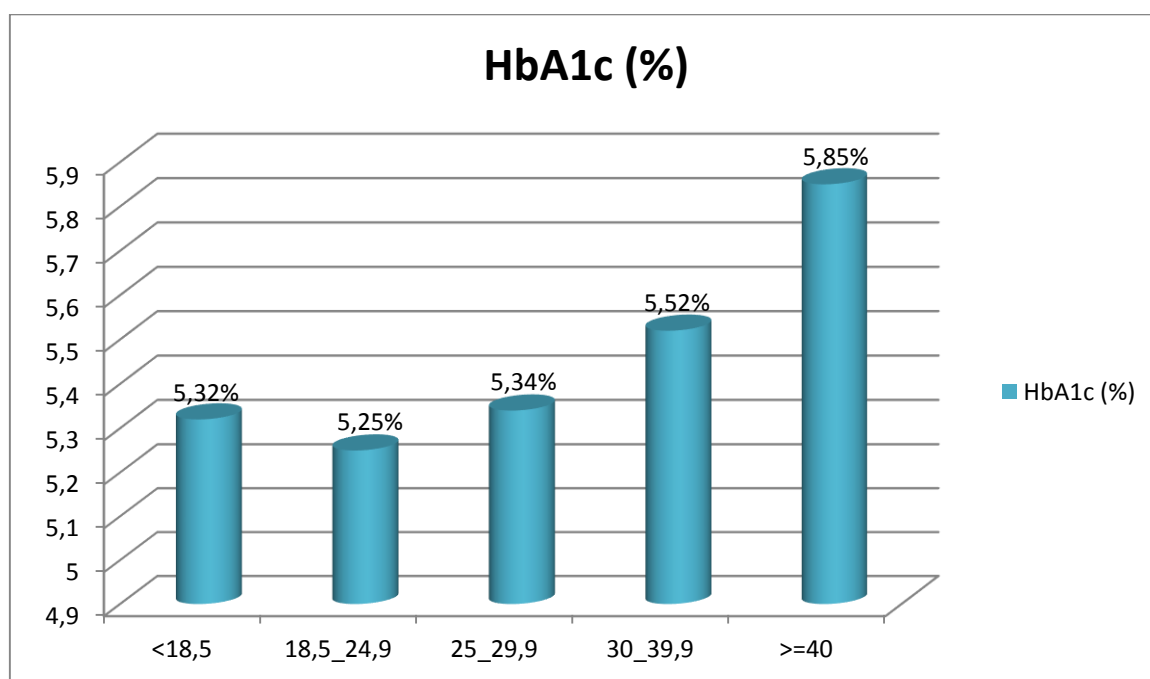
**Figure 34: Répartition des valeurs de l'HbA1c selon le milieu de vie.**

La figure 35 représente la répartition des valeurs de l'HbA1c selon le niveau d'étude des patients. La valeur moyenne de l'HbA1c était de 5,46 % chez les sujets analphabètes, 5,44 % chez les sujets qui avaient un niveau primaire, 5,3% chez les sujets qui avaient un niveau secondaire et 5,16 % chez les sujets qui avaient un niveau d'étude supérieur. La valeur de signification  $p$  entre le niveau supérieur et les autres niveaux d'étude est de 0,042.



**Figure 35: Répartition des valeurs de l'HbA1c des sujets selon leur niveau d'étude.**

La figure 36 représente la répartition des valeurs de l'HbA1c selon l'IMC. La valeur moyenne de l'HbA1c était de 5,32 % chez les sujets qui avaient un IMC < 18,5 Kg/m<sup>2</sup>, 5,25 % chez les sujets ayant un IMC entre 18,5 et 24,9 Kg/m<sup>2</sup>, 5,34 % chez les sujets qui avaient un IMC entre 25 et 29,9 Kg/m<sup>2</sup>, 5,52 % chez les sujets ayant un IMC entre 30 et 39,9 Kg/m<sup>2</sup> et 5,85 % chez les sujets qui avaient un IMC ≥ 40 Kg/m<sup>2</sup>. La valeur de signification *p* entre moins de 40 et au-delà de 40 Kg/m<sup>2</sup> est de 0,008.



**Figure 36: Répartition des valeurs de l'HbA1c selon l'IMC (Kg/m<sup>2</sup>).**

## 5. Les valeurs usuelles de l'HbA1c

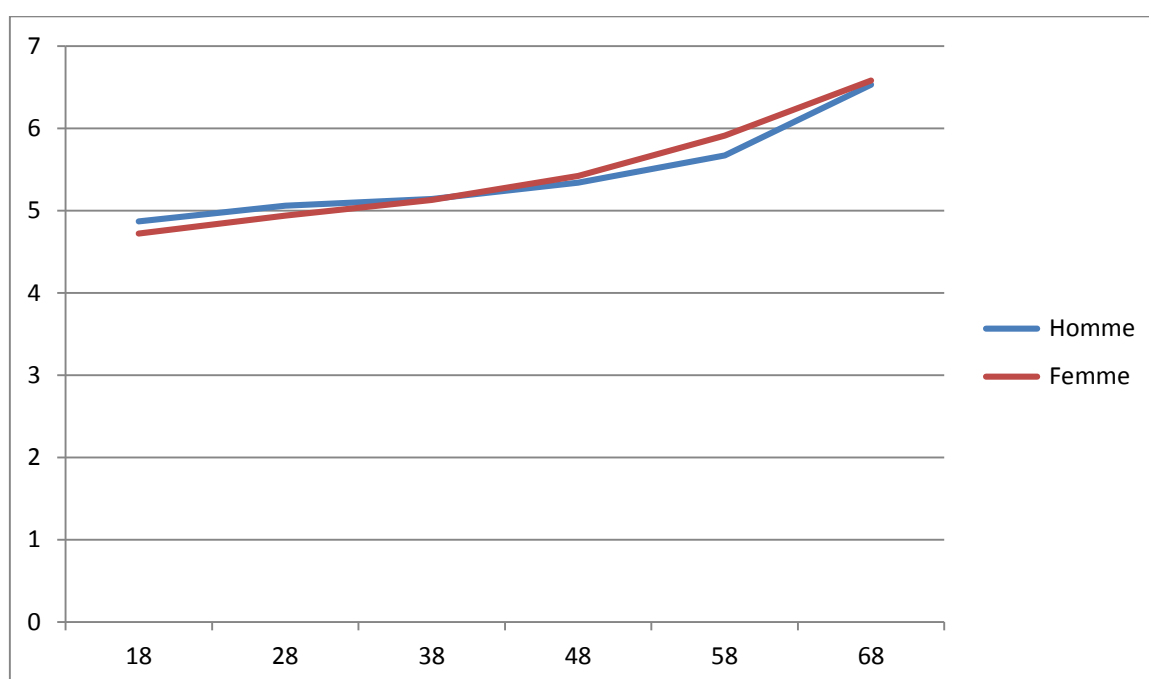
Les valeurs usuelles ont été fixées en prenant la valeur moyenne plus ou moins deux fois l'écart-type de l'échantillon testé.

Les résultats des valeurs usuelles de l'HbA1c selon DCCT/NGSP chez les sujets sans diabète connu étaient étendues de 4,43 à 6,31%.

## 6. Evolution de l'HbA1c selon l'âge et le sexe

La moyenne de l'HbA1c augmentait significativement avec l'âge pour les deux sexes ( $p < 0,001$ ) (**Figure 37**). Une augmentation d'âge de dix ans était associée à une augmentation de 0,15 % de l'HbA1c.

On note une légère différence entre les deux sexes, avant 40 ans les femmes présentent des valeurs d'HbA1c plus basses que les hommes et au-delà de 40 ans les femmes développent des valeurs un peu plus élevées que les hommes.



**Figure 37: Évolution de l'HbA1c (%) selon l'âge et le sexe.**

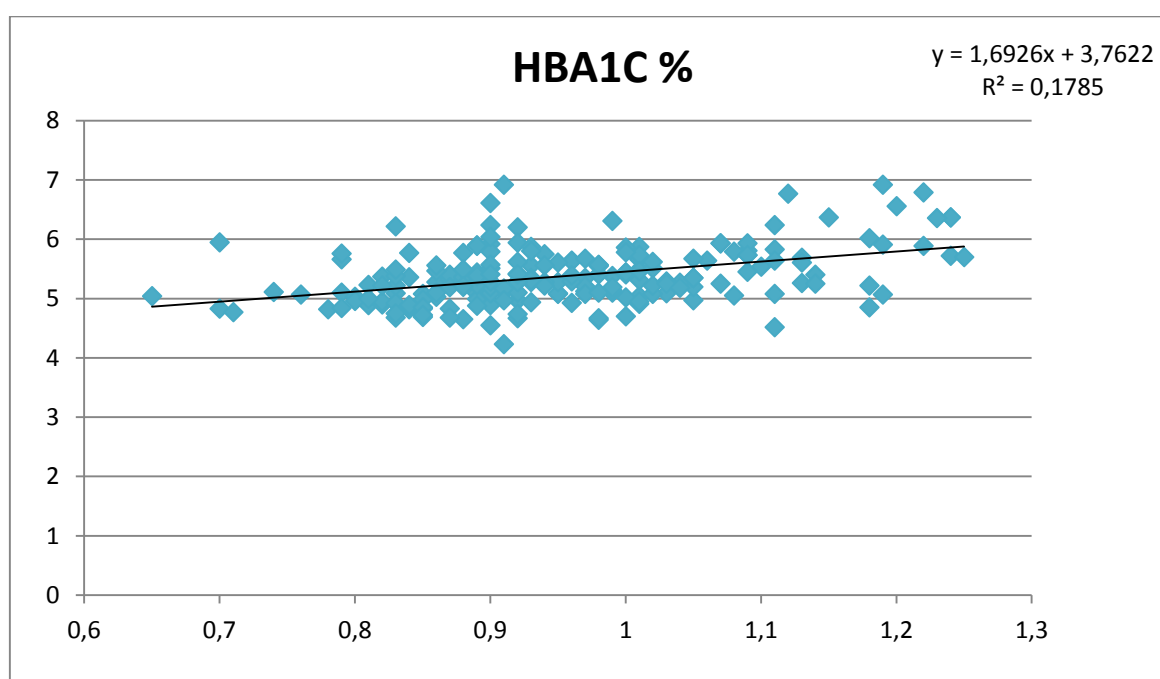


### D. Corrélation de l'HbA1c avec la glycémie

Le calcul du coefficient de corrélation ( $r=0.42$ ) montre l'existence d'une corrélation moyennement positive entre les valeurs de la HbA1c et la glycémie à jeun chez la population ayant fait l'objet de notre étude.

L'équation de la régression linéaire est comme suit :

$$\text{HbA1c} = 1,6926 \times (\text{glycémie à jeun}) + 3,7622 \text{ (Figure 38).}$$



**Figure 38: Corrélation entre les valeurs de l'HbA1c et la glycémie à jeun chez les patients non diabétiques. La courbe de régression :**

$$\text{HbA1c} = 1,6926 \times (\text{glycémie à jeun}) + 3,7622$$

### Nos résultats en bref

**Tableau 2: Résumé des résultats de notre étude.**

|                           | <b>Variables</b>            | <b>Valeurs (Pourcentage)</b> | <b>Nombre</b> |
|---------------------------|-----------------------------|------------------------------|---------------|
| <b>Sexe</b>               | Homme                       | 33,3 %                       | 68            |
|                           | Femme                       | 66,7 %                       |               |
|                           | Sex-ratio                   | 0,5                          | 136           |
| <b>Age</b>                | Moyenne                     | 47,67                        | 51            |
|                           | Extrêmes                    | 18_77                        |               |
|                           | <40 ans                     | 25 %                         | 116           |
|                           | 40_60 ans                   | 56,9 %                       |               |
|                           | >60 ans                     | 18,1 %                       |               |
| <b>Origine</b>            | Urbain                      | 76 %                         | 155           |
|                           | Rural                       | 24 %                         | 49            |
| <b>Niveau d'étude</b>     | Non scolarisé               | 37,7 %                       | 77            |
|                           | Primaire                    | 17,2 %                       | 35            |
|                           | Secondaire                  | 36,8 %                       | 75            |
|                           | Supérieur                   | 8,3 %                        | 17            |
| <b>ANTECEDANTS</b>        | Tabagisme                   | 19,1 %                       | 39            |
|                           | HTA                         | 14,7 %                       | 30            |
|                           | Dyslipidémie                | 12,7 %                       | 26            |
|                           | Diabète familial            | 33,8 %                       | 69            |
| <b>Poids</b>              | Moyenne Homme               | 79,15 ±14,19 Kg              |               |
|                           | Moyenne Femme               | 73,15 ±13,43 Kg              |               |
|                           | <i>P</i>                    | 0,004                        |               |
| <b>Taille</b>             | Moyenne Homme               | 1,72 ±0,057 m                |               |
|                           | Moyenne Femme               | 1,60 ±0,053 m                |               |
|                           | <i>P</i>                    | <0,001                       |               |
| <b>IMC</b>                | Moyenne                     | 27,77 ±5,08Kg/m <sup>2</sup> | 5             |
|                           | Moyenne Homme               | 26,64 ±4,65Kg/m <sup>2</sup> |               |
|                           | Moyenne Femme               | 28,34 ±5,21Kg/m <sup>2</sup> |               |
|                           | <i>P</i>                    | 0,025                        | 62            |
|                           | <18,5 Kg/m <sup>2</sup>     | 2,45 %                       |               |
|                           | 18,5_24,9 Kg/m <sup>2</sup> | 30,39 %                      |               |
|                           | 25_29,9 Kg/m <sup>2</sup>   | 35,79 %                      |               |
| 30_39,9 Kg/m <sup>2</sup> | 29,9 %                      | 73                           |               |
| >ou=40 Kg/m <sup>2</sup>  | 1,47 %                      | 61                           |               |
| <b>HBA1c</b>              | Moyenne                     | 5,37 ±0,47 %                 | 3             |
|                           | Moyenne Homme               | 5,54 ±0,48 %                 |               |

|            |                      |                       |     |
|------------|----------------------|-----------------------|-----|
|            | Moyenne Femme        | 5,29 ±0,44 %          | 187 |
|            | <i>P</i>             | <0,001                | 11  |
|            | <6 %                 | 91,7 %                | 6   |
|            | 6_6,5 %              | 5,4 %                 |     |
|            | 6,5%_7 %             | 2,9 %                 |     |
|            | Les valeurs usuelles | 4,43 % à 6,31 %       |     |
|            | Moyenne              | 0,95±0,117 g/l        |     |
|            | Moyenne Homme        | 1±0,117 g/l           |     |
|            | Moyenne Femme        | 0,93±0,11 g/l         |     |
|            | <i>P</i>             | <0,001                | 4   |
| <b>GAJ</b> | <0,74 g/l            | 2 %                   | 163 |
|            | 0,74_1,06 g/l        | 79,9 %                | 37  |
|            | 1,07_1,25 g/l        | 18,1 %                |     |
|            | Les valeurs usuelles | 0,719 g/l à 1,184 g/l |     |

# DISCUSSION

## **A. Analyse des paramètres épidémiologiques et cliniques :**

Dans notre série, il y avait une nette prédominance féminine avec un sexe ratio homme /femme de 0,5. L'âge moyen des patients était de 47,67 ans avec une différence statistiquement significative entre les deux sexes : 53,84 ans pour les hommes *vs* 44,58 ans pour les femmes avec  $p=0,0005$ . La classe d'âge entre 40 et 60 ans était la plus prépondérante soit 56,9%.

L'IMC moyen des sujets était de  $27,77 \pm 5,08$  kg/m<sup>2</sup> avec une différence statistiquement significative entre les deux sexes :  $26,64 \pm 4,65$  kg/m<sup>2</sup> chez les hommes *vs*  $28,34 \pm 5,21$  kg/m<sup>2</sup> chez les femmes avec  $p= 0,025$ . Les patients en surpoids représentaient le 1/3 de la population recrutée.

Selon le lieu de résidence, la majorité des sujets provenaient du milieu urbain (76%). Cela peut être dû à leur proximité de l'hôpital.

Les patients d'un niveau d'étude supérieur étaient minoritaires (8%). Alors que les patients non scolarisés représentaient 37,7% des cas suivis des sujets ayant un niveau secondaire (36,8%) et primaire (17,2%).

Le tabagisme a été rapporté chez 19,1% des patients. Ce faible taux pourrait être expliqué par une sous-notification du tabagisme surtout pour les femmes ainsi que par le cannabisme non déclaré qui remplace parfois la prise de tabac.

Parmi la population étudiée, 33,8% ont rapporté une notion de diabète familiale, 14,7% étaient des hypertendus et 12,7% présentaient une dyslipidémie.

## **B. Analyse des paramètres biologiques :**

### ▪ Glycémie à jeun :

Les valeurs usuelles de la glycémie à jeun retrouvée chez notre population étaient étendues de 0,716 g/l à 1,184g/l avec une moyenne de 0,95 g/l pour un

intervalle d'âge allant de 18 ans à 77 ans. Alors que celles préconisées par le fournisseur était de 0,74 à 1,06g/l.

80% des sujets avaient une glycémie à jeun inclus dans l'intervalle de référence [0,74 -1,06 g/l] proposé par le fournisseur, alors que 18% ont présenté une hyperglycémie à jeun avec des valeurs de 1,07 à 1,25g/l. Nous avons exclu 12 patients présentant une GAJ >1,26g/l.

La glycémie à jeun varie significativement avec le sexe, elle est de  $1,00 \pm 0,117$ g/l chez les hommes *vs*  $0,93 \pm 0,110$ g/ chez les femmes avec  $p < 0,001$ . Cette différence est en relation probablement avec l'âge puisque les hommes de notre série étaient plus âgés que les femmes.

Selon notre étude, on a remarqué que la glycémie à jeun augmente avec l'âge dans une population âgée de 18 à 77 ans. Cette augmentation était de 0,036g/l tous les dix ans pour les deux sexes, elle est due probablement à la diminution de la synthèse des enzymes et des hormones régulatrices de l'équilibre glycémique.

En France, une équipe avait étudiée la distribution de la GAJ chez 5138 sujets âgés de 6 à 79 ans sans diabète connu durant la période de novembre 2008 au mai 2009. Ils ont trouvé que la glycémie à jeun augmentait significativement avec l'âge. Une augmentation d'âge de 10 ans était associée à 0,025 g/l (0,14 mmol/l) pour la GAJ (67). La différence notée dans l'ampleur d'augmentation de la GAJ entre l'étude française et notre série peut être expliquer par le mode de vie et surtout par le régime alimentaire.

Concernant les paramètres sociodémographiques et cliniques évalués, nous avons constaté que la GAJ augmente significativement et tout en restant dans l'intervalle de normalité chez les sujets hypertendus, tabagiques et non scolarisés. Cependant, le milieu d'origine et la dyslipémie n'affectent pas la GAJ chez les patients de notre série.

Pour l'IMC, on a retrouvé une augmentation proportionnelle de la glycémie à jeun avec l'IMC des sujets jusqu'à 40 Kg/m<sup>2</sup>, ceci peut être expliqué par l'insulinorésistance observée et documentée chez les sujets en surpoids. En effet, l'insulinorésistance se caractérise par une surproduction de glucose par le foie et une réduction de l'utilisation du glucose par les muscles squelettiques. Elle résulte d'un défaut de la voie de signalisation de l'insuline, secondaire au dysfonctionnement du tissu adipeux. Sur le plan métabolique, l'insulinorésistance est secondaire à l'excès de graisses au niveau des muscles et du tissu adipeux viscéral. Le tissu adipeux viscéral libère une grande quantité d'acides gras libres. Le flux portal des acides gras libres favorise la synthèse hépatique des triglycérides et stimule la néoglucogénèse hépatique. Au niveau musculaire, il existe une véritable compétition entre les acides gras libres et le glucose pour être oxydé : les acides gras libres sont oxydés en priorité, entraînant une production accrue d'acétyl CoA qui inhibe en retour les enzymes de la glycolyse. L'énergie musculaire est donc fournie en priorité par l'oxydation des acides gras libres et le stock de glycogène musculaire reste intact, ce qui réprime en retour la glycogène synthase. Alors, le stockage et l'utilisation du glucose sont diminués au niveau musculaire alors qu'au niveau hépatique, il y a une stimulation de la néoglucogénèse. Tout ceci concourt à augmenter la glycémie (76).

▪ **Hémoglobine A1c :**

Les valeurs usuelles de l'HbA1c retrouvée chez notre population sans diabète connu étaient étendues de 4,43 % à 6,31% avec une moyenne de 5,37% pour un intervalle d'âge allant de 18 ans à 77 ans.

Cette variation du taux de l'HbA1c de 4,43 à 6,31% peut être interprétée de plusieurs manières. D'une part, cette variation peut refléter des variations physiologiques du métabolisme de l'HbA1c qui pourrait être lié à des facteurs génétiques ou autres. En effet, l'HbA1c est influencée à la fois par la durée de vie des

globules rouges et leur perméabilité au glucose. D'autre part, les variations de l'HbA1c peuvent également refléter une glycémie moyenne plus élevée au cours des 2 à 3 mois précédents, ce qui peut être physiologique et dans la fourchette des valeurs normales, ou ces variations peuvent refléter un certain niveau de résistance relative à l'insuline. En effet, un taux d'HbA1c élevé a été associé à un risque de surmortalité dans la population générale (64).

L'HbA1c variait significativement avec le sexe, elle était de  $5,54 \pm 0,48$  % chez les hommes *vs*  $5,29 \pm 0,44$ % chez les femmes avec  $p < 0,001$ . 91,66% de la population avait une HbA1c normale  $\leq 6\%$  avec une prédominance féminine. Alors que 8,34% des sujets ont présenté des valeurs d'HbA1c comprises entre 6 et 7% avec une prédominance masculine.

Cette variation de l'HbA1c avec le sexe est en relation probablement avec l'âge des sujets puisque les hommes de notre série étaient plus âgés que les femmes. Une autre explication peut être avancée en relation avec la composition de notre groupe d'étude fait essentiellement de femmes (136 femmes et 68 hommes).

Cependant, d'autres études ont constaté que le résultat de l'HbA1c n'était pas affecté par le sexe mais plutôt significativement par l'âge (68).

Dans son groupe d'étude (144 adultes en bonne santé), Charuruks et al. ont constaté que les valeurs usuelles de l'HbA1c selon DCCT/NGSP (HbA1c DCCT/NGSP) étaient étendues de 4,79 à 6,15 % avec une moyenne de 5,47 % pour un intervalle d'âge allant de 19 à 78 ans. Par ailleurs, leur groupe d'étude a comporté 99 hommes et 45 femmes et le résultat de l'HbA1c n'a pas été affecté par le sexe mais plutôt significativement affecté par la tranche d'âge (70).

Dans une étude Tunisienne, Bouzid et al. ont montré que les valeurs de l'HbA1c étaient étendues de 3,75 à 6,50% avec une moyenne de 5,83%. Cependant leur groupe



de travail était composé de 198 femmes et 91 hommes et le résultat de l'HbA1c n'a pas été affecté par le sexe mais plutôt par l'âge des patients (71).

Dans une autre étude, Paisooksantivatana et al. n'ont pas trouvé d'influence du sexe sur les valeurs usuelles de l'HbA1c ; en revanche, ces valeurs augmentaient significativement en fonction de l'âge (66).

Il y a plus de 20 ans, Simon et al. n'ont trouvé aucune différence entre sexes pour l'HbA1c chez 3240 employés ou retraités français de TELECOM, âgés de 18 à 81 ans sans hémoglobinopathie ni diabète connu, sauf après 60 ans où les femmes présentaient des valeurs plus élevées que les hommes (65). Selon les auteurs, cela est dû à un biais de sélection de travailleurs en bonne santé et à la différence de taille d'échantillons entre hommes (n=43) et femmes (n=85) dans cette classe d'âge. Différents facteurs pourraient contribuer à expliquer les différences observées : le niveau d'IMC, la définition du diabète et les anciennes techniques de dosage de l'HbA1c. Certaines études menées avec d'autres techniques et sur des populations sélectionnées selon des critères variés : par exemple, pas d'hyperglycémie, de problèmes rénaux ou de foie, d'anémie ou d'hémoglobinopathie (66) ne trouvent pas de relation entre l'HbA1c et le sexe. Cette absence de différences significatives peut souvent être expliquée par la faible taille des effectifs étudiés.

Nous avons trouvé une augmentation constante de l'HbA1c avec l'âge des sujets pour les deux sexes. Cette augmentation de l'HbA1c avec l'âge peut en partie être expliquée par la diminution du renouvellement des globules rouges associée à l'âge (62) et/ou par des niveaux de glycémie post prandiale plus élevés chez les personnes âgées que chez les jeunes (63). Ou encore par l'augmentation proportionnelle de l'IMC avec l'âge de nos patients qui a été notée lors de notre étude et jusqu'à l'âge de 70 ans.

L'augmentation de l'HbA1c avec l'âge se fait conjointement à celle de la glycémie à jeun chez les patients de notre série. Cette association peut être expliquée par des changements dans la vitesse de glycation associée au vieillissement. Il est possible que d'autres facteurs non liés au métabolisme du glucose tels que l'aggravation de la fonction rénale avec le vieillissement jouent un rôle vu que le DFG n'a pas été calculé chez nos patients pour évaluer correctement leur fonction rénale.

Chez les adultes, l'effet de l'âge sur le taux d'HbA1c est controversé. Certaines études montrent des augmentations d'HbA1c liées à l'âge et d'autres montrent des augmentations faibles ou nulles (75,62).

L'étude de Frank Q. Nuttall (1999) réalisée pour déterminer la corrélation entre l'âge et le pourcentage de l'hémoglobine A1c (HbA1c %) dans une population adulte sans diabète, avait trouvé une légère augmentation de l'HbA1c liée à l'âge. Le taux HbA1c a été déterminé par HPLC d'échange d'ions chez 109 sujets (62).

Dans l'étude de Kabadi UM, les concentrations d'hémoglobine glycosylée, de protéine glycosylée, d'albumine glycosylée et de la glycémie à jeun ont été déterminées chez 93 sujets sains non diabétiques après un jeûne d'une nuit. Des critères stricts ont été observés pour définir l'état de santé de ces sujets afin d'éliminer l'influence de tous les autres facteurs connus pour faciliter la glycosylation de l'hémoglobine. Aucune corrélation significative n'a été notée entre l'âge et la GAJ, hémoglobine glycosylée, protéine glycosylée ou d'albumine glycosylée ( $p$  supérieur à 0,05 pour toutes les corrélations). De plus, aucune différence significative n'a été observée entre les groupes selon l'âge pour aucun des paramètres étudiés. Par conséquent, cette étude démontre que le vieillissement peut ne pas influencer la glycosylation des protéines chez les sujets sains, et l'augmentation précédemment observée des concentrations de HbA1c dans les populations âgées peut être liée à des facteurs associés autre que le vieillissement (75).

Dans notre étude, l'augmentation de l'HbA1c était de 0,15 % par tranche d'âge de dix ans, supérieure à celle observée chez les sujets non diabétiques de l'étude Framingham Offspring Study et NHANES 2001–2004 (0,10%) (61) et de l'étude de Gaëlla Gusto et al (0,08%) (67).

De même que dans l'étude de Frank Q. Nuttall (1999), il y a une légère augmentation de l'HbA1c liée à l'âge des patients, l'augmentation moyenne était d'environ 0,11% à 0,15% par décennie selon la méthode analytique utilisée (62).

Aussi pour l'étude de Symonides B et al, l'analyse univariée de l'HbA1c a révélé une corrélation significative pour l'âge ( $r = 0,55$ ) (68).

L'ampleur d'augmentation de l'HbA1c et les écarts observés avec les études comparatives, peuvent être expliqués par la méthodologie utilisée pour le dosage de l'HbA1c qui était l'HPLC pour les études comparatives et la technique immunoturbidimétrique pour notre série. Sachant que l'HPLC donne des valeurs plus basses que l'immunoturbidimétrie.

Nous avons constaté que les femmes avant 45 ans présentaient des valeurs d'HbA1c légèrement plus basses que les hommes, ceci en relation probablement avec les menstruations responsables d'un abaissement du taux d'hémoglobine associé à un renouvellement plus rapide des érythrocytes. Ce résultat est similaire à celui d'une étude réalisée sur 5138 sujets sans diabète connu en France durant la période de novembre 2008 au mai 2009 qui a trouvé qu'entre 15 et 49 ans les femmes présentaient des valeurs significativement plus faibles que les hommes, cette différence était attribuée selon cette équipe au phénomène physiologique menstruel (67).

Les femmes de notre série d'âge péri et post-ménopausiques avaient une pente plus raide que les hommes. Différentes études démontrent que les femmes de plus de 50 ans ont des valeurs significativement plus élevées que celles de moins de 50 ans (65) similaire à nos résultats. Après 50 ans, l'utilisation de traitements hormonaux substitutifs n'affecte pas l'HbA1c, même après ajustement selon l'âge et l'IMC (69).

Concernant les paramètres socio-démographiques et les antécédents cliniques étudiés, nous avons constaté que le taux d'HbA1c était significativement plus élevé chez les sujets non scolarisés, obèses, hypertendus et tabagiques. Cette variation du taux de l'HbA1c avec les facteurs socio-démographiques et cliniques cités est incluse dans la fourchette des valeurs normales. On peut conclure que le tabac, l'HTA, l'absence de scolarité et le surpoids peuvent être des facteurs favorisant la glycation avec une augmentation de l'HbA1c. Nous avons constaté une augmentation de l'HbA1c et de la glycémie à jeun avec l'IMC des sujets jusqu'à 40 Kg/m<sup>2</sup>, favorisant l'apparition de l'insulinorésistance.

Une variation de l'HbA1c avec le niveau d'éducation a été décrite chez les jeunes et les adolescents de l'étude NHANES III. Un faible niveau d'éducation était associé à des taux élevés d'HbA1c dans l'ensemble de la population. Cependant, après ajustement des modèles séparés par groupes d'âge, l'association n'a persisté que dans le groupe d'âge de 20 à 24 ans. L'absence de relation significative dans les groupes d'âge plus jeunes peut s'expliquer par le fait que le niveau de scolarité était celui du chef de ménage, probablement un parent, alors que dans les groupes le plus âgé, le niveau de scolarité était celui des jeunes.

D'autres résultats obtenus sur une population sans aucun facteur de risque du diabète avec une autre technique de dosage (le Mono S), montrent que l'IMC, l'âge et le sexe influencent le 99,99<sup>e</sup> percentile de l'HbA1c (72).

Dans une étude polonaise, Symonides B et al. avaient étudié l'HbA1c chez 1868 participants (901 hommes et 967 femmes pour un intervalle d'âge allant de 18 à 74 ans, avec une moyenne de 44,03 ans). Des analyses univariées et multivariées du taux d'HbA1c en fonction de l'âge, de l'IMC, du tour de taille, de la pression artérielle systolique, de la pression artérielle diastolique, de la glycémie à jeun, des lipides, de la créatinine, de la protéine C-réactive (CRP), du sexe et du statut tabagique ont été effectués. Le taux moyen d'HbA1c était de  $5,46 \pm 0,31\%$  dans l'ensemble de la population et des niveaux significativement plus élevés ont été trouvés chez les sujets

de sexe masculin, hypertendus, ayant une hyperglycémie à jeun, présentant une obésité abdominale et un IMC élevé, mais pas chez les fumeurs.

Concernant la corrélation entre l'HbA1c et la GAJ, nos résultats ont montré qu'il existe une corrélation significative entre la valeur de l'HbA1c et la glycémie à jeun ( $r = 0,42$ ). De même Simon et al. avaient trouvé que l'HbA1c était corrélée avec la glycémie à jeun ( $r = 0,20$ ) (65).

Une autre étude portée sur 289 sujets de la région de Blida en Algérie trouve une forte corrélation positive par 2 méthodes de dosage, entre le taux d'HbA1c et la glycémie à jeun ( $r = 0,82$  HPLC,  $r = 0.843$  turbidimétrie) (74). Habi Mohammed Amine et al. (73) ont trouvé une corrélation significative entre l'HbA1c et la GAJ chez les patients diabétiques ( $r=0,68$ ), l'étude a porté sur 55 sujets de la région de Tlemcen, soit 10 sujets non diabétiques (témoins) et 45 diabétiques.

En résumé, le seuil de 6,5% sélectionnait 2,94% de la population dont 66,66% des sélectionnés avaient une glycémie à jeun  $\geq 1,07$ g/l. Le seuil de 6% sélectionnait 8,33% de la population. Ces patients risquent probablement de développer le diabète dans les années à venir surtout en absence d'une prise en charge hygiéno-diététique précoce. Cependant, une confirmation par une seconde valeur HbA1c  $\geq 6,5\%$  est nécessaire avant de poser le diagnostic du diabète. Selvin et al. ont montré qu'un niveau d'HbA1c de 6,0 % et plus est hautement prédictif d'un diabète 14 ans plus tard, indépendamment de la valeur initiale de la glycémie à jeun, chez 11 092 non diabétiques de l'étude *Atherosclerosis Risk in Communities study* (77).

Bien que nous avons établi l'existence de différences, ces résultats ne justifient peut-être pas de mémoriser ni d'utiliser en pratique clinique courante des seuils différents tenant compte du sexe et de l'âge. Cependant, il est important pour les cliniciens de connaître l'intervalle de référence correspondant à leur patient afin de mieux interpréter un diabète chez un sujet présentant une glycémie à jeun normale.

# CONCLUSION

Étant donné que la valeur de l'HbA1c dépend de l'âge et du sexe et reste corrélée à la valeur de la glycémie à jeun, il est important pour les cliniciens de connaître l'intervalle de référence correspondant à leur patient afin de mieux interpréter une anomalie de la tolérance au glucose ou un diabète chez un sujet présentant une glycémie à jeun normale, Il ne faut cependant pas oublier que le dosage de l'HbA1c n'est plus réservé à l'unique indication de suivi diabétique mais c'est un marqueur de dépistage du diabète.

→ **Les points forts de cette étude :**

- Le caractère prospective de l'étude, nous a permis de décrire précisément la population étudiée (sexe, âge, ATCS...).
- Toutes les mesures biologiques ont été faites dans le même laboratoire avec la même technique dans un délai très court.

→ **Les limites de cette étude :**

- Un nombre limité des patients, nous avons inclus seulement 204 sujets dans notre étude.
- Echantillon non représentatif de la population générale.
- Le repérage de la population est basé sur un seul dosage pour la GAJ et l'HbA1c.
- Absence d'appariement d'âge et de sexe de la population recrutée

# RESUME



## **RESUME :**

**Titre :** Etude de l'hémoglobine A1c dans une population marocaine de sujets non diabétiques (étude prospective).

**Mots clés :** Hémoglobine glyquée, Glycémie à jeun, Valeurs usuelles, Diabète.

**Introduction :**

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) résulte de la réaction de fixation non enzymatique de glucose sur l'extrémité N-terminale des chaînes  $\beta$  de l'hémoglobine. Son dosage fournit un index de la concentration glycémique moyenne des deux à trois mois précédant le dosage proprement dit. L'HbA1c est largement utilisée pour contrôler l'équilibre glycémique des patients diabétiques afin de vérifier l'efficacité des traitements et de prédire les complications diabétiques, vu la corrélation qui existe entre le taux de l'HbA1c et le risque de développement des complications micro et macroangiopathiques du diabète. Depuis 2010/2011, L'*American Diabetes Association* et l'*Organisation Mondiale de la Santé* recommandent l'utilisation de l'HbA1c comme marqueur de diagnostic de diabète pour une valeur de dépistage de 6,5% indépendamment de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique, à condition qu'elle soit dosée par une technique standardisée. Ainsi la connaissance des valeurs usuelles de l'HbA1c dans la population marocaine sans diabète connu devient obligatoire pour un dépistage correct du diabète.

**Objectif :**

L'objectif de notre étude est d'établir les valeurs usuelles de l'HbA1c chez une population marocaine de sujets volontaires non diabétiques, d'étudier la variation de l'HbA1c selon les paramètres sociodémographiques (âge, sexe, niveau d'étude, milieu de vie) et cliniques (HTA, diabète familial, dyslipidémie, tabac) et d'établir aussi la corrélation entre l'HbA1c et la glycémie à jeun.

**Matériels et méthodes :**

Nous avons recrutés 204 sujets volontaires sans diabète connu à travers une étude prospective réalisée au service de Biochimie-Toxicologie de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès. Tous les sujets ont bénéficié d'un interrogatoire, d'une prise de taille, de poids et d'un prélèvement sanguin le matin à jeun en vue du dosage de l'HbA1c et de la glycémie à jeun.

**Résultats :**

L'âge moyen des sujets était de 47 ans avec des extrêmes allant de 18 à 77 ans. La moyenne de la glycémie à jeun et de l'HbA1c était respectivement de  $0,95 \pm 0,117$  g/l et  $5,37 \pm 0,47\%$ . Les valeurs usuelles de l'HbA1c retrouvée chez notre population étaient étendues de 4,43 % à 6,31%. L'HbA1c variait significativement avec le sexe ( $5,29 \pm 0,44\%$  chez les femmes *vs*  $5,54 \pm 0,48\%$  chez les hommes,  $p < 0,001$ ). L'HbA1c augmentait avec l'âge, cette augmentation était de 0,15 % par tranche d'âge de dix ans tout en restant corrélée à la glycémie à jeun ( $r = 0,42$ ). Parmi les facteurs sociodémographiques et cliniques étudiés, seuls l'HTA, le tabac, l'IMC et la non scolarité modifient significativement la valeur de l'HbA1c tout en restant dans l'intervalle de normalité.

**Discussion & conclusion :**

Selon notre étude, la valeur de l'HbA1c variait significativement avec le sexe et l'âge des sujets recrutés. Ceci en relation probablement avec la composition de notre groupe d'étude fait essentiellement de femmes (136 femmes et 68 hommes) et avec l'âge des sujets puisque les hommes de notre série étaient plus âgés que les femmes. Cependant, l'effet de l'âge et/ou du sexe sur le taux d'HbA1c reste controversé selon les études publiées. L'augmentation de l'HbA1c avec l'âge se faisait conjointement à celle de la glycémie à jeun chez les patients de notre série. Cette association peut être

expliqué par des changements dans la vitesse de glycation liée à plusieurs facteurs dont le vieillissement et le surpoids.

Bien que nous avons établi l'existence de différences, ces résultats ne justifient peut-être pas de mémoriser ni d'utiliser en pratique clinique courante des seuils différents tenant compte du sexe et de l'âge. Cependant, il est important pour les cliniciens de connaître l'intervalle de référence correspondant à leur patient afin de mieux interpréter un diabète chez un sujet présentant une glycémie à jeun normale.

## **Abstract:**

**Title :** Study of hemoglobin A1c in a Moroccan population without diabetes (prospective study).

**Key words :** Glycated hemoglobin, Fasting blood glucose, Usual values, Diabetes.

### **Introduction :**

Glycated hemoglobin (HbA1c) result from the non-enzymatic binding reaction of glucose to the N-terminus of the  $\beta$  chains of hemoglobin. It reflects the cumulative glucose exposure of erythrocytes two to three months prior to the actual test. HbA1c is widely used to monitor blood sugar balance in diabetic patients to verify the effectiveness of treatments and predict diabetic complications, given the correlation between the level of HbA1c and the risk of developing micro and macroangiopathic complications of diabetes. Since 2010/2011, *the American Diabetes Association* and the *World Health Organization* recommend the use of HbA1c as a diagnostic test of diabetes for a screening value of 6.5% regardless of age, sex and ethnicity, provided it is determined by a standardized technique. Thus, knowledge of the usual values of HbA1c in the Moroccan population without known diabetes becomes mandatory for correct screening for diabetes.

### **Goal:**

The objective of our study is to establish the usual values of HbA1c in a Moroccan population of non-diabetic volunteers, to study the variation of HbA1c according to socio-demographic parameters (age, sex, level of study, living environment) and clinics (hypertension, familial diabetes, dyslipidemia, smoking status), and also to study the correlation between fasting blood sugar and HbA1c.

**Material and method:**

We recruited 204 volunteer subjects non-diabetic through a prospective study carried out at the Biochemistry-Toxicology department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes. All subjects benefited from an interview, taking height, weight and a blood sample in the morning on an empty stomach for the determination of HbA1c and fasting blood glucose.

**Results:**

The mean age of the subjects was 47 years with extremes ranging from 18 to 77 years. The mean fasting blood sugar was  $0.95 \pm 0.117$  g/l and the mean HbA1c was  $5.37 \pm 0.47\%$ . The usual values of HbA1c found in our population ranged from 4.43% to 6.31%. HbA1c varied significantly with sex ( $5.29 \pm 0.44\%$  in women vs  $5.54 \pm 0.48\%$  in men,  $p < 0.001$ ). HbA1c increased with age, this increase was 0.15% per ten years, while remaining correlated with fasting blood sugar ( $r = 0.42$ ). Among the sociodemographic and clinical factors studied, only hypertension, smoking, BMI and no schooling significantly modify the value of HbA1c while remaining within the normal range.

**Discussion & Conclusion:**

According to our study, the value of HbA1c varied significantly with sex and age of the subjects recruited. This probably relates to the composition of our study group, which is mainly women (136 women and 68 men) and to the age of the subjects since the men in our series were older than women. However, the effect of age and / or sex on HbA1c levels remains controversial according to published studies. The increase in HbA1c with age was concomitant with that in fasting glucose in the patients in our series. This association can be explained by changes in the rate of glycation linked to several factors including aging and overweight.

Although we have established the existence of differences, these results may not warrant memorizing and using in routine clinical practice different cutoffs for sex and age. However, it is important for clinicians to know the reference interval for their patient in order to better interpret diabetes in a subject with normal fasting blood sugar.

**ملخص :**

**العنوان :** دراسة الهيموغلوبين الغليكوزي لدى اشخاص مغارية لا يعانون من مرض السكري (دراسة مستقبلية).

الكلمات الأساسية : الهيموجلوبين السكري، سكر الدم الصائم، القيم المعتادة، داء السكري.

**مقدمة:**

ينتج الهيموغلوبين الغليكوزي عن تفاعل غير أنزيمي للغليكويز مع الطرف N من الهيموغلوبين. ترتبط مستويات

الهيموغلوبين السكري مع متوسط مستويات الغليكويز في الدم على مدى فترة زمنية قدرها ثلاثة أشهر تقريباً.

يستخدم الهيموغلوبين الغليكوزي على نطاق واسع لمراقبة توازن السكر في الدم عند مرضى السكري للتحقق من فعالية

العلاجات والتنبؤ بمضاعفات مرض السكري، نظراً للعلاقة بين مستوى الهيموغلوبين السكري وخطر الإصابة بمضاعفات دقيقة.

منذ عام 2010/2011، توصي جمعية السكري الأمريكية ومنظمة الصحة العالمية ( ADA et OMS ) باستخدام

HbA1c لتشخيص مرض السكري لقيمة فحص تبلغ 6.5%. بغض النظر عن العمر والجنس والعرق، بشرط أن يتم تحديده بواسطة

تقنية موحدة. وبالتالي، فإن معرفة القيم المعتادة لـ HbA1c لدى سكان المغرب بدون مرض السكري أصبح إلزامياً للفحص الصحيح

لمرض السكري.

**الهدف:**

الهدف من دراستنا هو تحديد القيم المعتادة لـ HbA1c في المجتمع المغربي لدى أشخاص متطوعين غير مصابين بمرض

السكري، دراسة تباين HbA1c وفقاً للمعايير الاجتماعية والديموغرافية (العمر، الجنس، مستوى الدراسة، البيئة المعيشية) والسرييرية

(ارتفاع ضغط الدم، السكر العائلي، عسر شحميات الدم والتدخين)، وكذلك دراسة العلاقة بين سكر الدم الصائم (GAJ) و HbA1c .

**المواد والأساليب:**

هذه دراسة وصفية مستعرضة أجريت في مختبر الكيمياء الحيوية بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس، شملت

204 شخص غير مصابين بالسكري.

خضع جميع الأشخاص للاستجواب، قياس الطول والوزن مع أخذ عينات من الدم في الصباح لتحديد نسبة كل من

الهيموغلوبين السكري وسكر الدم.

**النتائج :**

كان متوسط عمر المشاركين 47 عاماً مع حدود قصوى تتراوح من 18 إلى 77 عاماً، وكان متوسط سكر الدم الصائم

$0.117 \pm 0.095$  جم / لتر، ومتوسط الهيموغلوبين الغليكوزي  $5.37 \pm 0.47\%$ . تراوحت القيم المعتادة لـ HbA1c من

4.43% إلى 6.31% مع وجود فرق معتد به إحصائياً بين الجنسين ( $5.29 \pm 0.44\%$  عند النساء مقابل  $5.54 \pm 0.48\%$

عند الرجال،  $P < 0.001$ ). ترتفع قيمة HbA1c مع تقدم العمر، وكانت هذه الزيادة  $0.15\%$  لكل عشر سنوات بينما بقيت

مرتبطة بسكر الدم الصائم ( $r = 0.42$ ). من بين العوامل الاجتماعية والديموغرافية والسريرية التي تمت دراستها، فقط ارتفاع ضغط الدم، التدخين، مؤشر كتلة الجسم وغياب التمدد يغير من قيمة HbA1c مع البقاء ضمن النطاق الطبيعي.

#### مناقشة و خلاصة :

وفقاً لدراستنا، اختلفت قيمة HbA1c بشكل كبير مع جنس وعمر الأشخاص المعينين. من المحتمل أن يكون هذا مرتبطاً بتكوين مجموعة دراستنا، والتي تتكون أساساً من النساء (136 امرأة و68 رجلاً) والعمر نظراً لأن الرجال في سلسلتنا كانوا أكبر سناً من النساء. ومع ذلك، لا يزال تأثير العمر و / أو الجنس على مستويات HbA1c مثيراً للجدل وفقاً للدراسات المنشورة. كانت الزيادة في HbA1c مع تقدم العمر مصاحبة لارتفاع في نسبة سكر الدم الصائم لدى المرضى في سلسلتنا. يمكن تفسير هذا الارتباط بالتغيرات في معدل السكر المرتبط بعدة عوامل بما في ذلك الشيخوخة وزيادة الوزن. على الرغم من أننا أثبتنا وجود اختلافات، إلا أن هذه النتائج قد لا تبرر الحفظ والاستخدام في الممارسة السريرية الروتينية لقيم مختلفة حسب الجنس والعمر. ومع ذلك، من المهم أن يعرف الأطباء القيم المعتادة لـ HbA1c لمريضهم من أجل تفسير أفضل لمرض السكري في حالة سكر الدم الصائم الطبيعي.



# ANNEXES

# FICHE D'EXPLOITATION

**Identité :**

N d'ordre :

Nom et Prénom :

Sexe : Masculin Féminin 

Age :

Niveau d'études : Non scolarisé Fondamental Secondaire Supérieur 

Profession :.....

Origine :.....

Urbain Rural **Motif de consultation :**.....**Antécédents :****Personnels :**

1- Médicaux :

Diabète : oui non HTA : oui non 

Durée d'évolution :

Contrôlée : oui non 

Traitement :.....

Dyslipidémie : oui non 

Durée d'évolution

Traitement hypolipémiant :.....

**Autres :** .....

2- Chirurgicaux :

3-toxiques :

**Tabac :** oui  non

Si oui quantité (PA): ....., durée: .....

**Alcool :** oui  non

**Familiaux :**

**Obésité familiale :** oui  non

Si oui degré de parenté : 1er degré  2eme degré

**Diabète familial :** oui  non

Si oui degré de parenté : 1erdegré  2eme degré

**HTA familiale :** Oui  non

Si oui degré de parenté : 1erdegré  2eme degré

Autres : .....

**Clinique :**

-taille :..... m

-poids :..... Kg

-IMC : ..... \* <18,5 kg/m<sup>2</sup>.

\* 18,5 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>.

\* 25 - 29, 9 kg/m<sup>2</sup>.

\* 30 – 39,9 Kg/m<sup>2</sup>.

\* > 40 kg/m<sup>2</sup>.

-Pression artérielle : Systolique.....mmHg

Diastolique.....mmHg

**Paraclinique :**

|                    |  |
|--------------------|--|
| GAJ                |  |
| HBA1C              |  |
| HEMOGLOBINE TOTALE |  |
| CREATININE         |  |
| CHOLESTEROL TOT    |  |
| LDL-C              |  |
| HDL-C              |  |
| TRIGLYCERIDES      |  |
| ASAT               |  |
| ALAT               |  |
| GAMMA GT           |  |
| PAL                |  |
| ACIDE URIQUE       |  |
| CRP                |  |

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. **Larese J.** When is hemoglobin A1c inaccurate in assessing glycemic control?. NYU Langone Onl J Med. 2012 Feb 01.
2. **Gariani K, Tran C, Philippe J.** Hémoglobine glyquée: nouvel outil de dépistage ?. Rev Med Suisse. 2011;298(22):1238-1242.
3. **International Expert Committee.** report on the role of the A1c assay in the diagnostic of diabetes. Diabetes Care. 2009 Jul;32(7):1327-1334.
4. **Unilabs.** (page consultée le 15/04/20). [en ligne]. [unilabs-france.eu/Infos-Patients/Fiches-Infos-Analyses courantes/ LHemoglobine](http://unilabs-france.eu/Infos-Patients/Fiches-Infos-Analyses-courantes/LHemoglobine).
5. **SOBHANIFAR S.** Blood Substitute Anyone. Faculty of medicine-Centre for Blood Research (CRB). 2015 Feb 27.
6. **Vulgaris médical.** (page consultée le 25/04/20). [en ligne]. [www.vulgaris-medical.com/encyclopedie medicale/hemoglobine](http://www.vulgaris-medical.com/encyclopedie-medicale/hemoglobine).
7. **MONNIER L, COLLETE C.** Discordance entre l'Hba1c et résultat de l'auto surveillance glycémique. Elsevier Masson. 2017 Mai 07.
8. **Wikipedia.** (page consultée le 15/04/20). [en ligne]. [fr.wikipedia.org/wiki/Hémoglobine\\_glyquée](http://fr.wikipedia.org/wiki/Hémoglobine_glyquée).
9. **Lenters Westra E, Schindhelm RK, Bilo HJ, Slingerland RJ.** Haemoglobin A1c : historical overview and current concepts. Diabetes Clin Res Pract. 2013 Feb;99(2):75-84.
10. **Leblanc RM.** Le dosage des hémoglobines glyquées. Pratique hémoglobine. 2013 Sept;24(495):23-24.
11. **Marchetti P.** Advanced glycation end products (AGEs) and their receptors (RAGE) in diabetic vascular disease. Medicographia. 2009;3:257-265.
12. **MF Rossier.** Nature et dosage de l'HbA1c Formation ICHV. Institut Central ICHV. 2014 Nov.

13. **DB Sacks.** Carbohydrates. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. Textbook of clinical chemistry. 3rd ed. Philadelphia:Saunders WB;1999. p. 790–6.
14. **RAZZOUKI L.** Étude de la corrélation entre la glycémie postprandiale et la glycémie moyenne calculée à partir de l'HbA1c chez une population de diabétiques. 2016 [Thèse de doctorat en médecine]. Marrakech : Université Cadi Ayyad ;2016.
15. **QIRAOUANI BOUCETTA H.** Dosage de l'Hémoglobine glyquée(HbA1c). 2015[Mémoire de Licence d'Université, Sciences Biologiques appliquées et Santé]. Fès : université Sidi Mohamed Ben Abdallah ;2015.
16. **BOUAZZA W.** Pilotage de cycle de vie de produit à base de produits intelligents : application à l'industrie pharmaceutique. 2013 [Mémoire de magister]. Algérie : université d'Oron ; 2013.
17. **Rohfing C, Wiedmeyer HM, Little R, Grotz H, Tennill A, England J, Madsen R, Goldstein D.** Biological variation of glycohemoglobin. Clin Chem. 2002 Jul;48(7):1116–8.
18. **Goldstein DE, Little RR, Lorenz RA, Malone J, Nathan DM, Peterson CM.** Test of glycemia in diabetes. Diabetes Care. 2003 Jan;26 Suppl 1:S106–8.
19. **ALIOUNE C.** Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique Sub-saharienne. 2014[Thèse de doctorat d'Université, Biologie et Sciences de la Santé]. France : Université Européenne de Bretagne Rennes 1;2014.
20. **Gillery P, Périer C, Bordas-Fonfrède M, Hue G, Chapelle JP, Vexiau P, Vialettes B.** Propositions pour l'expression standardisée des résultats d'hbA1c. Ann Biol Clin. 2009 Nov;67(6):669–71.

21. **Geistanger A, Arends S, Berding C, Hoshino T, Jeppsson JO, Little R, Siebelder C, Weykamp C.** Statistical methods for monitoring the relationship between the IFCC reference measurement procedure for hemoglobin A1c and the designated comparison methods in the United States, Japan and Sweden. *Clin Chem.* 2008 Aug;54(8):1379\_85.
22. **Observatoire Régional de la santé Réunion.** Le diabète. Ile de La Réunion, France: ORS Réunion; 2015 Mai.
23. **Haute Autorité de Santé.** Guide de parcours de soins: Diabète de type 2. Saint-Denis La Plaine: HAS. 2014.
24. [https://m.123rf.com/photo-9933711\\_action-de-l-insuline-normale-de-type-1-et-diabete-de-type-2.html](https://m.123rf.com/photo-9933711_action-de-l-insuline-normale-de-type-1-et-diabete-de-type-2.html). (page consultée le 20/04/20).
25. **Fagot Campagna A, Romon I, Fosse S, Roudier C.** Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France. Synthèse épidémiologique. Institut de veille sanitaire. 2010 Nov;(12).
26. **American Diabetes Association Home.** (page consultée le 22/04/20). [en ligne]. <http://www.diabetes.org>.
27. **Forsham PH.** Diabetes Mellitus: A Rational Plan for Management. *Postgrad Med.* 1982 Mar;71(3):139-44.
28. **DCCT Research Group.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977-86.
29. **Wémeau JL, Vialettes B, Schlienger JL.** Endocrinologie diabète métabolisme et Nutrition pour le Praticien. 1st ed. Elsevier Masson;2014.
30. **Diabète Atlas résumé.** Fédération international diabète. 9ème ed. Inís Communication;2019.
31. **Carip C.** Biologie appliquée à la santé. 2ème ed. TEC et DOC, Editions médicales internationales. Londres, Paris, New York;2004.



32. **Blickle J.F.** Diabète Nutrition Clinique Pratique. 2<sup>ème</sup> ed. Elsevier Masson;2011.
33. **Reaven HM.** Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988 Dec;37(12):1595-607.
34. **Kahn SE.** The relative contributions of insulin resistance and beta-cell dysfunction to the pathophysiology of type 2 diabetes. Diabetologia. 2003 jan;46(1):3-19.
35. **Fournet M.** La glycation, un mécanisme associé au diabète et au vieillissement. [Thèse de doctorat en pharmacie]. Université de Limoges;2016.
36. **RENARD C, Fredenrich A, Van Obberghen E.** L'athérosclérose accélérée chez les patients diabétiques. 2004.
37. **BAUTERS C, AMOUYEL P, DURAND ZALESKI I, FERRIERES J.** Athéromatose Tome 1: physiopathologie, facteurs de risque, épidémiologie, données économiques. Montrouge. John Libbey Eurotext;2001.
38. **GOLDIN A, BECKMAN JA, SCHMIDT AM, Creager MA.** Advanced glycation end products sparking the development of diabetic vascular injury. Circulation. 2006 Aqs 8;114(6):597-605.
39. **BERTRY R.** Les mécanismes toxiques liés à l'hyperglycémie chronique chez le diabétique de type 2. [Thèse de doctorat en pharmacie]. Université de Limoges;2011.
40. **MASSIN P, GAUDRIC A, DUPAS B.** Pathologie vasculaire du fond d'œil / Rétinopathie diabétique. Paris.Lavoisier;2014.
41. **WOLF G.** Mécanismes moléculaires de l'atteinte rénale d'origine diabétique. In :Colloque Actualités néphrologiques Jean Hamburger, editors. Flammarion médecine-sciences. Paris;2005.p.205-216.
42. **Rétinopathie diabétique.** (page consultée le 05/09/20). **Centre hospitalier national d'ophtalmologie.** [en ligne].  
[https://www.quinzevingts.fr/maladies\\_de\\_l\\_oeil/retinopathie\\_diabetique](https://www.quinzevingts.fr/maladies_de_l_oeil/retinopathie_diabetique).

43. **SINGH VP, BALI A, SINGH N, Jaggi AS.** Advanced Glycation End Products and Diabetic Complications. *Korean J of Physiology Pharmacology*. 2014 Feb;18(1):1–14.
44. **CHOUDHURI S, DUTTA D, SEN A, Chawdhury IH, Mitra B, Mondal LK, Saha A, Bhadhuri G, Bhattacharya.** Role of N-ε- carboxy methyl lysine, advanced glycation end products and reactive oxygen species for the development of nonproliferative and proliferative retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *Mol Vis*. 2013;19:100–113.
45. **BARILE GR, SCHMIDT AM.** RAGE and its ligands in retinal disease. *Curr Mol Med*. 2007 Dec;7(8):758–65.
46. **LECLEIRE-COLLET A, TESSIER LH, MASSIN P, Forster V, Brasseur G, Sahel JA, Picaudet S.** Advanced glycation end products can induce glial reaction and neuronal degeneration in retinal explants. *Br J Ophthalmol*. 2005 Dec;89(12):1631–3.
47. **TREINS C, GIORGETTI PERALDI S, MURDACA J, Van Obberghen E.** Regulation of vascular endothelial growth factor expression by advanced glycation end products. *JBC*. 200;276(47):43836–43841.
48. **CALDWELL RB, BARTOLI M, BEHZADIAN MA, El Remessy AEB, Al Shabrawey M, Platt DH, Caldwell RW.** Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003 Nov–Dec;19(6):442–55.
49. **BOULANGER E, DEQUIEDT Ph, WAUTIER JL.** Les produits de glycation avancée (AGE) : de nouvelles toxines?. *Nephron*. 2002 jan;23(7):349–357.
50. **MAKITA Z, RADOFF S, RAYFIELD EJ, Yang Z, Skolnik E, Delaney V, Friedman EA, Cerami A, Vlassara H.** Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med*. 1991 Sep 19;325(12):836–42.
51. **SAID G.** Les neuropathies diabétiques. Elsevier Masson SAS;2009.

52. **KUNTZER T, RUIZ J.** Neuropathies diabétiques : tableaux cliniques, détection précoce et appel au spécialiste. *Rev Med Suisse.* 2014;10(428):950–953.
53. **SUGIMOTO K, NISHIZAWA Y, HORIUCHI S, Yagihashi S.** Localization in human diabetic peripheral nerve of N(epsilon)-carboxymethyllysine–protein adducts, an advanced glycation endproduct. *Diabetologia.* 1997 Dec;40(12):1380–7.
54. **SUGIMOTO K, YASUJIMA M, YAGIHASHI S.** Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. *Curr Pharm Des.* 2008;14(10):953–61.
55. **SEKIDO H, SUZUKI T, JOMORI T, Takeuchi M, Yabe Nishimura C, Yagihashiet S.** Reduced cell replication and induction of apoptosis by advanced glycation end products in rat Schwann cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Jul 16;320(1):241–8.
56. **WADA R, YAGIHASHI S.** Role of advanced glycation end products and their receptors in development of diabetic neuropathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2005 Jun;1043:598–604.
57. **UKPDS group.** Intensive blood–glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *The lancet.* 1998;352: 837–53.
58. **The Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C.** The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long–term complications in insulindependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1993 Sep 30;329(14):977–86.
59. **HAS.** Diabète de type 1 de l'adulte. Guide affection de longue durée [en ligne]. Juillet 2007. [consulté le 11/06/20]. Disponibilité sur Internet : <[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)>

60. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jul;93(7):2447–53.
61. Pani LN, Korenda L, Meigs JB, Driver C, Chamany S, Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Nathan DM. Effect of aging on A1C levels in individuals without diabetes : evidence from the Framingham offspring study and the national health and nutrition examination survey 2001–2004. *Diabetes Care.* 2008 Oct;31(10):1991–6.
62. Nuttal FQ. Effect of age on the percentage of hemoglobin A1c and the percentage of total glycohemoglobin in non-diabetic person. *J Lab Clin Med.* 1999 Nov;134(5):451–3.
63. Qiao Q, Hu G, Tuomilehto J, Nakagami T, Balkau B, Borch-Johnsen K, et al. Age- and sex-specific prevalence of diabetes and impaired glucose regulation in 11 Asian cohorts DECODA Study Group. *Diabetes Care.* 2003 Jun;26(6):1770\_80.
64. Bingham S, Oakes S, Welch A, Day N. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC–Norfolk). *BMJ.* 2001 Jan 26;(7277):15–8.
65. Simon D, Senam C, Garnier P, Sain-Paul M, Papoz L. Epidemiological features of glycated haemoglobin A1c–distribution in a healthy population. The Telecom Study. *Diabetologia.* 1989 Dec 01;32(12) :864–9.
66. Paisooksantivatana K, Kongsomgan A, Leohirun L, Atamasirikul K, Kunakorn M. Hemoglobin A1c level in healthy Thai adults : reference interval and fasting plasma glucose. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009 Feb;83(2):e43–6.
67. Gaëlle G, Sylviane V, Catherine B, Beverley B, Jocelyne L, Christiane B, Olivier L, Jean T. Evolution de l'HbA1c en fonction de l'âge et de sexe dans une population française de sujets sans diabète connu âgés de 6 à 79 ans. *Ann Biol Clin.* 2011;69 (5): 545–53.

68. **Symonides B, Solnica B, Placha G, Pędzich Placha E, Rutkowski M, Bandosz P, et al.** Age is the main determinant of glycosylated hemoglobin levels in a general Polish population without diabetes: The NATPOL 2011 Study. *Adv Clin Exp Med.* 2019 May;28(5):659–664.
69. **Okada M, Nomura S, Ikoma Y, Yamamoto E, Ito T, Mitsui T, et al.** Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on HbA(1c) levels. *Diabetes Care.* 2003; 26:1088–92.
70. **Charuruks N, Milintagas A, Watanaboonyoungcharoen P, Ariyaboonsiri C.** Determination of reference intervals of HbA1c (DCCT/NGSP) and HbA1c (IFCC) in adults. *J Med Assoc Thai.* 2005 Jun;88(6):810–6.
71. **Bouزيد K, Bahlous A, Hamdane Y, Chelbi A, Mohsni A, Zerelli A, et al.** Dosage de l'hémoglobine glyquée dans une population tunisienne. 2011 fév;26:19–21.
72. **Jorgensen LG, Brandslund I, Stahl M, Hyltoft Petersen P, Iversen S, Klitgaard N, et al.** Upper reference limit, analytical quality specifications and clinical use of haemoglobin A1C. *Scand J Clin Lab Invest.* 2002;62(8):609–22.
73. **HABI M.** Dosage de l'hémoglobine glyquée dans une population de Tlemcen : Étude transversale. [Mémoire de Master en Biologie, sciences des Aliments]. Tlemcen : Université Aboubekr Belkaid;2015.
74. **CHICHA A, EL KEBIR O.** Comparaison de deux méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) par technique HPLC et technique immunoturbidimétrique. [Thèse de doctorat en pharmacie]. Blida : Université Saad Dahlab. JUILLET 2019.
75. **Kabadi UM.** Glycosylation of proteins: lack of influence of aging. *Diabetes Care.* 1988 May;11(5):429–32.
76. **GIRARD J.** Physiopathologie du diabète de type 2 – Rôles respectifs de l'insulinorésistance et du déficit en insuline. Institut Cochin, CNRS UMR 8104, INSERM U 567, Université Paris V, Paris.

77. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med*. 2010 Mar 04;362(9):800–11.



ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ  
Université Sidi Mohamed Ben Abdellah

Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة  
ⵜⴰⵎⴰⵔⵜ ⵏ ⴰⵎⴰⵔ ⵏ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ ⵙⵉⴷⵉ  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

أطروحة رقم 21/002

سنة 2021

# دراسة الهيموغلوبين السكري لدى أشخاص مغاربة لا يعانون من مرض السكري ( بصدد 204 حالة ) الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/01/22

من طرف

الآنسة سارة حسان

المزودة في 1994/10/25 بالريصاني

## لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

الهيموجلوبين السكري - سكر الدم الصائم - القيم المعتادة - داء السكري

اللجنة

السيد الكرطوطي عبد السلام..... الرئيس

أستاذ في الصيدلة السريرية

السيدة فاطمة البوخريسي..... المشرف

أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية

السيد محمد الرامي.....

أستاذ في علم الطفيليات

السيد محمد السبيطي.....

أستاذ مبرز في علم الجراثيم

الأعضاء {