

PLAN

PLAN	1
LISTE DES ABRÉVIATIONS	5
LISTE DES FIGURES	7
LISTE DES TABLEAUX	10
INTRODUCTION	12
PATIENTS ET METHODES	15
I. OBJECTIFS DE NOTRE TRAVAIL :	16
II. PATIENTS ET METHODES :	16
II.1 CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :	16
II.1.1 Critères d'inclusion	16
II.1.2 Critères d'exclusion	16
II.2 RECUEIL DES DONNEES :	17
II.3 METHODE D'ANALYSE ET D'EXPLOITATION DES RESULTATS :	17
RESULTATS :	19
I. DONNEES SOCIODEMOGRAPHIQUES :	20
I.1 L'AGE:	20
I.2 LE SEXE :	21
II. DONNEES LIEES A LA MALADIE DIABETIQUE :	22
II.1 REPARTITION DES PATIENTS SELON L'EXISTENCE DES ANTECEDENTS FAMILIAUX DU DIABETE :	22
II.2 LA DUREE D'EVOLUTION DU DIABETE :	23
II.3 LES FACTEURS DE RISQUE CARDIOVASCULAIRES ASSOCIES :	24
II.4 L'ETAT DES COMPLICATIONS DEGENERATIVES DU DIABETE :	25
II.5 LE TRAITEMENT :	26
III. PROFIL GLYCEMIQUE :	27
III.1 LA GLYCEMIE A JEUN :	27

III.2 L'HEMOGLOBINE GLYQUEE :	28
III.3 CORRELATION ENTRE L'HBA1C ET LA GAJ :	29
DISCUSSION	31
LES MOYENS DU CONTROLE GLYCEMIQUE	32
I. L'HEMOGLOBINE GLYQUEE :	32
I.1 DEFINITION ET MECANISME DE LA FORMATION DE L'HBA1C :	32
I.2 METHODES DE DOSAGE DE L'HBA1C :	34
I.2.1 Phase pré-analytique :	34
I.2.2 Méthodes de dosage :	35
I.3 STANDARDISATION DU DOSAGE DE L'HEMOGLOBINE GLYQUEE ET GLYCEMIE MOYENNE :	38
I.4 AVANTAGES ET LIMITES DE L'UTILISATION DE L'HBA1C	39
I.4.1.1 Avantages	39
I.4.1.2 Limites de l'utilisation de l'hba1c	39
I.5 INTERET DU DOSAGE DE L'HBA1C :	42
II. LA GLYCEMIE A JEUN :	44
II.1 DEFINITION	44
II.2 METABOLISME DU GLUCOSE	44
II.2.1 Mécanismes de régulation :	45
II.2.1.1 Régulation hormonale :	45
II.2.1.2 Régulation de l'homéostasie glucidique par le système nerveux	53
II.2.2 Régulation de l'homéostasie glucidique en condition de jeûne	55
II.2.2.1 La voie de la glycogénolyse	55
II.2.2.2 2. La voie de la néoglucogénèse	57
II.3 DOSAGE :	59
II.3.1 Phase préanalytique	59
II.3.2 Méthodes de dosage	59

II.3.3 Interprétation :	60
CORRELATION ENTRE LA GLYCEMIE A JEUN ET L'HEMOGLOBINE GLYQUEE (L'HBA1C) DANS NOTRE SERIE	61
I. EPIDEMIOLOGIE :	61
I.1 L'ÂGE :	61
I.2 LE SEXE :	63
II. PROFIL GLYCEMIQUE	64
II.1 LA GLYCEMIE A JEUN	64
II.2 L'HEMOGLOBINE GLYQUEE :	65
III. LA CORRELATION ENTRE LA GLYCEMIE A JEUN ET L'HBA1C :	66
CONCLUSION	71
ANNEXE	73
RESUME	76
BIBLIOGRAPHIE	82

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADA	: SOCIETE AMERICAINE DE DIABETOLOGIE.
ADO	: ANTIDIABETIQUES ORAUX.
AVC	: ACCIDENT VASCULAIRE CEREBRAL.
DT 1	: DIABETE DE TYPE 1.
DT 2	: DIABETE DE TYPE 2.
EDTA	: ETHYLENE DIAMINE TETRA ACETATE.
FID	: FEDERATION INTERNATIONALE DU DIABETE.
GAJ	: GLYCEMIE A JEUN.
GM	: GLYCEMIE MOYENNE.
HAS	: HAUTE AUTORITE DE LA SANTE.
HBA1C	: HEMOGLOBINE GLYQUEE A1C.
HDL-C	: HIGH DENSITY LIPOPROTEINS-CHOLESTEROL.
HTA	: HYPERTENSION ARTERIEL.
IFCC	: INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTS.
IG	: INTOLERANCE AU GLUCOSE.
IMC	: INDICE DE MASSE CORPORELLE.
HGPO	: HYPERGLYCEMIE PROVOQUEE PAR VOIE ORALE.
ND	: NEUROPATHIE DIABETIQUE.
NGSP	: NATIONAL GLYCOHEMOGLOBIN STANDARDIAZATION PROGRAM.
OMS	: ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.
PEC	: PRISE EN CHARGE.
RD	: RETINOPATHIE DIABETIQUE.
TG	: TRIGLYCERIDE.
TTG	: TEST DE TOLERANCE AU GLUCOSE.
UKPDS	: UNITED KINGDOM PROSPECTIVE DIABETES STUDY.

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : REPARTITION SELON L'AGE DANS LA POPULATION ETUDIEE.	20
FIGURE 2: REPARTITION SELON LE SEXE DANS LA POPULATION ETUDIEE.	21
FIGURE 3: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'EXISTENCE DES ANTECEDENTS FAMILIAUX DIABETIQUES.	22
FIGURE 4: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA DUREE L'ANCIENNETE DU DIABETE.	23
FIGURE 5: REPARTITION DES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIES AU DIABETE DANS LA POPULATION ETUDIEE.	24
FIGURE 6: REPARTITION DES COMPLICATIONS DEGENERATIVES DU DIABETE.....	25
FIGURE 7: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SCHEMA THERAPEUTIQUE UTILISE.....	26
FIGURE 8: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE NIVEAU DE LA GAJ (G/L).	27
FIGURE 9: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA VALEUR DE L'HBA1C.	28
FIGURE 10: CORRELATION ENTRE LES VALEURS LA GLYCEMIE A JEUN ET DE HBA1C CHEZ LES PATIENTS AVEC UN DIABETE BIEN EQUILIBRE.	29
FIGURE 11: CORRELATION ENTRE LES VALEURS LA GLYCEMIE A JEUN ET DE HBA1C CHEZ LES PATIENTS AVEC UN DIABETE MOINS BIEN EQUILIBRE.	30
FIGURE 12: CORRELATION ENTRE LES VALEURS LA GLYCEMIE A JEUN ET DE HBA1C CHEZ LES PATIENTS AVEC UN DIABETE MAL EQUILIBRE.	30
FIGURE 13: STRUCTURE 3D DE L'HEMOGLOBINE GLYQUEE (3).	32
FIGURE 14: PROCESSUS DE GLYCATION DE L'HEMOGLOBINE (3).....	33
FIGURE 15: SCHEMA GENERAL DE FONCTIONNEMENT D'UNE HPLC (5).....	36
FIGURE 16: FLUCTUATIONS GLYCEMIQUES AU COURS D'UNE PARTIE DU NYCTHEMERE CHEZ DES SUJETS TEMOINS (A), DES PATIENTS DIABETIQUES BIEN EQUILIBRES (B) OU A L'EQUILIBRE MOYEN (C), VOIRE TRES MEDIOCRE (D) (24).	45
FIGURE 17: INDUCTION DE L'INSULINO-SECRETION DANS LES CELLULES B PANCREATIQUES (27).....	46
FIGURE 18: VOIE DE SIGNALISATION DE L'INSULINE SUR SES TISSUS CIBLES (28).....	47

FIGURE 19: ROLES PHYSIOLOGIQUES DU GLUCAGON (44).	50
FIGURE 20: INDUCTION DE LA LIPOLYSE PAR LES CATECHOLAMINES (49).	52
FIGURE 21: LA VOIE DE LA GLYCOGENOLYSE (62)	56
FIGURE 22: VOIE DE LA NEOGLUCOGENESE (62).	58
FIGURE 23: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'AGE MOYEN SELON DIFFERENTES SERIES DE LA LITTERATURE.	62
FIGURE 24: REPARTITION DES PATIENTS SELON LA GAJ MOYENNE SELON DIFFERENTES SERIES DE LA LITTERATURE.	64
FIGURE 25: REPARTITION DES PATIENTS SELON L'HbA1c MOYENNE SELON DIFFERENTES SERIES DE LA LITTERATURE.	65

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 3: FACTEURS INTERFERANT AVEC LA MESURE DE L'HbA1c (3).....	41
TABLEAU 1: OBJECTIFS GLYCEMIQUES DES PATIENTS DIABETIQUES SELON LA HAS (22).....	43
TABLEAU 4: REPARTITION DES PATIENTS SELON LE SEXE SELON DIFFERENTES SERIES DE LA LITTERATURE.....	63
TABLEAU 2: ESTIMATION DE LA MOYENNE DE LA GLYCEMIE EN FONCTION DE L'HbA1c (74).....	67

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie multifactorielle et complexe tant par ses mécanismes physiopathologiques que par son déterminisme génétique. C'est un groupe hétérogène de maladies métaboliques dont la caractéristique principale est une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion et/ou d'action d'insuline.

Le diabète de type 2 est la forme la plus répandue, représentant près de 90 % de l'ensemble des cas de diabète dans le monde. C'est un problème majeur de santé publique dont la prévalence croissante au niveau mondial est due à une interaction complexe de facteurs socio-économiques, démographiques, environnementaux et génétiques. Selon l'Atlas du Diabète de la FID, en 2019 le diabète affectait plus de 463 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans dans le monde, et que 79,4 % d'entre eux vivent dans des pays en voie de développement. D'après leur estimation 578,4 millions d'adultes âgés de 20 à 79 ans d'ici à 2030, et 700,2 millions d'ici à 2045 vivront avec un diabète, ainsi un adulte sur 10 sera concerné par le diabète dans un avenir très proche, sans compter que près de 50% des diabétiques ne sont pas diagnostiqués au niveau mondial (1).

Les complications liées au diabète sont graves et responsables de séquelles lourdes et invalidantes. Elles sont classées en complications micro et macro vasculaires. Leur apparition est directement liée à la durée d'évolution du diabète, du contrôle glycémique et des facteurs de risque cardio-vasculaire qui lui sont associés.

Ainsi le contrôle glycémique est un pilier fondamental dans la prise en charge de la maladie diabétique. De nombreuses études ont démontré qu'un bon contrôle glycémique permet de prévenir le développement et de ralentir la progression des complications micro et macro vasculaires du diabète.

Parmi les paramètres de l'évaluation de l'équilibre du diabète ; l'hémoglobine glyquée (HbA1c), et la glycémie à jeun (GAJ) sont les plus étudiées.

L'HbA1c est le paramètre de référence pour la surveillance du contrôle glycémique, c'est un marqueur rétrospectif constituant le reflet cumulatif de la glycémie moyenne des 8 à 12 semaines précédant le dosage. Il permet d'ajuster ou modifier le traitement, évaluer l'observance thérapeutique et de quantifier le risque de développement des complications dégénératives liées au diabète.

L'objectif de notre travail est d'étudier la corrélation entre la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée (l'HbA1c) chez une population de diabétiques de type 2. Il s'agit d'une étude rétrospective qui s'étale sur une durée de 12 mois (du Janvier 2019 - au Janvier 2020) ayant colligé 265 diabétiques suivis à la consultation d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

PATIENTS

ET METHODES

I. OBJECTIFS DE NOTRE TRAVAIL :

Le but de notre travail est d'étudier la corrélation entre la GAJ et l'HbA1c chez une population de diabétiques de type 2.

II. PATIENTS ET METHODES :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès, ayant colligée 265 patients suivis en consultation pour une durée de 12 mois, du Janvier 2019 au Janvier 2020.

II.1 Critères d'inclusion et d'exclusion :

II.1.1 Critères d'inclusion

- Patient diabétique de type 2, ayant un bilan comprenant au moins une GAJ et une HbA1c tous les 3 mois pendant la durée de l'étude (12mois).
- Patient connu diabétique depuis au moins une année.

II.1.2 Critères d'exclusion

Ont été exclus :

- Les patients diabétiques de type 1.
- Les patients avec un dossier médical incomplet.
- les patients avec un suivi irrégulier ou interrompu.

II.2 Recueil des données :

Nous avons recueilli les données de la population étudiée à l'aide d'une fiche d'exploitation (Annexe Page 79) , les paramètres suivants ont été retenu :

1. L'âge, le sexe.
2. Les antécédentes personnels et familiaux : hérédité diabétique, maladies chroniques, tabagisme.
3. L'ancienneté du diabète.
4. Le traitement pris : antidiabétiques oraux(ADO) seul, association ADO – insulinothérapie, ou insulinothérapie seule.
5. L'état des complications dégénératives.
6. Le bilan biologique : GAJ, HbA1c, bilan lipidique, fonction rénal, microalbuminurie de 24h, transaminases, CRP.

II.3 Méthode d'analyse et d'exploitation des résultats :

Les données ont été saisies et codées sur Excel, puis analysées à l'aide du logiciel SPSS v20.

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

La réalisation des graphiques a été effectuée avec le logiciel Microsoft Excel 2016.

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.

“r” varie entre -1 et +1 :

- Si “r” est proche de 0 : il n’y a pas de corrélation entre les deux variables étudiés.
- Si “r” est proche de -1 : il existe une forte relation linéaire négative entre les variables.
- Si “r” est proche de +1 : il existe une forte relation linéaire positive entre les variables.

RESULTATS

I. Données sociodémographiques :

I.1 L'âge:

Notre étude a colligé 265 patients diabétiques de type 2, dont l'âge moyen était de $57,52 \pm 8,98$ ans, avec des extrêmes d'âge de 35 à 90 ans :

- 61% des patients avaient un âge entre 50 ans et 65 ans.
- 20% des patients avaient un âge entre 35 ans et 50 ans.
- 19% des patients avaient un âge plus de 65 ans.

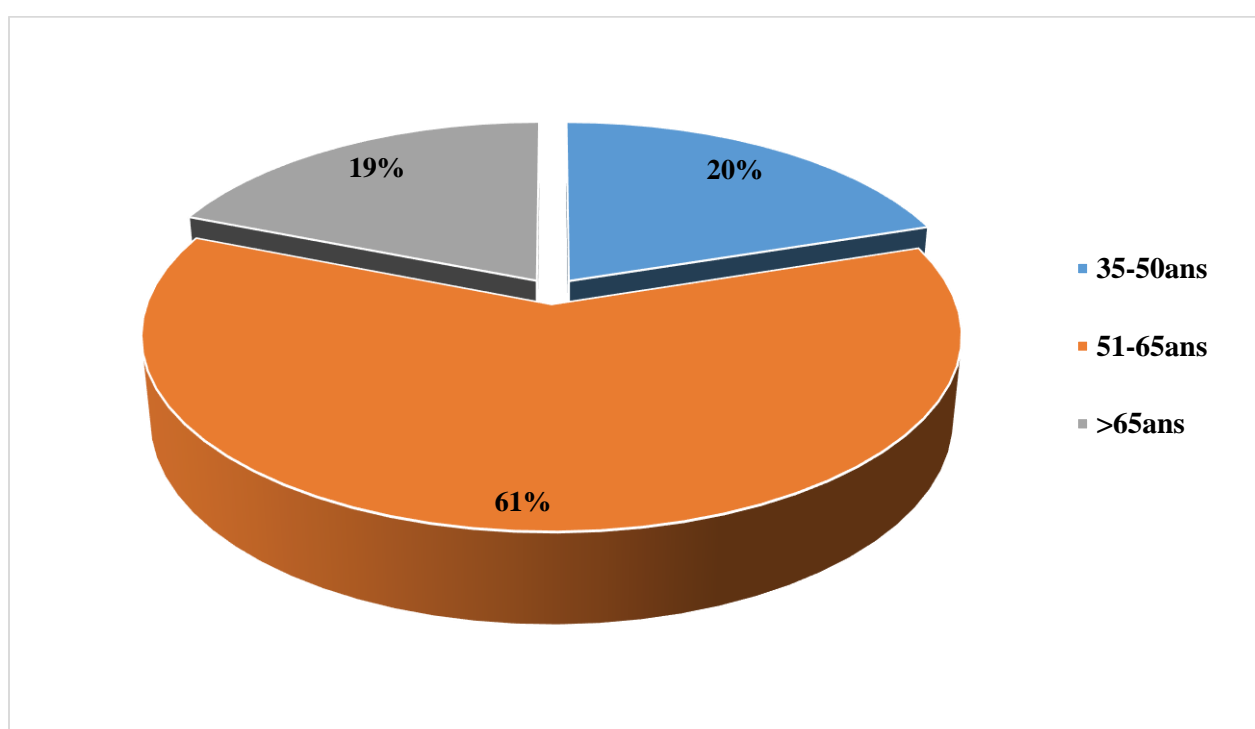


Figure 1: Répartition selon l'âge dans la population étudiée.

I.2 Le sexe :

Sur un effectif total de 265 patients inclus dans cette série d'étude, il y a 117 femmes et 149 hommes soit respectivement 44% et 56% soit un sexe ratio de $(149/117= 1,30)$ (M/F).

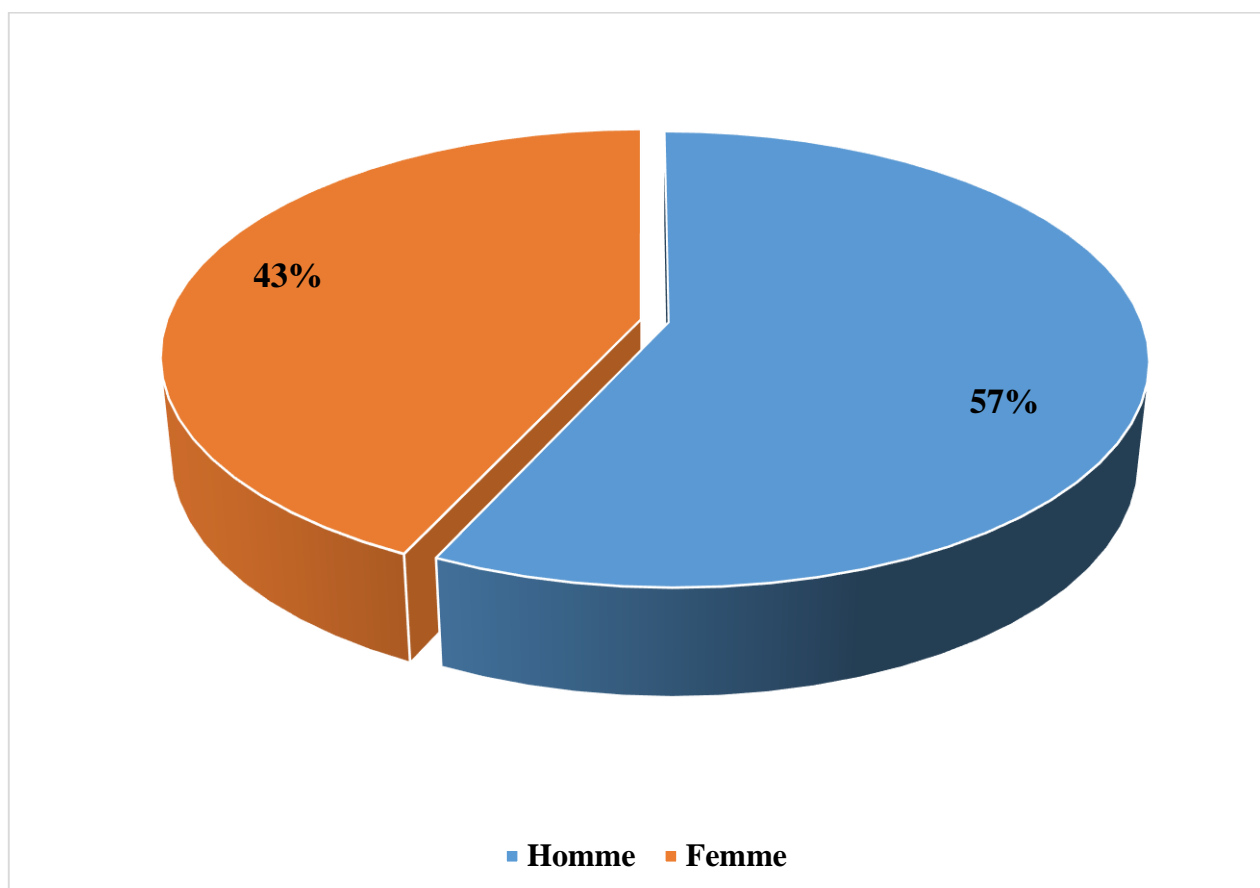


Figure 2: Répartition selon le sexe dans la population étudiée.

II. Données liées à la maladie diabétique :

II.1 Répartition des patients selon l'existence des antécédents familiaux du diabète :

Dans notre série 80% des patients avaient dans les antécédents familiaux une hérédité diabétique.

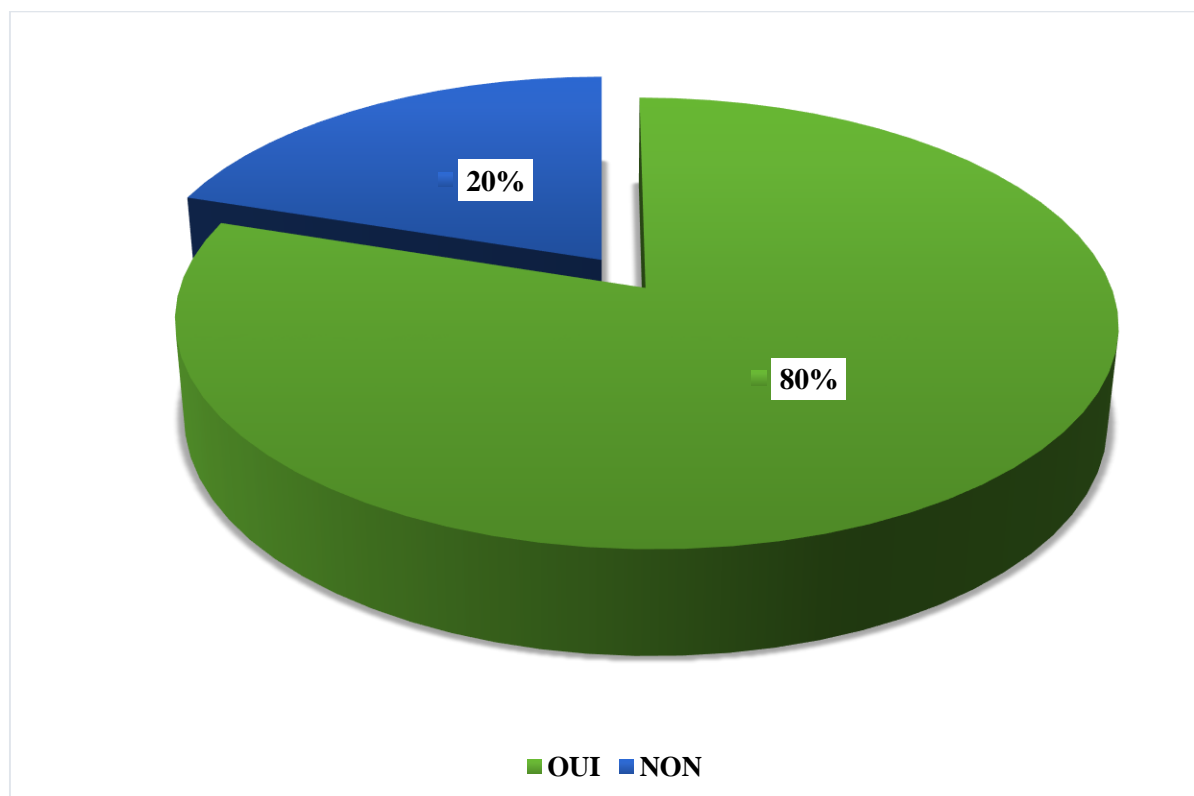


Figure 3: Répartition des patients selon l'existence des antécédents familiaux diabétiques.

II.2 La durée d'évolution du diabète :

L'ancienneté du diabète dans notre série était en moyenne de 10,75 ans, avec des extrêmes allant de 1 an à 32 ans :

- 44 % des patients avaient une durée d'évolution du diabète plus de 10 ans.
- 38 % des patients avaient une durée d'évolution du diabète entre 5 ans et 10 ans.
- 18 % des patients avaient une durée d'évolution du diabète entre 1 an et 4 ans.

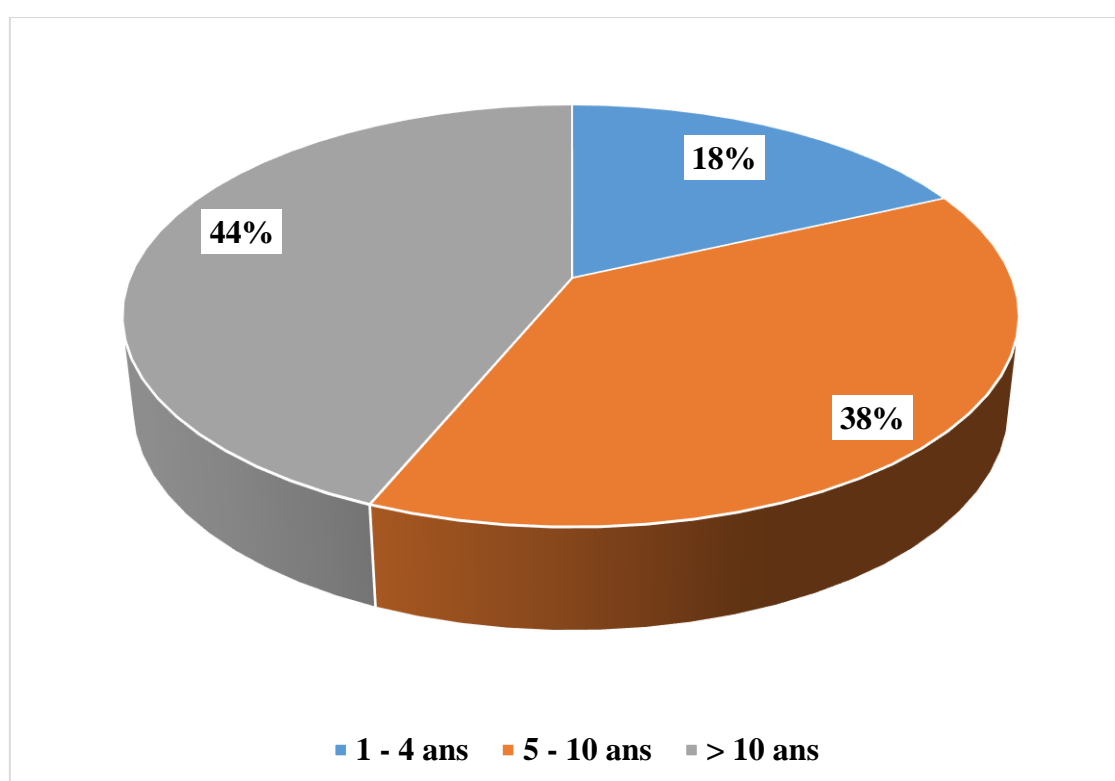


Figure 4: Répartition des patients selon l'ancienneté du diabète.

II.3 Les facteurs de risque cardiovasculaires associés :

Concernant les factures de risques cardiovasculaires majeurs associés :

- 87 patients soit 32 % avaient une hypertension artérielle.
- 74 patients soit 28 % sont tabagiques.
- 68 patients soit 25 % sont suivis pour une dyslipidémie.

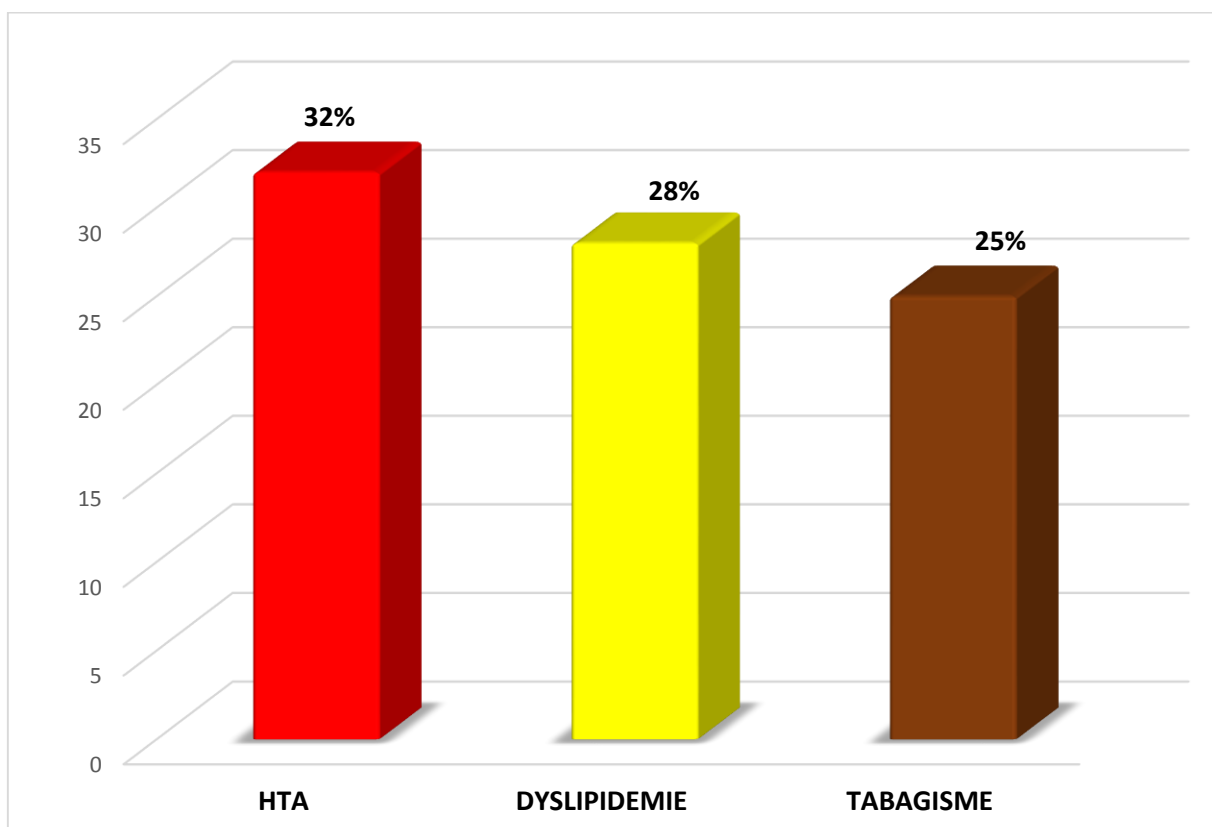


Figure 5: Répartition des facteurs de risque associés au diabète dans la population étudiée.

II.4 L'état des complications dégénératives du diabète :

Dans notre série :

- 50 patients (soit 18,86 %) avaient une néphropathie diabétique.
- 25 patients, (soit 9,43 %) avaient une rétinopathie diabétique.
- 20 patients (soit 7,54 %) avaient une neuropathie diabétique.
- 19 patients (7,16 %) ont déjà présenté des complications cardiovasculaires réparties comme suit:

- ❖ 9 patients un syndrome coronarien aigu,
- ❖ 3 patients un infarctus du myocarde avéré,
- ❖ 2 patient un accident vasculaire cérébral ischémique,
- ❖ 1 patient une artériopathie oblitérante des membres inférieur.

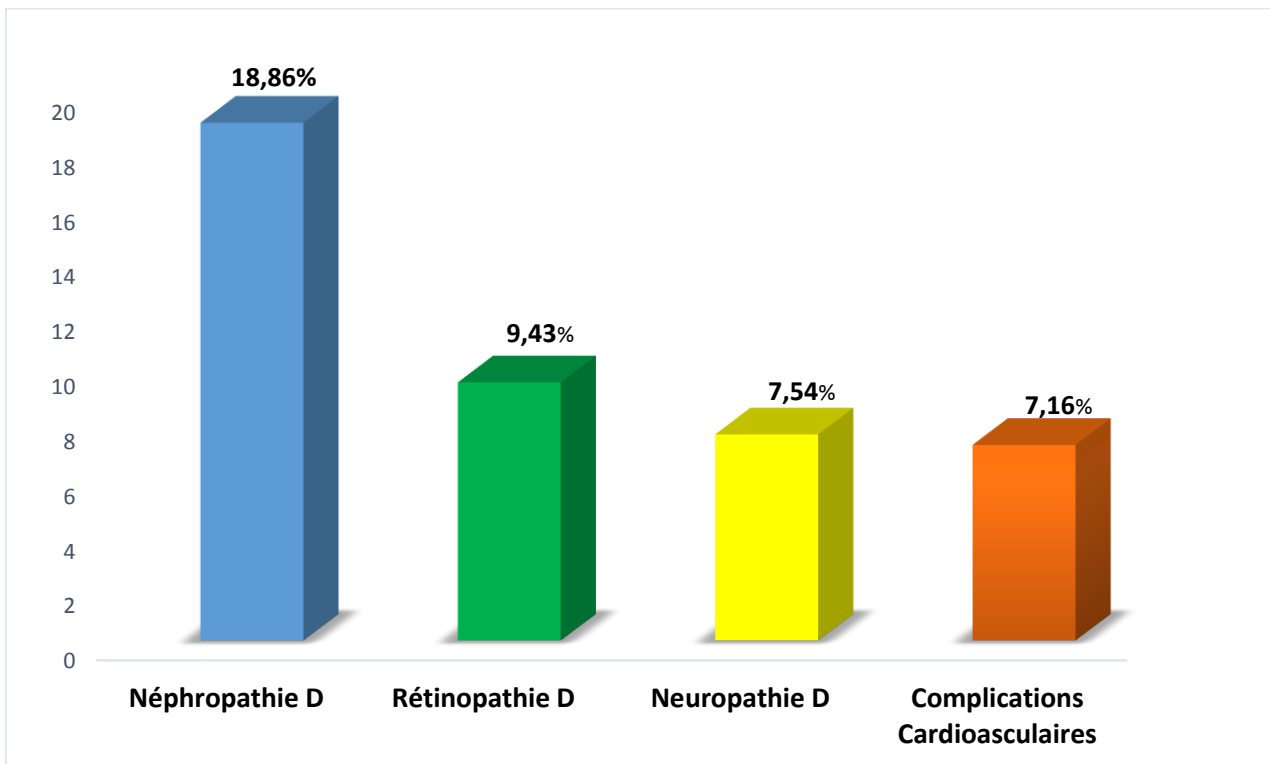


Figure 6: Répartition des complications dégénératives du diabète.

II.5 Le traitement :

Dans notre série :

- 8 patients (soit 3%) étaient sous mesures hygiéno-diététiques (MHD) seuls.
- 220 patients (soit 83%) étaient sous ADO.
- 25 patients (soit 9,43%) étaient sous association ADO-insuline.
- 12 patients (soit 4,52%) étaient sous insuline seul.

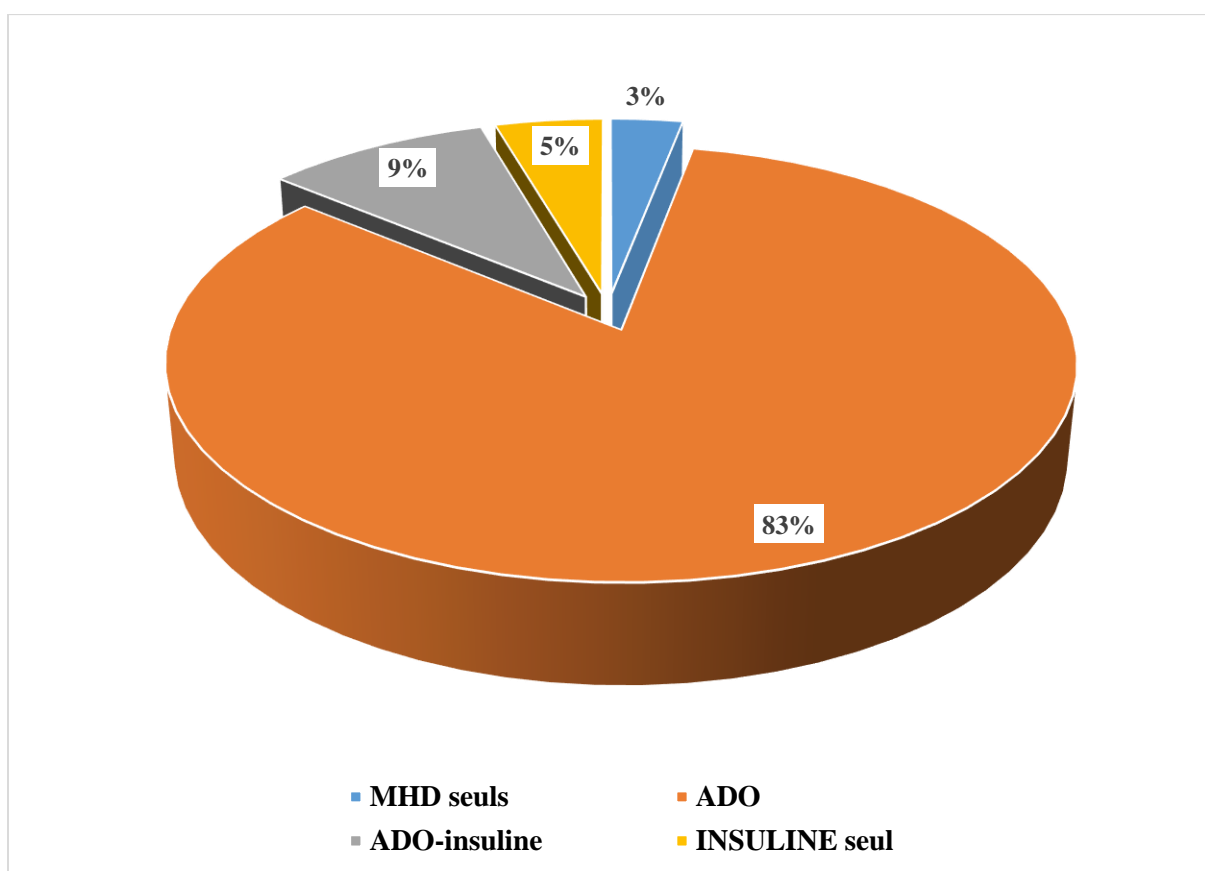


Figure 7: Répartition des patients selon le schéma thérapeutique utilisé.

III. Profil glycémique :

III.1 La glycémie à jeun :

Dans notre série :

- la GAJ moyenne était de 1.67g/l avec une valeur minimale de 0.88g/l et une valeur maximale de 4.07g/l.
- Parmi les 265 patients :
 - 16 patients (soit 6%) avaient une glycémie à jeun moyenne entre 0,80 g/l et 1,20 g/l.
 - 177 patients (soit 66,79%) avaient une glycémie à jeun moyenne entre 1,20 g/l et 1,80 g/l.
 - 63 patients (soit 27,92%) avaient une glycémie à jeun moyenne entre 1,80 g/l et 2,50 g/l.
 - 11 patients (soit 4%) avaient une glycémie à jeun moyenne supérieure à 2,50 g/l.

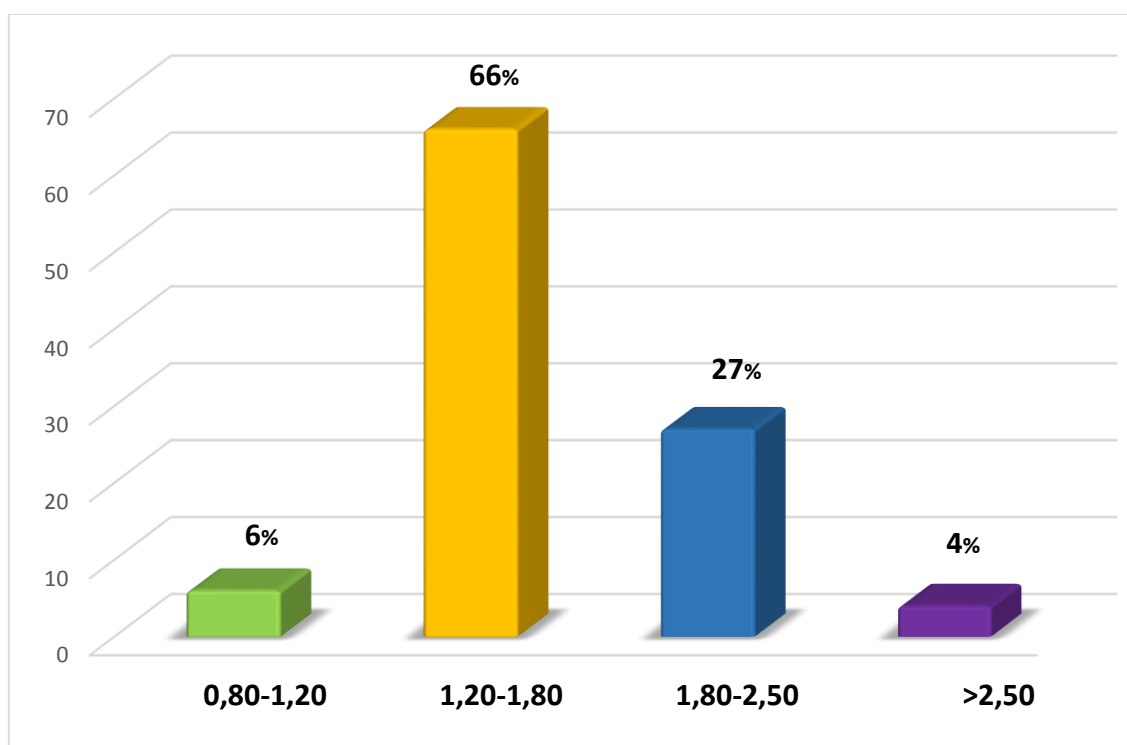


Figure 8: Répartition des patients selon le niveau de la GAJ (g/l).

III.2 L'hémoglobine glyquée :

Dans notre série :

- L'hémoglobine glyquée moyenne était de 7.71 % avec une valeur minimale de 5.44 % et une valeur maximale de 11.64 %.
- Parmi les 265 patients de l'étude :
 - 77 patients (soit 29%) avaient une HbA1c moyenne inférieure à 7%.
 - 95 patients (soit 36%) avaient une HbA1c moyenne entre 7% et 8%.
 - 36 patients (soit 14%) avaient une HbA1c moyenne entre 8% et 8.5%.
 - 57 patients (soit 21%) avaient une HbA1c moyenne plus de 8.5%.

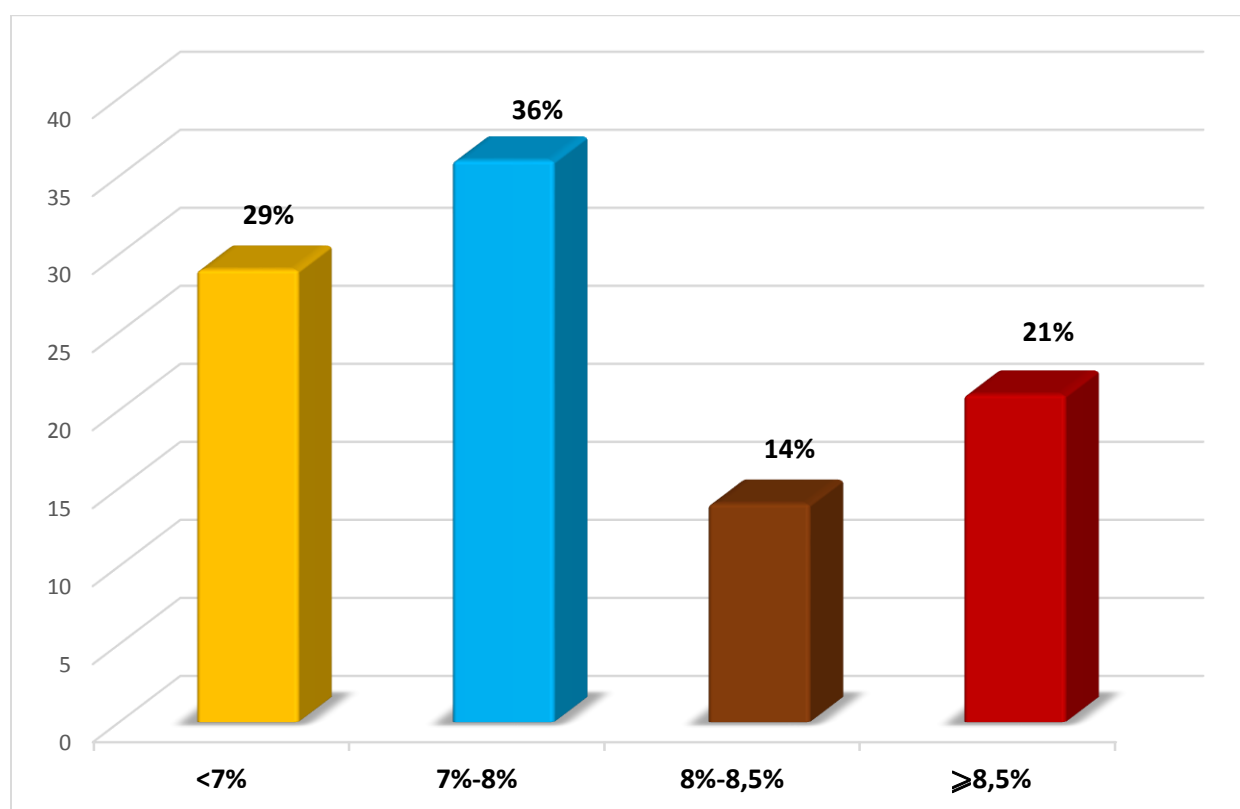


Figure 9: Répartition des patients selon la valeur de l'HbA1c.

III.3 Corrélation entre l'HbA1c et la GAJ :

Le coefficient de corrélation moyen dans notre série était de $r=0.63$; traduisant l'existence d'une corrélation moyennement positive entre les valeurs de la glycémie à jeun et l'HbA1c chez la population ayant fait l'objet de notre étude.

Parmi les 265 patients de l'étude :

- Ceux avec un diabète bien équilibré (HbA1c <7%) soit 29% ; avaient une corrélation faiblement positive ($r=0.14$) entre les valeurs de la GAJ et l'HbA1c.
- Ceux avec un diabète moins bien équilibré ($7 \leq \text{HbA1c} < 8$) soit 36% ; avaient une corrélation modérément positive ($r=0.25$) entre les valeurs de la GAJ et l'HbA1c.
- Ceux avec un diabète mal équilibré (HbA1c >8) soit 35% ; avaient une corrélation plus positive ($r=0.42$) entre les valeurs de la GAJ et l'HbA1c.

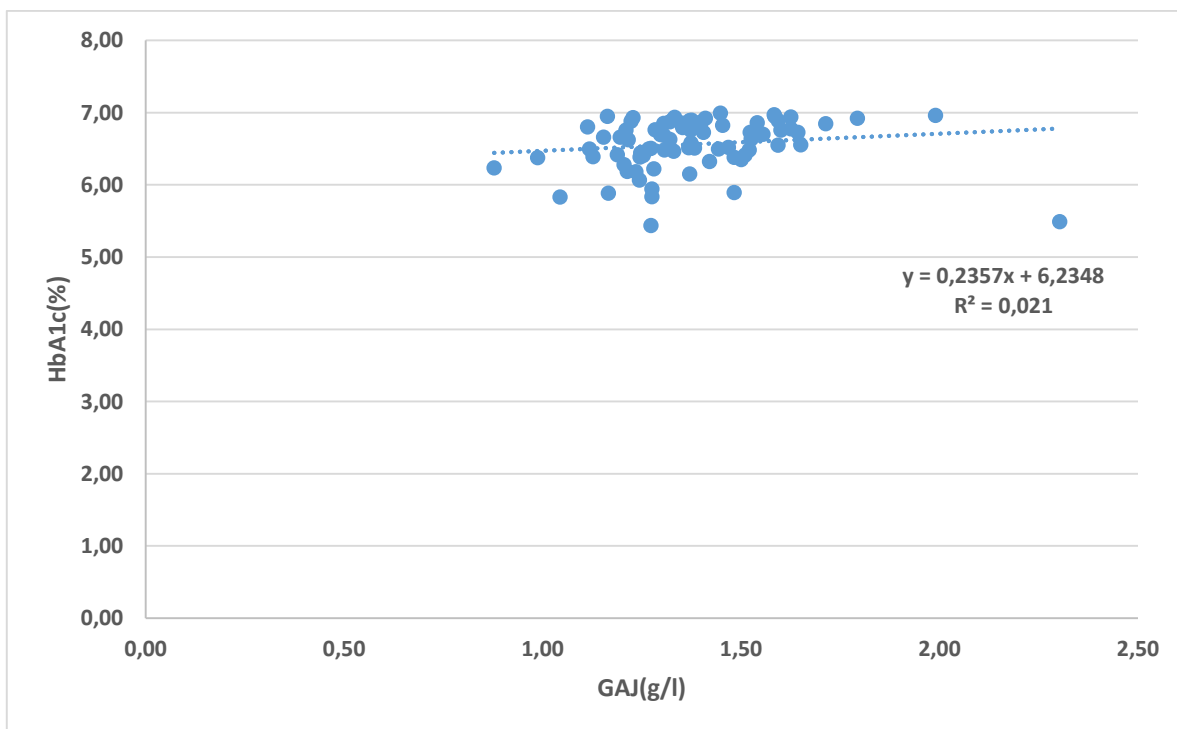


Figure 10:Corrélation entre les valeurs la glycémie à jeun et de HbA1c chez les patients avec un diabète bien équilibré.

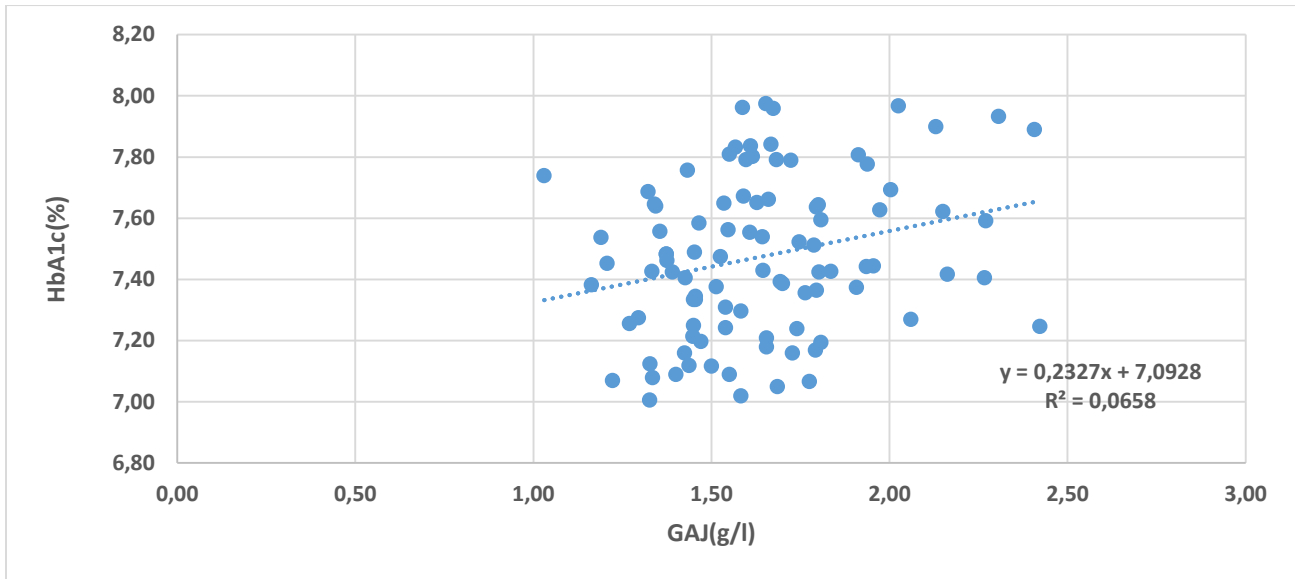


Figure 11:Corrélation entre les valeurs la glycémie à jeun et de HbA1 c chez les patients avec un diabète moins bien équilibré.

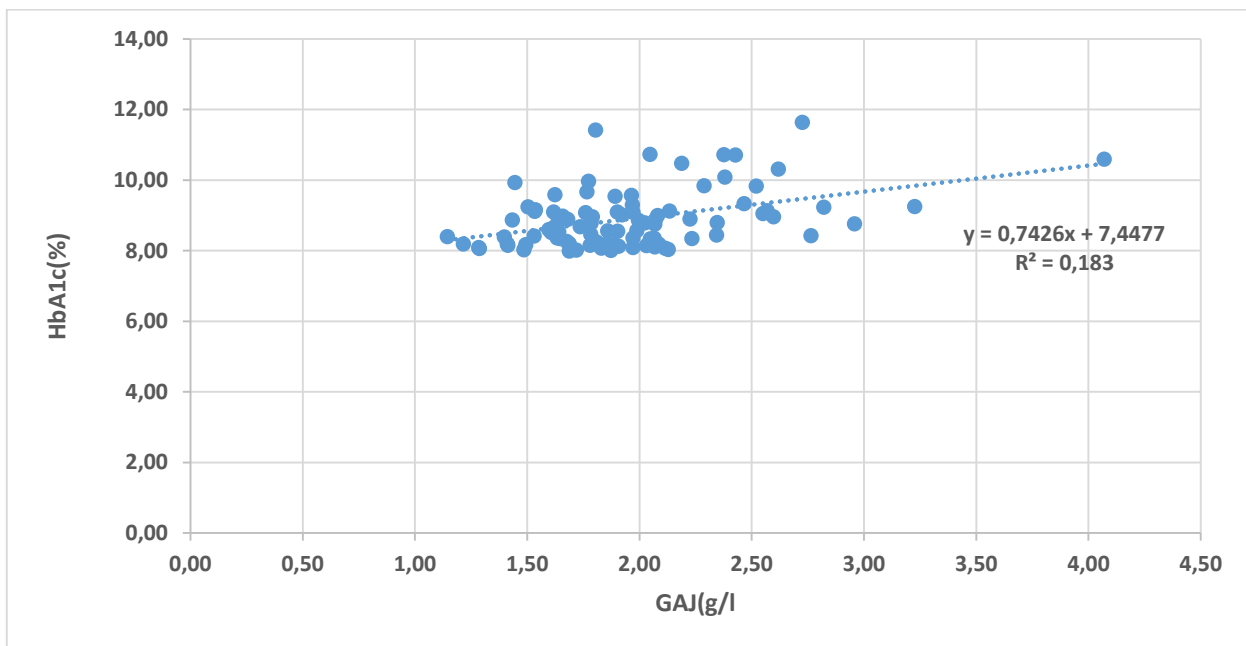


Figure 12:Corrélation entre les valeurs la glycémie à jeun et de HbA1 c chez les patients avec un diabète mal équilibré.

Dans notre série, on peut conclure que plus le diabète est déséquilibré plus la corrélation entre de la glycémie à jeun et l'HbA1c devient plus significative.

DISCUSSION

LES MOYENS DU CONTROLE GLYCEMIQUE

I. L'hémoglobine glyquée :

I.1 Définition et mécanisme de la formation de l'hba1c :

L'hémoglobine glyquée est le produit de la fixation non enzymatique, lente et irréversible d'ose sur les fonctions amines de la globine.

L'hémoglobine est un tétramère formée de quatre chaînes polypeptidiques appelées globines sur lesquelles se lient quatre groupes d'hèmes. Cette protéine à pigment rouge se trouve dans les érythrocytes ou globules rouges, elle a pour principale fonction le transport de l'oxygène et du gaz carbonique dans le sang, chaque molécule d'hémoglobine peut fixer quatre molécules d'oxygène (Figure 13).

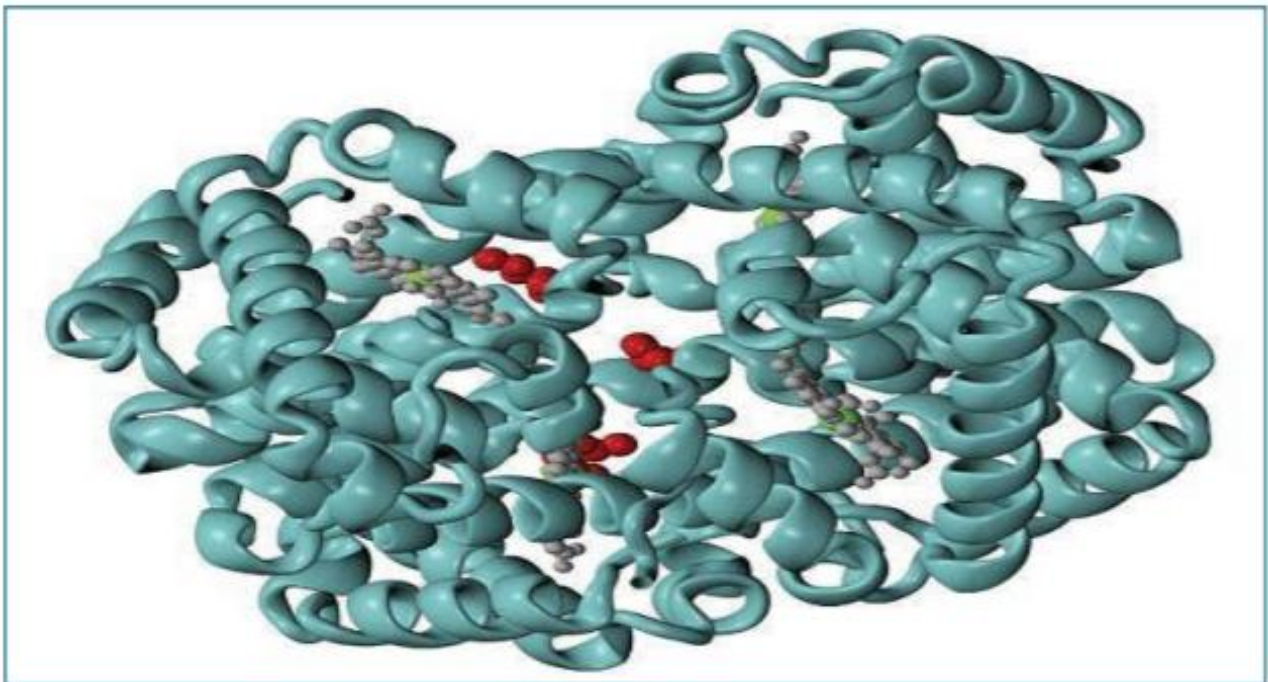


Figure 13: Structure 3D de l'hémoglobine glyquée (3).

Chez la plupart des individus adultes, l'hémoglobine(Hb) A (α_2, β_2) représente plus de 97% de la totalité de l'hémoglobine, l'hémoglobine A2 (α_2, δ_2) représente 1,5 à 3% de l'hémoglobine totale et l'hémoglobine foétale F (α_2, γ_2) représente habituellement <1% (2).

Dans le compartiment sanguin, le glucose se fixe sur l'hémoglobine des globules rouges et forme ainsi l'hémoglobine glyquée ou HbA1c. L'hémoglobine A est la principale concernée dans ce processus appelé « réaction de Maillard ou glycation non enzymatique des protéines », cette glycation non enzymatique désigne la fixation lente et irréversible du glucose sur les groupements aminés libres des protéines à l'extrémité N-Terminale des chaînes β de l'hémoglobine (Figure 14).

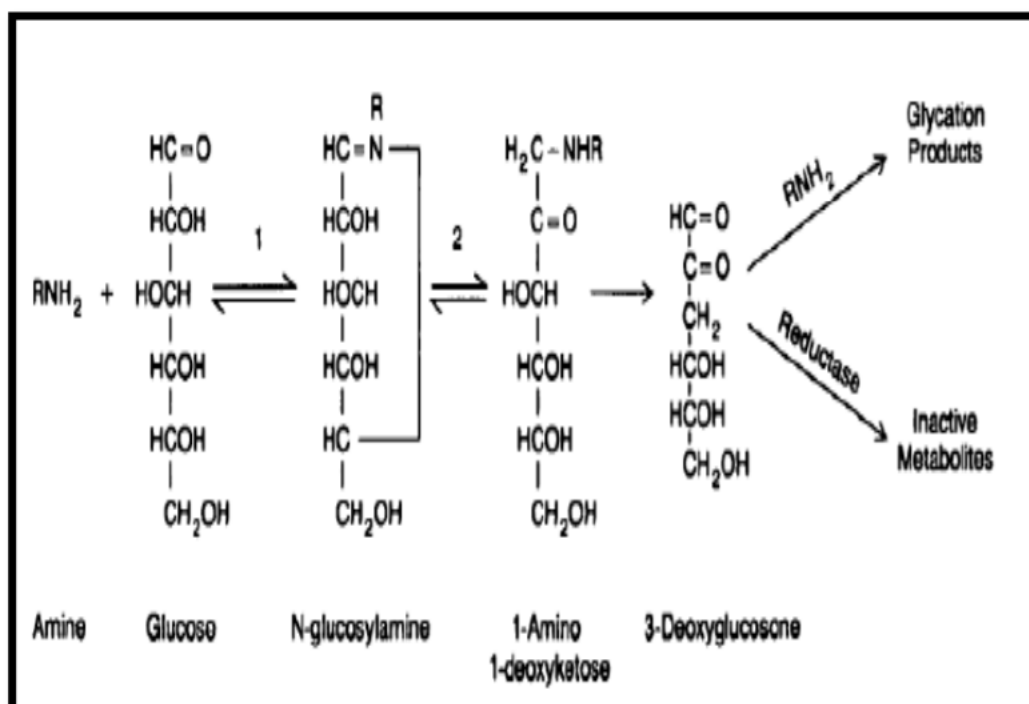


Figure 14: Processus de glycation de l'hémoglobine (3).

L'HbA1c se forme en deux étapes, la première étape est rapide et réversible et donne l'HbA1c labile ou Hb pré-A1c qui se réarrange lentement au cours de la deuxième étape appelée : réarrangement d'Amadori, pour donner l'HbA1c stable par la formation d'une liaison cétoamine.

La quantité d'HbA1c est proportionnelle au niveau de glycémie et à la durée de vie des globules rouges. L'accumulation d'HbA1c dans les globules rouges reflète donc le taux moyen de glucose auquel ces cellules ont été exposées pendant leur existence, soit environ 3 mois. La contribution de chacun de ces 120 jours sur la valeur de l'HbA1c est différente, la glycémie moyenne des 30 jours précédant le dosage contribue à 50 % du résultat alors que celle des jours 90 à 120 contribue seulement à 10 %. C'est pour cette raison qu'il est raisonnable de doser l'HbA1c tous les 3 mois.

L'HbA1c est donc un reflet cumulatif de la glycémie moyenne des quatre à six semaines (jusqu'à trois mois) qui précèdent le dosage et est utilisée en pratique courante pour évaluer de façon rétrospective l'équilibre du diabète et l'efficacité du traitement (3).

I.2 Méthodes de dosage de l'hba1c :

I.2.1 Phase pré-analytique :

Le prélèvement se fait sur du sang veineux généralement 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, ou encore l'Anticoagulant Citrate Dextran (ACD). Selon la méthode utilisée, il est parfois nécessaire de réaliser un prétraitement consistant à provoquer une hémolyse et à éliminer les fractions labiles de l'hémoglobine glyquée. 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 (4).

I.2.2 Méthodes de dosage :

Pour ce qui est des méthodes de dosage, elles peuvent être classées en deux catégories, selon qu'elles se basent sur une modification de la charge ou une modification de la structure.

A. Méthodes basées sur la modification de la Charge :

Les méthodes basées sur la modification de la charge sont très sensibles aux conditions opératoires comme le Ph et la température.

La fixation du glucose sur l'extrémité N-terminale de la valine de la chaîne de la globine entraîne une augmentation de la charge négative par diminution de la charge positive du groupement amine. Cette propriété est mise à profit dans les techniques suivantes :

a. Les techniques chromatographiques avec résine échangeuse de cations+++ :

Elles séparent les diverses fractions de l'hémoglobine donnant des pics correspondant à chaque fraction sur le chromatogramme. Les automates de chromatographie liquide haute performance (HPLC) ou chromatographie liquide à basse pression (BCLC) sont préférables aux minicolonnes qui sont en voie de disparition car elles ne sont pas certifiées par NGSP (NATIONAL GLYCOHEMOGLOBIN STANDARDIZATION PROGRAM). Ces techniques ont l'avantage de mettre en évidence les variantes de l'hémoglobine, toutefois, le coût de ces automates reste relativement élevé (4).

La technique de **référence** reste **la chromatographie liquide à haute performance (HPLC)** qui est une technique d'analyse qualitative et quantitative qui permet l'identification, la séparation et le dosage de composés chimiques dans un mélange liquide, même à l'état de traces (4) :

❖ Principe de la technique HPLC :

L'appareillage se compose des systèmes suivants:

- La pompe qui sert à stocker la phase mobile et l'injecter dans la colonne.
- L'injecteur est composé de tubes en acier inoxydable le plus souvent, qui permettent d'injecter le mélange à analyser dans le circuit de la chromatographie. Le mélange est entraîné par la phase mobile.
- La colonne : il existe de grandes variétés de colonnes, dont la nature et la structure influent sur le type de molécules favorisées à l'analyse (5). (Figure15)

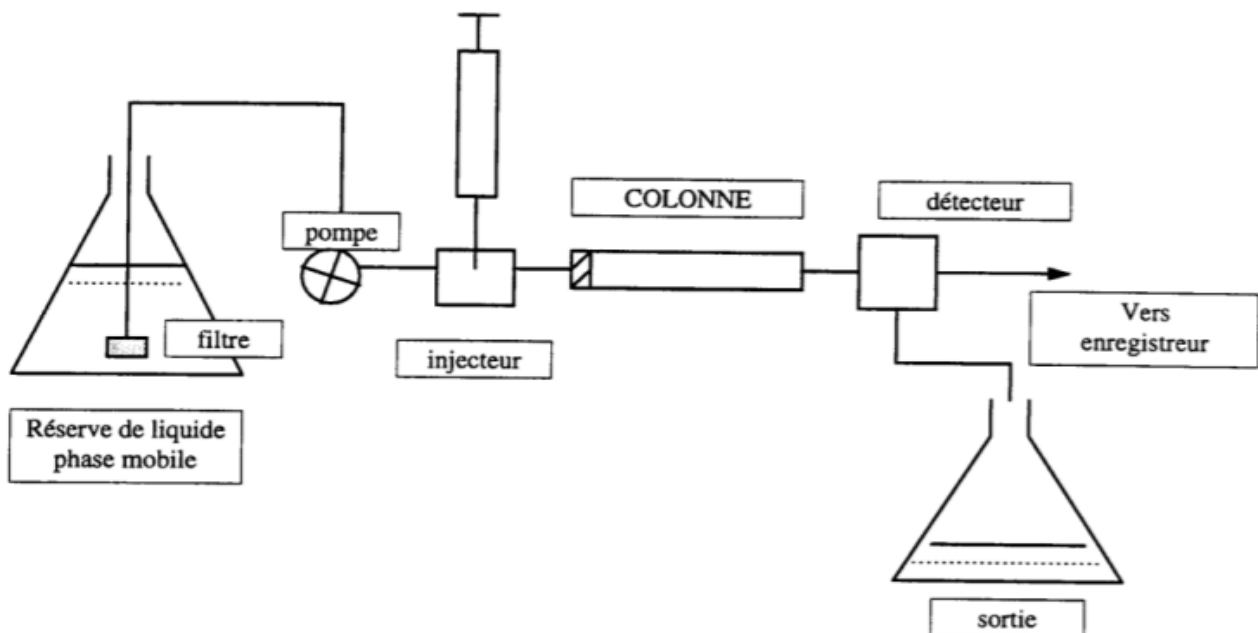


Figure 15: Schéma général de fonctionnement d'une HPLC (5).

L'échantillon à analyser est injecté dans l'injecteur, il est alors envoyé par la phase mobile (un mélange d'acétonitrile/eau en proportion volumique 60/40) dans une colonne. Cette colonne contient la phase stationnaire, c'est-à-dire des grains de petites tailles ce qui permet d'augmenter la surface d'échange, pour séparer les composants suivant leur affinité avec la phase stationnaire. On impose un débit élevé à la phase mobile, afin d'augmenter la pression du système et séparer plus rapidement les composés. Chaque composé possède un temps de rétention

spécifique, défini par le temps mis par ce composé pour traverser la colonne. De plus, l'aire du pic du chromatographe est directement proportionnelle à la concentration du composé analysé. Un étalonnage direct suffit alors à convertir l'aire des courbes en concentrations (5).

b. Electrophorèse :

La seule technique électrophorétique retenue est l'électrophorèse capillaire commercialisée par les laboratoires Sebia, cependant l'électrophorèse sur gel d'agarose et l'immunoélectrofixation sont des méthodes ne répondent pas aux exigences des dernières recommandations (6) .

B. b.Méthodes basées sur la modification de la structure :

L'inconvénient de ces méthodes c'est qu'elles ne reconnaissent pas les variantes de l'hémoglobine.

a) Les méthodes de chromatographie d'affinité :

Les hémoglobines glyquée 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'hémoglobine. 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'hémoglobine totale). Avec cette technique, il n'existe pas d'interférence avec l'hémoglobine carbamylée (7).

b) Les techniques immunologiques :

Elles font appel à des anticorps dirigés contre l'extrémité N-terminale de la chaîne de la globine. Elles existent sous forme de module qui équipe les analyseurs multiparamétriques de biologie clinique. Elles ont l'inconvénient d'être limitées par la nature de l'épitope reconnu (7).

I.3 Standardisation du dosage de l'hémoglobine glyquée et glycémie moyenne :

La diversité structurale des hémoglobines glyquées explique les difficultés de standardisation des dosages, apparues depuis leur introduction dans les laboratoires dans les années 1990. Au moment de la publication des études The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (8) et the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) (9) (en 1993 et 1998, respectivement), il n'y avait aucune cohérence dans la communication des résultats d'HbA1c. La diversité dans la biochimie de la glycation, les exigences cliniques et de gestion ont donné lieu à un large éventail de méthodes de dosage de l'HbA1c depuis les années 1960 (10). Ainsi des laboratoires différents pouvaient communiquer des résultats d'HbA1c différents pour une même personne, selon le type d'analyseur utilisé pour doser l'échantillon. Il était absolument impossible de fixer une cible d'HbA1c unique pour les citoyens d'un même pays et encore moins au niveau mondial. Aussi, de nombreuses personnes atteintes de diabète étaient déconcertées par le terme HbA1c ou A1c, et voudraient pouvoir les mettre en relation avec leur taux de glycémies moyennes.

Deux groupes de travail, l'un nommé National glycohemoglobin standardization program (NGSP) basé aux États-Unis et le second, l'International federation of clinical chemists (IFCC) ont mis en place parallèlement une standardisation de la méthode de dosage de l'HbA1c (11) (12).

L'atout majeur du NGSP est de s'appuyer sur les travaux menés par le DCCT et l'UKPDS. Ceci a abouti à la coexistence de deux valeurs différentes pour l'HbA1c avec un ordre de grandeur comparable, mais des valeurs usuelles d'HbA1c de 1 à 2% plus basses avec la méthode IFCC par rapport à la DCCT/NGSP. Ces différences ont suscité un vaste débat sur la façon dont le dosage de l'HbA1c doit être exprimé et dès lors, les sociétés internationales de diabétologie et l'IFCC ont pris les décisions suivantes au cours d'une conférence de consensus en décembre 2007 :

toutes les méthodes de mesure d'HbA1c doivent être basées sur la méthode IFCC et exprimées en mmol/mol (11) ou en unités dérivées (pourcentage d'Hb totale) par une conversion utilisant une équation directrice. La conversion des valeurs IFCC en valeurs DCCT/NGSP est réalisée avec l'équation IFCC suivante : $NGSP (\%) = 0,0915 (IFCC \text{ mmol/mol}) + 2,15$.

I.4 Avantages et limites de l'utilisation de l'hba1c

I.4.1.1 Avantages

L'HbA1c possède comme avantages par rapport aux glycémies à jeun et au test de tolérance au glucose (TTG) de ne pas nécessiter de mise à jeun ni de TTG, une bonne stabilité pré-analytique, une faible variabilité biologique intra-individuelle, l'absence d'influence de l'apport nutritionnel de la veille ou de l'activité physique et la possibilité d'être dosé à n'importe quel moment de la journée.

I.4.1.2 Limites de l'utilisation de l'hba1c

L'utilisation de l'HbA1c possède plusieurs limites et inconvénients :

➤ Liés à l'environnement et à des situations particulières :

La réalisation d'HbA1c est plus coûteuse que celle d'une glycémie à jeun et la valeur de l'HbA1c n'est pas forcément corrélée à la glycémie présente du patient. L'origine ethnique semble également influencer le dosage. Plusieurs études montrent des valeurs plus élevées pour les personnes d'origine afro-américaine par rapport aux Caucasiens après ajustements des facteurs influençant les glycémies (13) (14).

Des situations telles que l'insuffisance rénale chronique, l'alcoolisme, l'hypertriglycéridémie, l'hyper bilirubinémie, la prise répétée de vitamine C, de salicylés et d'opiacés semble faussement augmenter les valeurs d'HbA1c (15). De même, une transfusion récente ou la prise de traitement stimulant l'érythropoïèse rajeunit la population de globule rouge et entraîne une diminution de l'HbA1c.

➤ Liés aux globules rouges et l'hémoglobine:

Toute condition qui diminue la durée de vie des globules rouges (telle que les anémies hémolytiques ou les saignements aigus ou chroniques) entraîne un abaissement de l'HbA1c indépendamment des valeurs de glycémies. A l'opposé, un état favorisant une augmentation de la durée de vie des érythrocytes (tel qu'une splénectomie ou une anémie aplasique) mène à une élévation de l'HbA1c de façon indépendante des glycémies. La carence martiale, première cause d'anémie à travers le monde, touchant plus de 20% des femmes réglées, pourrait altérer la structure de l'hémoglobine en rendant plus facile sa glycation et ainsi faussement augmenter les résultats de l'HbA1c (16).

Les atteintes structurelles de l'hémoglobine et les thalassémies influencent également les valeurs d'HbA1c, soit en les élevant, soit en les abaissant faussement en fonction du processus pathologique impliqué et la méthode de dosage utilisée.

Le tableau en dessous résume les situations influençant les valeurs de l'HbA1c.

Tableau 1: facteurs interférant avec la mesure de l'HbA1c (3).

	Situations avec HbA1c		
	Faussement Élevée	Faussement Abaissée	Pouvant être faussement élevée ou abaissée
Variante de l'HbA1c			
Variation génétique de l'hémoglobine (hémoglobinopathies : HbS, HbC, HbF, HbE)			+
Dérivée de l'HbA1c modifiées chimiquement : Hb carbamylée formée lors de l'insuffisance rénale	+		
Réduction de durée de vie des érythrocytes			
Anémie hémolytique		+	
Saignement aigu ou chronique		+	
Hypersplénisme		+	
Médicaments et toxiques			
Éthylisme chronique	+		
Abus d'aspirine ou d'opiacés	+		
Abus de vitamine C et E	+		
autres facteurs			
Hyper bilirubinémie	+		
Hypertriglyceridémie	+		
Anémie ferriprive	+		
Splénectomie	+		
Anémie aplasique	+		
Age (>70 ans)	+		
Grossesse		+	

I.5 Intérêt du dosage de l'hba1c :

Les données de la littérature sont un peu disparates, les auteurs ne sont pas unanimes sur la valeur seuil à retenir pour l'obtention d'un bon équilibre glycémique. La plus part des recommandations fixent ce seuil de bon équilibre glycémique à un taux d'HbA1c inférieur 6,5% (17) (18) (19). Les experts de l'IDF (International Diabetes Association) et d'ADA (American Diabetes Association) adoptent un taux d'HbA1c inférieure ou égale à 7% (20) (21). D'après Drouin et al (17), un taux d'HbA1c inférieur à 6,5% témoigne d'un bon équilibre glycémique, un intervalle de contrôle compris entre 6,5% et 8% est considéré comme acceptable mais toute valeur supérieure à 8% est en faveur d'un déséquilibre glycémique.

Depuis 2012, toutes les sociétés savantes aussi bien européennes que américaines sont mis d'accord sur le fait que la prise en charge du diabète doit être centré sur le patient, et que l'objectif glycémique doit être individualisé en fonction du profil des patients et peut donc évoluer au cours du temps (22).

Nous citons en exemple les recommandations de la SFD (société française de diabétologie) qui ont été éditées par l'HAS (22) (tableau2).

Tableau 2: Objectifs glycémiques des patients diabétiques selon la HAS (22).

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire	≤ 6,5 % ¹
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ou avec des complications macrovasculaires évoluées ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères 	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) 	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée (stades 3A ² et 3B)	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

1. Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglycosidases).

2. Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m², 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m², stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m² et 5 : < 15 ml/min/1,73 m².

Deux études de grande ampleur, notamment le DCCT (8) et l'UKPDS (9), ont clairement montré le lien entre l'augmentation de l'HbA1c (reflet de la glycémie moyenne) et l'augmentation exponentielle du risque de complications. Grossièrement, pour chaque 1% d'élévation de l'HbA1c, on observe une augmentation relative de 30% des complications micro vasculaires.

Ces mêmes études ont conclu que l'abaissement du taux d'hémoglobine glyquée, permettait de réduire les complications liées au diabète. Dans l'étude UKPDS, une baisse d'environ 1% de l'HbA1c a permis une réduction de 30% des complications micro vasculaires sur un suivi de dix ans (9) .

II. La glycémie à jeun :

II.1 Définition

La glycémie est le taux de glucose dans le sang, ou plus exactement dans le plasma sanguin. Elle est mesurée en général en millimoles de glucose par litre de sang, en milligramme de glucose par décilitre de sang, ou encore en gramme de glucose par litre de sang. On parle de la GAJ lorsque la mesure se fait après au moins 8 heures de jeun.

II.2 Métabolisme du glucose

La glycémie d'un sujet sain varie tout au long du nycthémère selon une fourchette étroite comprise entre 0,80 g/l en période postabsorptive et 1,2 g/l en postprandial (23). Les fluctuations glycémiques sont très perturbées en cas de diabète (Figure16) (24) .L'homéostasie glucidique est la résultante de l'interaction de nombreux facteurs qui agissent de manière coordonnée afin d'éviter d'importantes fluctuations glycémiques susceptible de survenir lors de la transition jeûne/repas ou repos/activité physique.

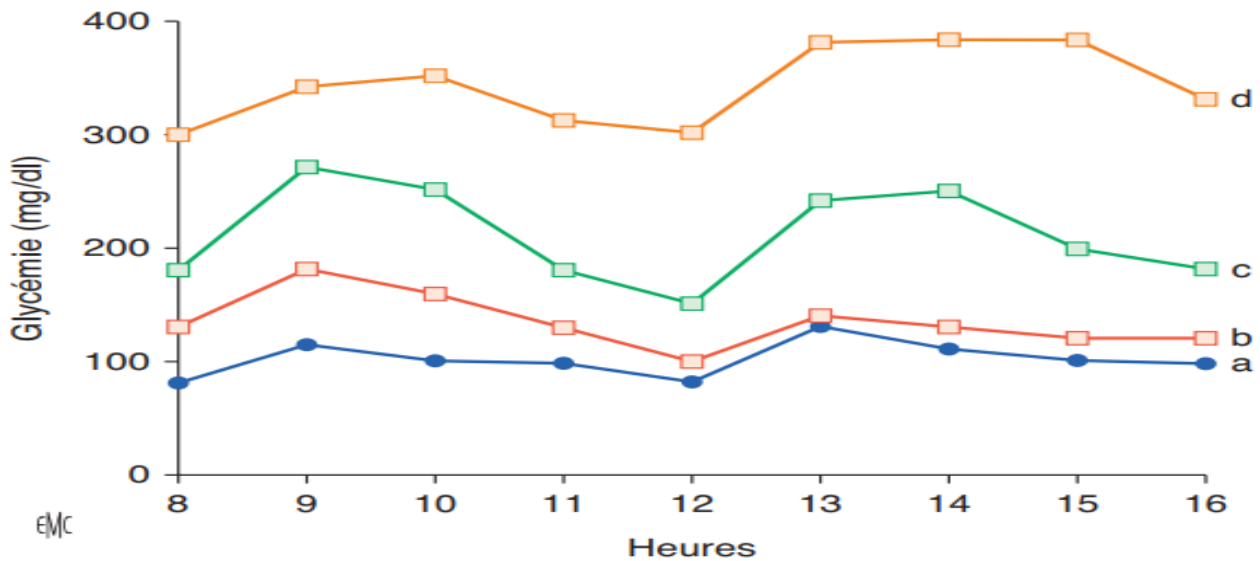


Figure 16: Fluctuations glycémiques au cours d'une partie du nycthémère chez des sujets témoins (a), des patients diabétiques bien équilibrés (b) ou à l'équilibre moyen (c), voire très médiocre (d) (24).

II.2.1 Mécanismes de régulation :

II.2.1.1 Régulation hormonale :

II.2.1.1.1 Insuline :

L'insuline est la principale hormone pancréatique permettant de réguler finement la glycémie. Elle favorise le stockage du glucose sous forme de glycogène dans le foie et les muscles et stimule le stockage des lipides dans le tissu adipeux. L'insuline est la seule hormone hypoglycémisante, et elle est sécrétée par les cellules β des îlots de Langerhans du pancréas.

➤ **Le glucose stimule l'insulino-sécrétion :**

A la surface des cellules β pancréatiques est exprimé un transporteur au glucose non insulino-dépendant : GLUT2, ce transporteur permet le transfert facilité du glucose depuis le compartiment sanguin vers l'intérieur de la cellule β . C'est la détection directe du glucose par le pancréas qui conduira à une augmentation de la sécrétion calcium-dépendante de l'insuline. La première étape consiste en la métabolisation du glucose entrant afin d'augmenter le rapport ATP/ADP. Le taux élevé d'ATP intracellulaire entrainera la fermeture du canal K^+ sensible à l'ATP par fixation de l'ATP sur la protéine Kir 6.2 (25). La résultante est une dépolarisation membranaire de la cellule β suivie par l'ouverture de canaux Ca^{2+} voltage-dépendants (26). L'augmentation intracellulaire de calcium conduira à l'exocytose des vésicules contenant l'insuline par l'intermédiaire du complexe SNARE (27) (figure 17).

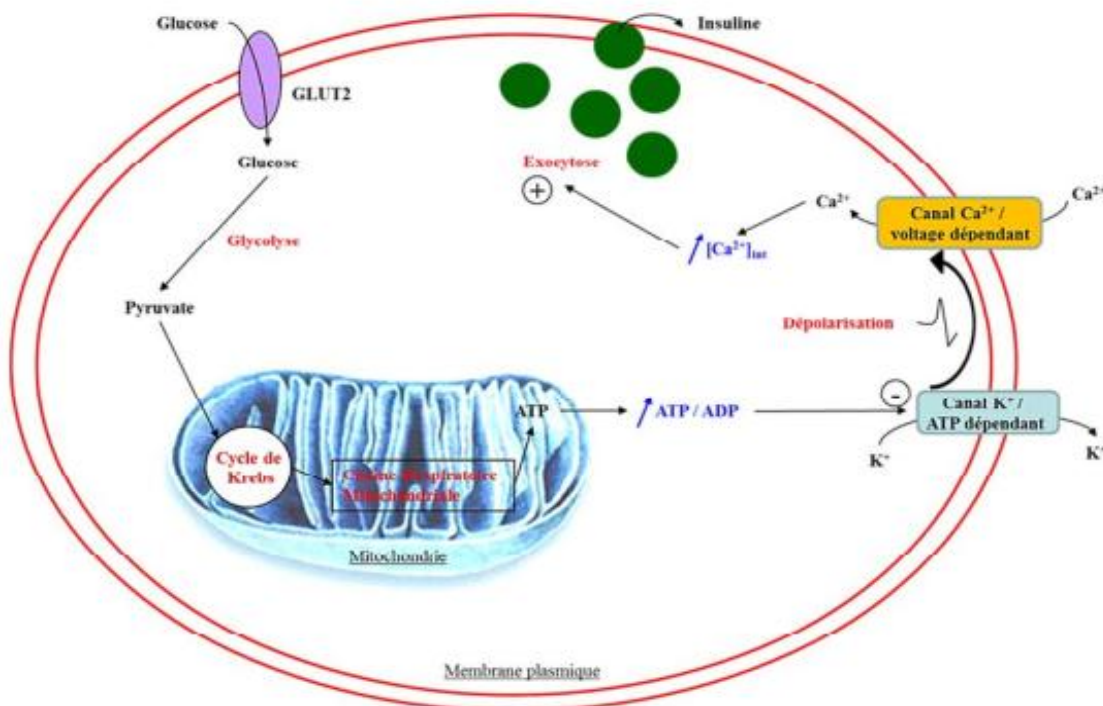


Figure 17: Induction de l'insulino-sécrétion dans les cellules β pancréatiques (27).

➤ Voies de signalisation de l'insuline :

Une fois sécrétée dans la circulation systémique, les effets anaboliques de l'insuline résultent de sa liaison sur un récepteur spécifique situé, prioritairement, à la surface cellulaire de trois tissus cibles : le foie, le muscle et le tissu adipeux. Ce récepteur dispose d'une activité tyrosine kinase permettant son autophosphorylation suivie par la phosphorylation, sur des résidus tyrosines, de protéines substrats (IRS : Insulin Receptor Substrates) et de protéines adaptatrices de la famille SHC (src homologous and collagen protein) (28) . Les deux voies majeures de la signalisation sont celles de la phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K) impliquée dans les effets métaboliques, et la voie des MAP kinases impliquée dans les processus de croissance, prolifération et de différenciation cellulaires (figure 18).

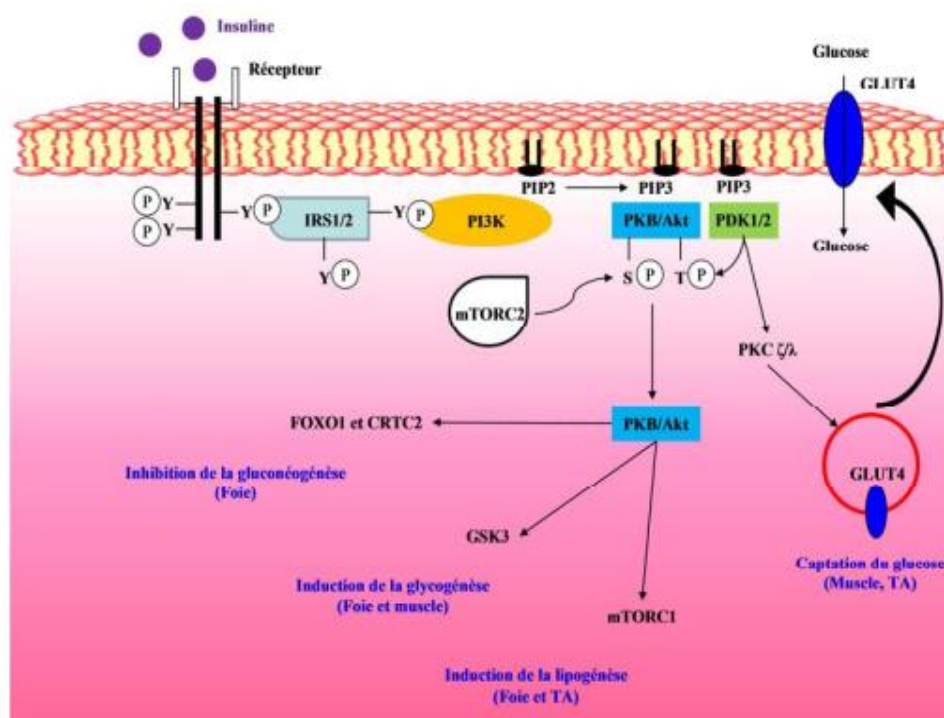


Figure 18: Voie de signalisation de l'insuline sur ses tissus cibles (28).

La transmission du signal insulinémique dans la cellule met en jeu les IRS1 et IRS2 (29). Par l'intermédiaire de cette signalisation, l'insuline est capable d'induire la translocation du transporteur GLUT4 à la surface membranaire des cellules musculaires et adipocytaires (30). Dans le foie, la voie insulinémique activera directement un ensemble de protéines et facteurs de transcriptions impliqués dans les voies métaboliques du glucose.

➤ **Régulation du métabolisme glucidique par l'insuline :**

Des études, *in vitro* et *in vivo*, ont montré que les FKHR (Forkhead-related protein) comme FOXO1 étaient capables de se lier aux éléments de réponse à l'insuline (IRE : Insulin Response Element) de la PEPCK et de la G6Pase (31) (32), et de favoriser la transcription de ces enzymes. L'activation de la voie signalétique de l'insuline entrainera l'activation de la PKB/Akt qui en retour phosphoryle FKHR. FKHR phosphorylé n'est alors plus capable de se fixer aux IREs et il est transloqué dans le cytoplasme où il sera ubiquitinylé et dégradé par le protéasome (33); Outre les effets de l'insuline sur FOXO1, l'insuline est également capable d'induire la phosphorylation de CRTC2 (anciennement TORC2) qui ne peut alors plus se fixer sur les promoteurs hépatiques de la PEPCK et de la G6Pase. L'activation de la voie insulinémique dans le foie conduit à l'inactivation de la G6Pase par l'intermédiaire de FOXO1 et de la PEPCK par CRTC2. Outre l'inhibition sur les gènes de la néoglucogénèse, la signalisation par l'insuline conduit également à la phosphorylation de la kinase GSK3. Cette dernière étant alors inactivée, la glycogène synthase reste active, et par conséquent induit la glycogénèse (34). Le complexe 1 de la cible de la rapamycine (mTORC1) stimule la lipogénèse en activant le facteur de transcription SREBP1-c qui, comme montré en schéma 12, induit la transcription des gènes de la lipogénèse (35) (36).

En période postabsorptive, le taux élevé d'insuline conduit à une augmentation du taux de fructose 2,6-biphosphate suite à la déphosphorylation de la phosphofructokinase II. Le taux élevé de fructose 2,6-phosphate conduit à l'activation de la phosphofructokinase I et l'inhibition de la F-1,6 BPase. Ainsi, en augmentant la production de fructose 2,6-phosphate, l'insuline stimule la glycolyse et inhibe la néoglucogénèse (37).

II.2.1.1.2 Glucagon

Le glucagon est sécrété par les cellules α des îlots de Langerhans du pancréas et il est un régulateur clé de l'homéostasie glucidique. L'administration exogène de glucagon conduit à une augmentation de la glycémie aussi bien chez l'homme que le rongeur (38) (39) résultant de la stimulation de la glycogénolyse et de la néoglucogénèse. Le glucagon en se fixant sur son récepteur RCPG, associé à deux types de protéines G, stimule deux voies signalétiques :

- Lié à la protéine Gs, le glucagon entraîne l'activation de l'adénylate cyclase, induisant une augmentation du taux intracellulaire d'AMPc et par conséquent, comme pour le récepteur V2 de la vasopressine, une stimulation de la PKA (40).
- Lié à la protéine Gq, le glucagon favorise la voie de la PLC soit, comme pour les récepteurs de type V1 de la vasopressine, une augmentation du taux intracellulaire de calcium (41). Par cette voie de signalisation, le glucagon diminuerait l'activité de la pyruvate kinase (enzyme de la glycolyse).

D'un point de vue général, les effets du glucagon sont inverses à ceux de l'insuline. Le glucagon induit la phosphorylation de la phosphorylase kinase et de la glycogène synthase (activation de la glycogénolyse, inhibition de la glycogénèse), de la G6Pase et de la PEPCCK (activation de la néoglucogénèse) (42) (43). Le glucagon permet également de phosphoryler la phosphofructokinase II entraînant une réduction du taux de fructose 2,6-biphosphate et par conséquent lève l'inhibition exercée sur

la F-1,6 BPase ,en favorisant la néoglucogénèse (44). En même temps, le glucagon inhibe l'activité de la phosphofructokinase I et par conséquent inhibe la glycolyse. Il a également été démontré, au cours d'un long jeûne, que le glucagon favorisait la néoglucogénèse rénale et intestinale (45). (Figure 19)

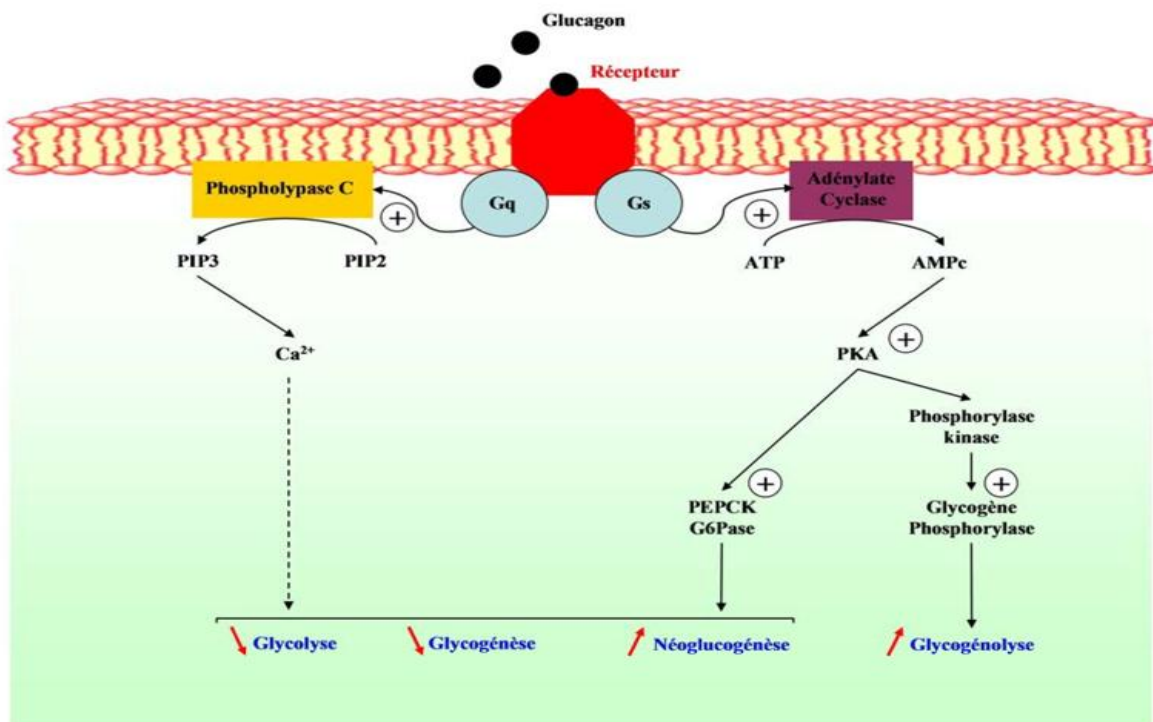


Figure 19: Rôles physiologiques du glucagon (44).

II.2.1.1.3 Catécholamines

Les effets des catécholamines (adrénaline et noradrénaline) sur le métabolisme glucidique font intervenir principalement les récepteurs β adrénergiques (46). Toutefois, les récepteurs α adrénergiques hépatiques ont été démontrés comme impliqués dans les effets hyperglycémisants (47). En condition physiologique, le rôle des catécholamines, dans l'homéostasie glucidique, est de maintenir un flux de substrats énergétiques dans les organes. Il en résulte une augmentation de la glycolyse (pour la production d'ATP) et de la production de glucose par la glycogénolyse et la néoglucogénèse (48). Les catécholamines conduisent également à une inhibition de la glycogénèse induite par l'insuline. L'ensemble de ces effets fait suite, comme pour le glucagon, à l'activation de la voie PKA.

Les catécholamines ont également été décrites comme intervenants de la lipolyse avec des effets opposés suivant une stimulation α - ou β -adrénergique, les récepteurs β -adrénergiques étant des inducteurs de la lipolyse. Contrairement à beaucoup d'espèces, les catécholamines sont les seules hormones à nettement stimuler la lipolyse chez l'homme. Ces hormones peuvent agir sur le tissu adipeux par l'intermédiaire de la circulation générale (principalement adrénaline) ou par le système sympathique (noradrénaline). Leur action est médiée par trois récepteurs β -adrénergiques distincts mais fait principalement intervenir le récepteur β_2 -adrénergique chez l'homme et le récepteur β_3 -adrénergique chez l'animal. (figure 20)

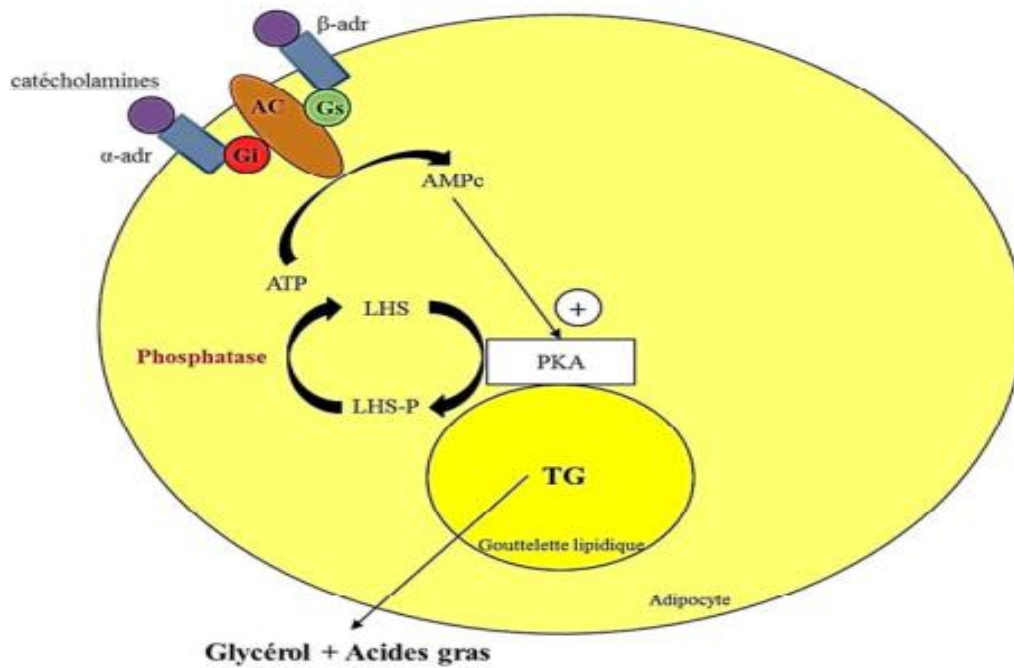


Figure 20: Induction de la lipolyse par les catécholamines (49).

En condition postabsorptive (jeûne de 12h) et en condition de jeûne (> 16h), l'oxydation des lipides peut représenter 70% de la dépense énergétique corporelle. Les acides gras libres représentent le substrat énergétique principal pour le foie, le cortex rénal, le muscle squelettique et le muscles cardiaque au repos. Le jeûne est accompagné d'une augmentation progressive de l'activité lipolytique et du taux d'acides gras libres avec une baisse de l'insulinémie et une augmentation de l'action lipolytique des catécholamines. L'augmentation de l'action des catécholamines est attribuée à une élévation du nombre de récepteur β -adrénergiques. En quittant le tissu adipeux, les acides gras circulent dans le plasma sous forme liée à l'albumine et pourront être utilisés par les muscles squelettiques (oxydation), le foie (oxydation et synthèse de tryglycérides) mais également par le tissu adipeux pour être re-estérifiés en tryglycérides. Cette action lipolytique, dans ces conditions physiologiques et notamment au cours du jeûne très prolongé, permet d'épargner le glucose musculaire (49).

II.2.1.1.4 Glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes sont sécrétés au niveau de la glande surrénale au cours du stress. Comme le glucagon et les catécholamines, ils augmentent la production de glucose durant la période postprandiale. Ces hormones agissent principalement en régulant le taux d'expression des gènes des enzymes (PEPCK et G6Pase) de la néoglucogénèse, après fixation sur leur récepteur nucléaire. Cependant, la fixation du récepteur aux glucocorticoïdes sur les promoteurs néoglucogéniques n'est pas suffisante pour induire la transcription. En effet, d'autres facteurs sont importants pour stimuler les effets glucocorticoïdes. Parmi ces autres facteurs, on retrouve FOXO1, HNF-1 et 4 (50) (51) ainsi que PGC-1 α qui intervient principalement dans la transcription du gène de la G6Pase.

Outre les effets stimulateurs sur la production endogène de glucose, il a été montré, *in vitro* sur des cellules β pancréatiques, que les glucocorticoïdes inhibaient l'insulino-sécrétion (52). Au niveau musculaire, ils sont impliqués dans l'installation de l'insulino-résistance avec augmentation de la glycolyse (53). Au niveau du tissu adipeux, les données sont quelques peu controversées. Cependant, des études *in vitro* ont démontré que les glucocorticoïdes jouaient un rôle lipolytique (54). En plus d'un effet direct, l'action lipolytique adipocytaire aurait pour effet d'augmenter indirectement l'accumulation de triglycérides dans le foie (55).

II.2.1.2 Régulation de l'homéostasie glucidique par le système nerveux

Les cellules β pancréatiques sont sous le contrôle de stimuli hormonaux et neuronaux. Ceci a été démontré par la présence d'un large spectre de récepteurs à la surface des cellules. Parmi les récepteurs, on retrouvera notamment ceux des hormones responsables de l'effet incrétine (GLP-1, GIP) sécrétées par les entérocytes ou encore celui du glucagon exerçant un effet paracrine sur les cellules β . Le pancréas peut recevoir deux types de stimulation nerveuse encadrant une innervation

parasymphatique et une innervation sympathique. L'innervation parasymphatique entraînera une réponse stimulative de la sécrétion d'insuline induite par le glucose. Cet effet passe par l'intermédiaire des récepteurs de l'acétylcholine, PACAP (Pituitary Adenylate Cyclase Activating Peptide), GRP (Gastrin Releasing Peptide) ou encore VIP (Vasoactive Intestinal Peptide). L'innervation sympathique aura un effet inverse suite à l'activation des récepteurs noradrénergique, NPY (NeuroPeptide Y) et de la galanine (56). Les systèmes nerveux parasymphatique et sympathique stimulent également la sécrétion de glucagon. Le système sympathique en activant la sécrétion adrénérique surrénalienne conduit à une sécrétion de glucagon par l'intermédiaire des récepteurs β_2 adrénériques alors que l'inhibition de l'insulino-sécrétion est effectuée par les récepteurs α_2 adrénériques (57).

Comme le pancréas, le foie dispose d'une innervation parasymphatique et d'une innervation sympathique que sont toutes deux impliquées dans la régulation du métabolisme glucidique. Au niveau du système nerveux central, l'hypothalamus et plus particulièrement le noyau ventromédian, semble être la structure encéphalique prépondérante dans la régulation de l'homéostasie glucidique. Les nerfs intra-hépatiques contiennent des neurotransmetteurs (acétylcholine, noradrénaline) et des neuropeptides (GRP, NPY, VIP, galanine...). Le système sympathique stimule la glycogénolyse et la néoglucogénèse alors que le système parasymphatique favorise la glycogénèse et la glycolyse (58). En effet, une stimulation de la voie sympathique (noyau hypothalamique ventromédian) entraîne une augmentation de l'activité de la glycogène phosphorylase et de la PEPCK ainsi qu'une diminution de celle de la pyruvate kinase. En revanche, la stimulation de la voie parasymphatique (noyau hypothalamique latéral) active la glycogénèse par activation de la glycogène synthase (59) .

II.2.2 Régulation de l'homéostasie glucidique en condition de jeûne

En période de jeûne ou entre les repas la production endogène de glucose permet de maintenir l'homéostasie de la glycémie. Cette production fera intervenir deux voies métaboliques : la glycogénolyse et la néoglucogénèse. Toutefois, seuls le foie, le rein et l'intestin sont capables de produire du glucose car ils sont les seuls organes à disposer de la glucose 6-phosphatase permettant la production du glucose à partir du glucose 6-phosphate.

II.2.2.1 La voie de la glycogénolyse

Tous les organes sont capables d'utiliser le glucose comme source d'énergie. Mais seuls le foie et le muscle squelettique sont capables de stocker ce glucose sous forme de glycogène. Ainsi, dans certaines conditions (jeûne et activité physique), ces organes pourront produire du glucose à partir du glycogène. La production de glucose par l'intermédiaire du glycogène dans le foie et le muscle correspond à la glycogénolyse. Il est toutefois important de noter que seul le foie sera capable de relarguer le glucose dans la circulation sanguine afin de réguler la glycémie. Le muscle squelettique produira du glucose pour sa propre consommation énergétique, en aucun cas, le glucose ne sortira du muscle pour réguler la glycémie. La cassure des molécules de glycogène pour produire au final du glucose fait appel à l'action de 3 enzymes et est pleinement effective dans le foie, le rein et l'intestin qui sont les seuls organes à disposer de la glucose 6-phosphatase, contrairement au muscle. La voie de la glycogénolyse s'oppose à la voie de la glycogénèse. Ainsi, lorsqu'une voie est active, l'autre est réprimée. Ceci est rendu possible par la régulation inverse des glycogènes phosphorylase et synthase, respectivement. La glycogène synthase est activable sous l'action de l'insuline en condition postprandiale pour réduire la glycémie. Au cours du jeûne ou d'une activité physique, le taux d'insuline sera réduit alors que la sécrétion de glucagon ou de catécholamine activera la glycogène phosphorylase. Au cœur de

ces deux enzymes, on retrouve la PKA qui est activatrice de la glycogène phosphorylase et inhibitrice de la glycogène synthase. Elle est activée indirectement par l'AMPc, le calcium et directement par le 5'AMP et inhibée par le glucose, la glucose 6-phosphatase et l'ATP (60).(figure 21)

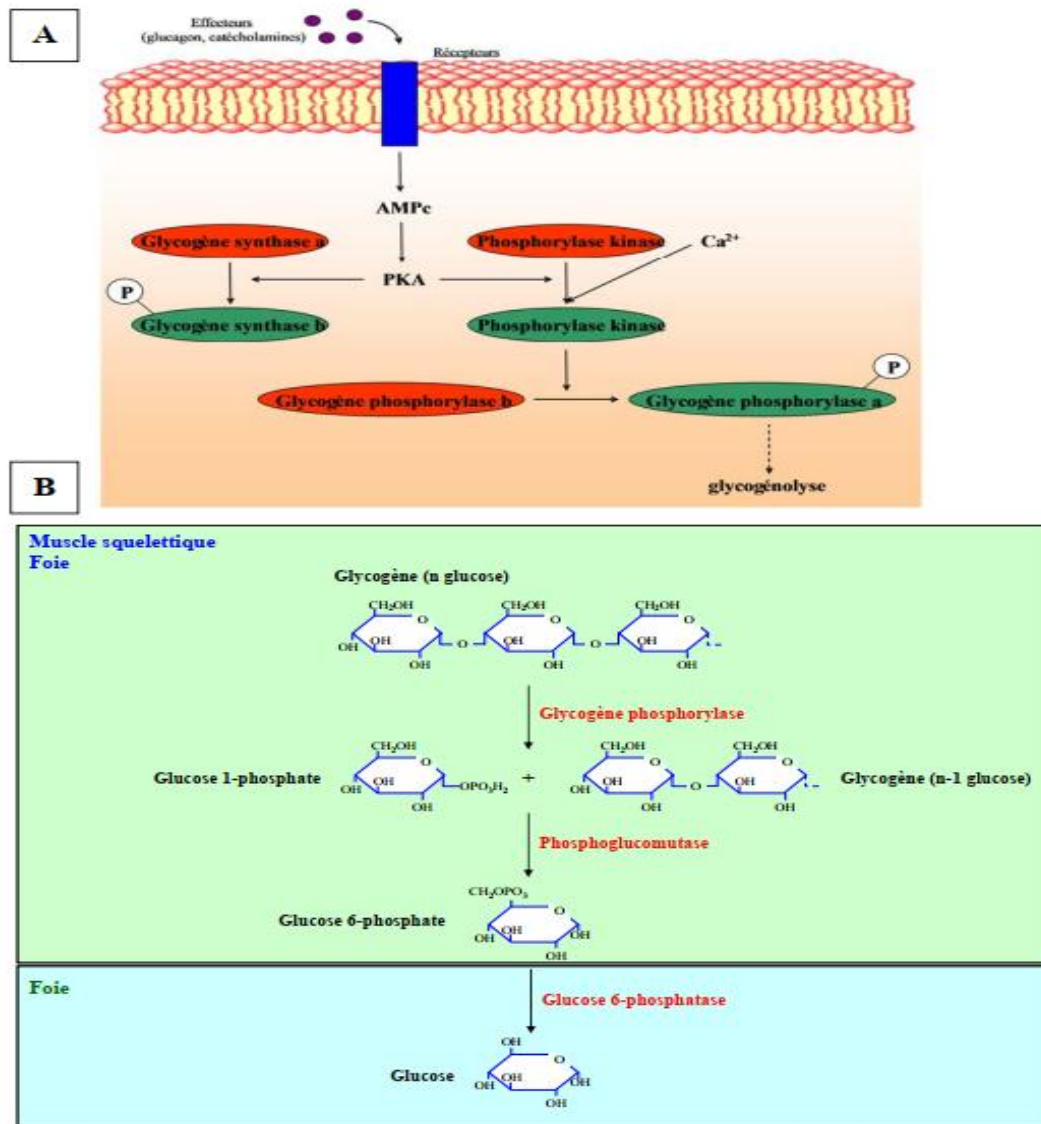


Figure 21: La voie de la glycogénolyse (62) .

II.2.2.2 2. La voie de la néoglucogénèse

En condition de jeûne, le glucose sera en premier lieu produit par la glycogénolyse pour assurer, en outre, le métabolisme énergétique du cerveau. Mais le glycogène étant une source épuisable, les voies de la néoglucogénèse vont permettre l'utilisation d'autres substrats pour former du glucose. Ces substrats (acides aminés glucoformateurs, lactate ou glycérol) sont produits par d'autres tissus périphériques et captés par le foie.

- Les acides aminés glucoformateurs proviennent du catabolisme protéique des muscles. La transamination des acides aminés va permettre la synthèse des intermédiaires du cycle de Krebs qui a lieu dans la mitochondrie. L'acide aminé le plus important pour la production de glucose est l'alanine qui est convertie en pyruvate.
- Le lactate est un acide produit principalement dans les muscles à l'issue de la glycolyse anaérobie. Après sa captation par le foie, il sera transformé en pyruvate par la lactate déshydrogénase conduisant à la néoglucogénèse (cycle de CORI).
- Le glycérol est un alcool provenant de la lipolyse adipocytaire. Le passage adipocyte/sang s'effectue par l'intermédiaire de l'aquaglycéroporine 7 (AQP7) et le passage sang/foie est réalisé par l'aquaglycéroporine 9 (AQP9). Le glycérol est converti en dihydroxyacétone phosphate qui, avec le glycéraldéhyde 3-phosphate, entrera dans la néoglucogénèse. Cette voie nécessite deux molécules de glycérol.

La néoglucogénèse, à partir du pyruvate, fait intervenir un ensemble de 12 réactions enzymatiques commençant dans la mitochondrie et se terminant dans le cytoplasme. Bien qu'elle partage de nombreuses réactions communes avec la glycolyse, trois réactions cytoplasmiques en sont bien spécifiques faisant intervenir la

PhosphoEnolPyruvate CarboxyKinase (PEPCK), la Fructose-1,6 biphosphatase (F-1,6 BPase) et la glucose 6- phosphatase (G6Pase). On peut alors globalement diviser cette voie en 5 étapes avec une étape mitochondriale et 4 étapes cytoplasmiques (60) . (figure22)

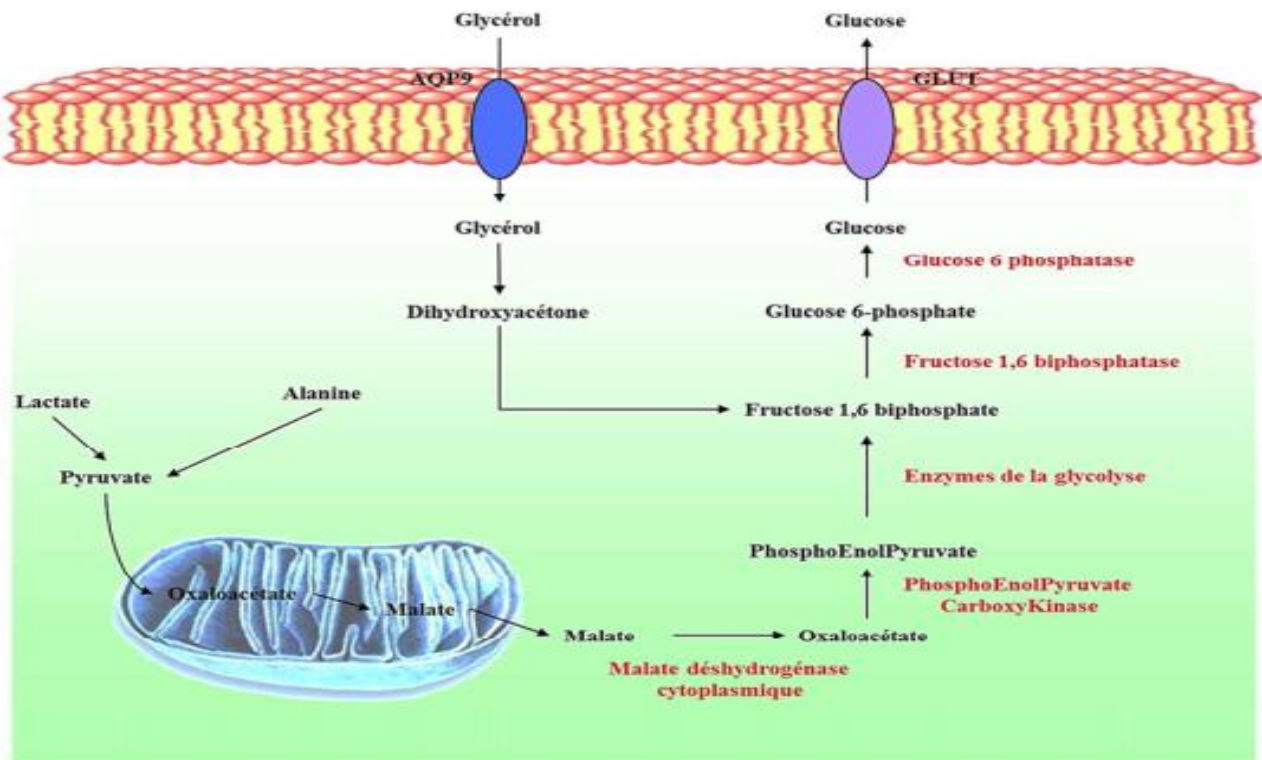


Figure 22: Voie de la néoglucogénèse (62).

Cette voie métabolique est sous le contrôle allostérique du fructose 2,6- biphosphate qui inhibe la F-1,6 BPase. Comme pour la glycogénolyse, le glucagon, les catécholamines exercent une régulation endocrinienne par l'intermédiaire de l'AMPc. Les glucocorticoïdes jouent également un rôle activateur en agissant sur la transcription de plusieurs gènes(60).

II.3 Dosage :

II.3.1 Phase préanalytique

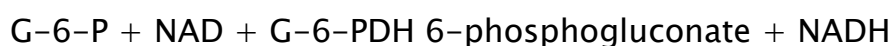
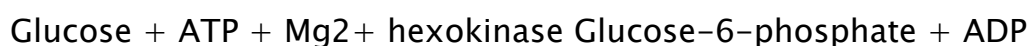
Le principal problème lié au dosage de glucose est la maîtrise de la phase préanalytique et du milieu sur lequel le dosage est effectué. Du fait de la glycolyse qui se poursuit in vitro, il convient de séparer le plasma des érythrocytes et des leucocytes dans l'heure qui suit le prélèvement. Il est préférable de doser la glycémie sur plasma et non sur sérum car la glycémie baisse de 0,6mmol/l/h au moment de la formation du caillot. Il convient ensuite de choisir le bon anticoagulant en fonction de son potentiel anti glycolytique (61).

II.3.2 Méthodes de dosage

A l'heure actuelle, seules les méthodes enzymatiques sont utilisées. Parmi ces méthodes, on trouve les méthodes utilisant le glucose oxydase l'hexokinase et le glucose déshydrogénase (61).

Le glucose oxydase catalyse la transformation du glucose en acide gluconique et H₂O₂ (peroxyde d'hydrogène) le peroxyde d'hydrogène sous l'action de la peroxydase, réduit un chromogène pour donner une coloration dont l'intensité mesurée sur un spectrophotomètre est proportionnelle à la concentration en glucose.

Dans la méthode à l'hexokinase, considérée comme la méthode de référence, l'étape initiale est la formation de glucose 6 phosphate sous l'action de l'hexokinase en présence d'ATP et de Mg²⁺, ce qui en fait une méthode spécifique du glucose.



Le glucose déshydrogénase catalyse l'oxydation du glucose en gluconolactone, la réduction concerne uniquement la beta D glucose et la xylose. Cette méthode doit donc être évitée au cours d'une charge en xylose (61).

II.3.3 Interprétation :

Une GAJ normal est comprise entre 0,7 à 1,10 g/l (soit entre 3,5 à 5,5 mmol/l) ; et l'hyperglycémie modérée si la glycémie est comprise entre 1,10 g/L et 1,26 g/L (pré diabète), seuil d'augmentation du risque vasculaire .

Selon l'OMS, on parle de diabète lorsque ce taux est supérieur à un seuil établi de 1,26 g/l. La glycémie à jeun nécessite souvent deux dosages pour une meilleure confirmation des résultats. La Haute Autorité de la Santé a donné une définition plus précise, et parle de diabète lorsque la glycémie à jeun est supérieure à 1,26 g/l sur les deux dosages consécutifs (62).

Corrélation entre la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée (l'HbA1c) dans notre série

I. Epidémiologie :

À l'échelle mondiale, la prévalence du diabète de type 2 est élevée et en hausse dans tous les pays. Cette augmentation est due au vieillissement de la population, au développement économique et à l'urbanisation croissante.

Au Maroc une enquête nationale réalisée en 2018 par le Ministère de la Santé sur les facteurs de risque des maladies non transmissibles a montré que 2.5 millions des personnes âgées de plus de 18 ans sont diabétiques, et 49% méconnaissent leur maladie (63).

I.1 L'Âge :

Le diabète de type 2 était avant considéré comme la maladie des personnes âgées. Le risque de développer un diabète augmente avec l'âge et de nos jours la tranche d'âge la plus touchée est celle de 40 à 59 ans. Actuellement, avec le changement de notre mode de vie (sédentarité) et de nos habitudes alimentaires fait que l'incidence du diabète type 2 augmente de plus en plus dans la population jeune.

L'âge moyen dans notre série était de 57,52 +/- 8,98 ans, avec des extrêmes allant de 35 à 90 ans. Ce résultat est concordant avec celui de plusieurs séries, notamment celui de la série réalisée en Malaisie (64) et en Corée du sud (65) avec un âge moyen de 56.7 +/- 7.8 ans et de 57.6 +/- 9.0 ans respectivement, ainsi celui d'une série Indienne (66) dont l'âge moyen était de 58.9 +/- 11.5 (66).

Cependant nos résultats sont légèrement inférieur à ceux d'une étude Italienne (67) avec un âge moyen de 60.3 ± 9.7 ans.

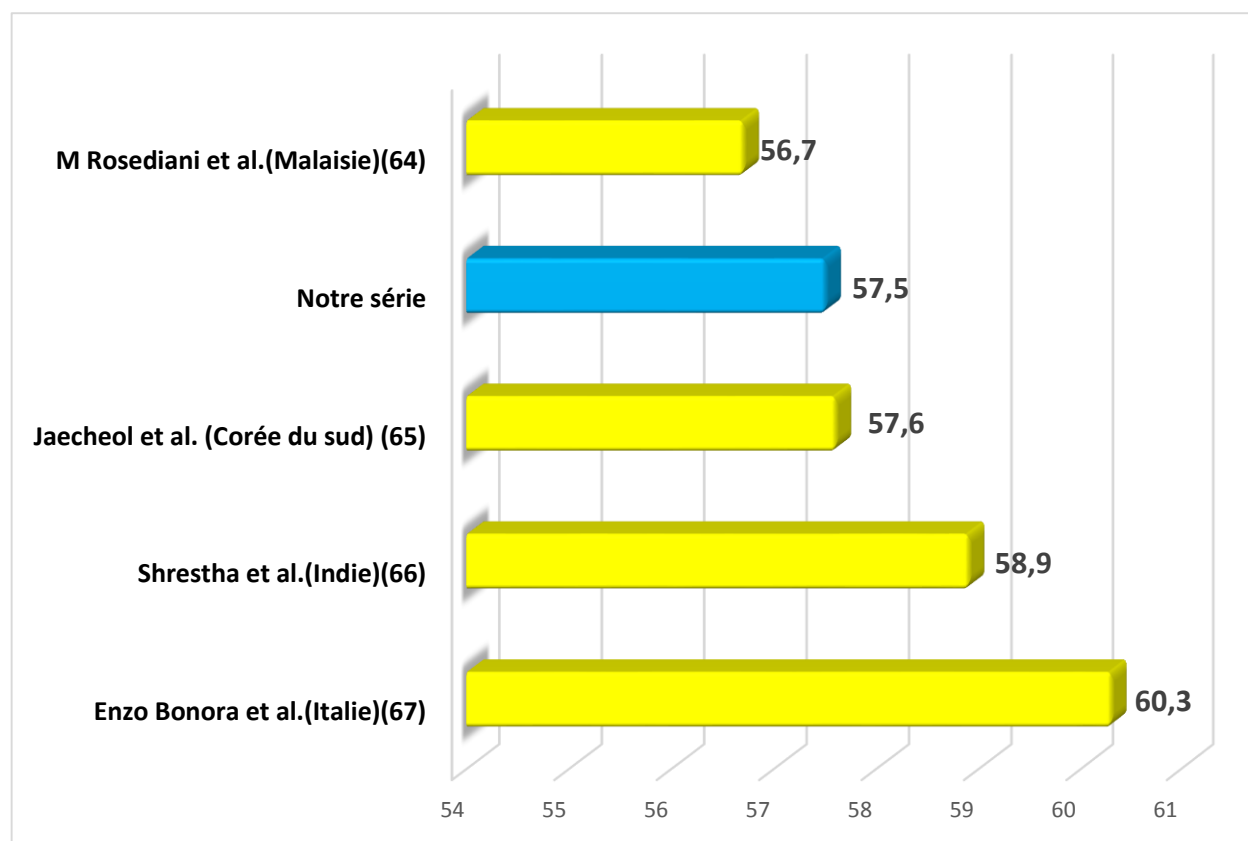


Figure 23: Répartition des patients selon l'âge moyen selon différentes séries de la littérature.

1.2 Le sexe :

La répartition de nos patients selon le sexe montre une légère prédominance masculine: 57% d'homme contre 43% de femme. Ceci peut être expliqué par la prédominance masculine dans les Forces Armées Royales dans notre contexte. Ce résultat est concordant avec celui de plusieurs études notamment les séries réalisées en Italie (67) , au Portugal (68), et en Corée du Sud (65).

Contrairement à d'autres études qui notent une légère prédominance féminine sans toutefois affirmer qu'il y a un lien particulier entre le diabète de type 2 et le sexe (Tableau4), certaines explications trouvées dans la littérature impliquent la longévité du sexe féminin par rapport au sexe masculin (69).

Tableau 1: Répartition des patients selon le sexe selon différentes séries de la littérature.

Auteur	Pays	Année	N	Femmes	Hommes
Jaechool Moon et al. (65)	Corée du sud	2020	194	31%	69%
Enzo Bonora et al. (67)	Italie	2001	371	44%	56%
Notre série	Maroc	2020	265	44%	56 %
M Rosediani et al. (70)	Malaysia	2006	82	53%	47%
Shrestha L et al. (66)	Inde	2012	60	53%	47%
Sara Machado et al. (68)	Portugal	2019	117	53 %	47 %

II. Profil glycémique

II.1 La glycémie à jeun

Dans notre série la GAJ moyenne était de 1.67g/l avec une valeur minimale de 0.88g/l et une valeur maximale de 4.07g/l.

Ce résultat est proche à celui de plusieurs études, notamment celui de la série réalisée au Congo (71) et en Italie (67) avec une GAJ moyenne de 1.68g/l et de 1.58g/l respectivement, ainsi celui de la série indienne (66) dont la GAJ moyenne était de 1.40 g/l.

Cependant une étude réalisée au Bangladesh (72) a trouvé une GAJ moyenne de 1.17 g/l.

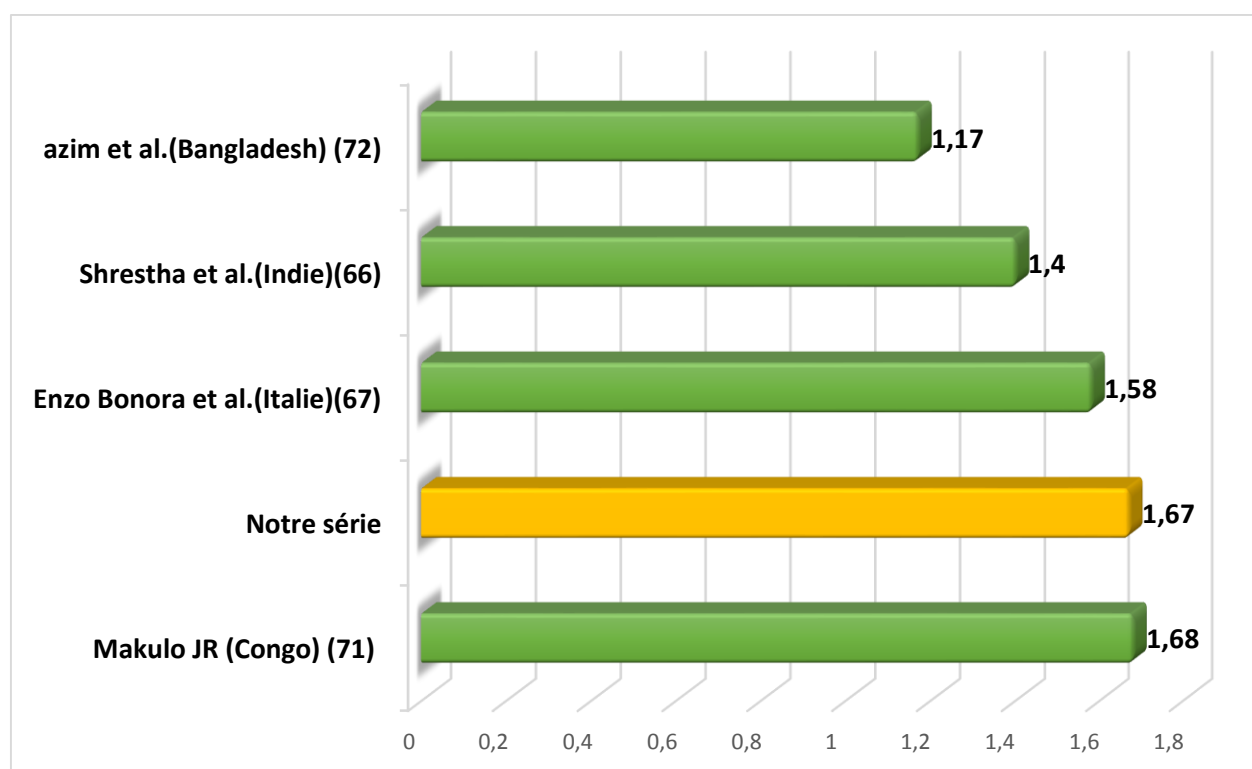


Figure 24: Répartition des patients selon la GAJ moyenne selon différentes séries de la littérature.

II.2 L'hémoglobine glyquée :

Dans notre série l'hémoglobine glyquée moyenne est de 7.71 % avec une valeur minimale de 5.44 % et une valeur maximale de 11.64 %. ce résultat est concordant avec celui de plusieurs études, notamment l'étude réalisée en Inde (66) avec une HbA1c moyenne de 7.19% et celui de l'étude réalisée en Corée du sud (65) avec une HbA1c moyenne de 7%.

Cependant d'autres études ont conclu une HbA1c moyenne inférieur à celui de notre étude notamment les séries réalisées en Italie (67) et au Bangladesh (72) dont l' HbA1c moyenne étaient de 6.6% et de 6.5% respectivement .Dans l'autre sens une étude réalisée au Congo (71) a trouvé une HbA1c moyenne de 9,4%.

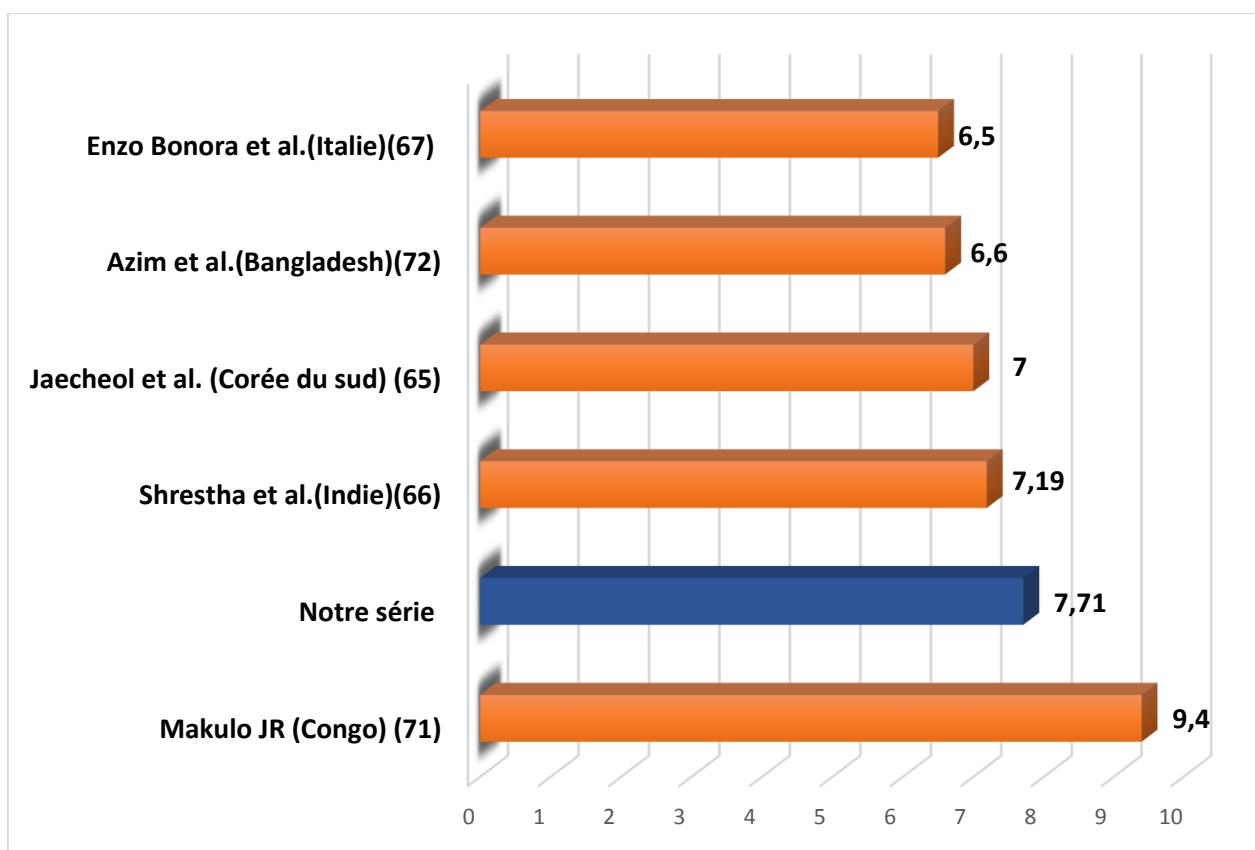


Figure 25: Répartition des patients selon l'HbA1c moyenne selon différentes séries de la littérature.

III. La corrélation entre la glycémie à jeun et l'HbA1c :

L'étude de la corrélation entre la glycémie et l'HbA1c a suscité un grand intérêt au cours des dernières années, afin de comprendre et de déterminer la contribution relative de la glycémie à jeûne à l'HbA1c, puisqu'il n'y a pas eu des données suffisantes pour la déterminer avec précision.

L'HbA1c représente le biomarqueur d'hyperglycémie chronique le mieux validé dans la prédiction de la survenue de complications microvasculaires à long terme. Il est supposé être meilleur que le GAJ et la GPP parce que sa variabilité biologique est nettement moins importante (<2% de variabilité d'un jour à l'autre pour l'HbA1c contre 12–15% pour la glycémie à jeun) et qu'il n'est pas nécessaire de préparer le patient (73). Cependant, sa valeur ne fournit pas une mesure de l'ampleur ou de la fréquence des fluctuations à court terme de la glycémie.

L'étude "A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study" (74) a déterminé le rapport mathématique entre l'HbA1c et la glycémie moyenne à travers une régression linéaire. La formule mathématique qui permet d'estimer la moyenne glycémique à partir de la valeur de l'HbA1c est la suivante

➤ Moyenne glycémique (mg/dl) = $28,7 \times \text{HbA1c} (\%) - 46,7$.

➤ Moyenne glycémique (mmol/l) = $1,59 \times \text{HbA1c} (\%) - 2,59$.

Cette étude a conclu que chez les sujets diabétiques, l'HbA1c pouvait être exprimée à l'aide des mêmes unités que celles utilisées pour l'auto surveillance (Tableau 2).

Malgré tous ces travaux, la standardisation des méthodes de dosage de l'HbA1c au niveau mondial reste encore limitée.

Tableau 2: Estimation de la moyenne de la glycémie en fonction de l'HbA1c (74).

A1c%	g/l	mmol/l
5	0.97 (0.76-1.20)	5,4 (4,2 - 6,7)
6	1.26 (1.00-1.52)	7,0 (5,5 - 8,5)
7	1.54 (1.23 -1.85)	8,6 (6,8 - 10,3)
8	1.83 (1.47 - 2.17)	10,2 (8,1 - 12,1)
9	2.12 (1.70 - 2.49)	11,8 (9,4 - 13,9)
10	2.40 (1.93 - 2.82)	13,4 (10,7 -15,7)
11	2.69 (2.17 -3.14)	14,9 (12,0 - 17,5)
12	2.98 (2.40- 3.47)	16.5 (13,3 - 19,3)

Selon l'étude UKPDS (9) l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la glycémie à jeun ont été considérées comme des marqueurs valides pour évaluer le contrôle glycémique. Elle a clairement montré le lien entre l'augmentation de l'HbA1c (reflet de la glycémie moyenne) et l'augmentation exponentielle du risque de complications.

Verona Diabetes Study) (75) a montré que dans le diabète de type 2, la variabilité de la glycémie à jeun était prédictive de mortalité cardiovasculaire au long cours, les patients avec variabilité de 8.5% ayant une survie nettement plus favorable à 10 ans que les patients avec des variabilités de 15% et de 28%.

Plusieurs études ont analysé la contribution de la glycémie à jeun et la glycémie post prandiale dans l'HbA1c, notamment une étude réalisée en France (76), qui a conclu que la GAJ apporte une contribution prédominante chez les patients ayant un diabète mal équilibré, et au contraire elle contribue moins chez les patients avec un diabète assez bien équilibré (HbA1c < 7,3 %) , aussi une étude réalisée en Corée du sud (65) qui partage le même résultat que celui de la première étude .

Une équipe japonaise (77) a analysé la corrélation de l'hémoglobine A1c (HbA1c) avec la glycémie à jeun et la glycémie post prandiale, obtenue à 0 (le même jour) 1 et 2 mois avant la détermination de l'HbA1c. Elle a conclu que la glycémie à jeun et la glycémie post prandiale soient des prédicteurs fiables de l'HbA1c 1 mois plus tard, ainsi que la GAJ semble plus précise que la GPP en indiquant une corrélation significative entre les valeurs de l'HbA1c et la GAJ.

En 2014 une étude réalisée en Inde (78) a fait la comparaison entre la glycémie à jeun et la glycémie postprandiale avec l'HbA1c dans l'évaluation du contrôle glycémique chez des patients suivis pour un diabète de type 2. Elle a noté une corrélation significative entre les valeurs de la GAJ, GPP et l'HbA1c ce qui leur a permis d'utiliser la GAJ et la GPP dans le suivi de l'équilibre glycémique chez diabétique de type 2 dans les milieux défavorisés.

Une étude réalisée en Italie (67) a analysé la variabilité de la glycémie au cours de la journée et sa relation avec l'HbA1c chez des patients suivis pour un diabète de type 2. Elle suggère que les taux de glycémie avant et après les repas (post-petit déjeuner, pré-déjeuner, post-déjeuner, pré dîner et post-dîner) sont les résultats de la capacité du pancréas à répondre à la stimulation du glucose, et la capacité des tissus périphériques à capter et utiliser le glucose après les repas, en conséquence, le contrôle glycémique tout au long de la journée ne peut être poursuivi qu'avec des protocoles visant à la fois les taux de glycémie à jeun et post prandiale. Selon la même étude, l'HbA1c était mieux corrélée au taux de la glycémie à jeun que postprandiale, ces résultats s'expliquent probablement par le fait que l'on passe plus d'heures dans les périodes inter prandiale et nocturne que dans les phases postprandiales, et en conséquence, la moyenne de la glycémie quotidienne, qui est le principal déterminant de l'ampleur du processus de glycation de l'hémoglobine, dépend en grande partie au

taux de la glycémie inter prandiale et nocturne qu'aux pics de la glycémie postprandiale.

Des études récentes ont suggéré que les niveaux de la glycémie postprandiale pourraient exercer un effet délétère plus important sur le système cardiovasculaire que les niveaux de GAJ (79), il est intéressant de noter que lorsque le traitement du diabète visait uniquement à normaliser le glycémie à jeun, comme dans l'UKPDS, les résultats sur la macroangiopathie étaient limités (9), donc le fait que l'HbA1c dépend essentiellement des niveaux de la glycémie à jeun pourrait expliquer pourquoi la réduction de l'HbA1c n'a eu qu'un effet marginal sur les maladies cardiovasculaires lorsque seul le contrôle de la GAJ était effectué (9) (80). L'absence d'une corrélation très significative entre l'HbA1c et les taux de glycémie en un seul jour est la preuve indirecte que le profil glycémique varie d'un jour à l'autre, et que 5 ou 6 déterminations de la glycémie en une seule journée sur une période de plusieurs semaines, sont plus informatives sur le profil glycémique qu'une seule détermination aléatoire de la glycémie. En effet, il existe de bonnes preuves que plusieurs déterminations de la glycémie sur une période de plusieurs semaines sont mieux corrélées à HbA1c qu'un seul ou quelques déterminations de la glycémie en un seul jour (81).

En Bangladesh, Azim W et al. (72) ont étudié la possibilité d'utiliser la GAJ et la GPP comme des marqueurs d'évaluation de l'équilibre glycémique, contre l'utilisation l'HbA1c vu que ce dernier reste coûteux dans leur contexte. Le résultat était une corrélation positive entre les valeurs de la GAJ, la GPP et l'HbA1c avec une supériorité de la GPP dans la prédiction de l'équilibre du diabète. Ils ont conclu donc que la GAJ et la GPP peuvent être une alternative économique pour le contrôle glycémique, par rapport à HbA1c chez les patients diabétiques non compliqués dans leur contexte particulier.

En Allemagne (82) l'étude de la relation entre l'HbA1c et les taux de la glycémie chez la population générale a conclu que la corrélation entre la glycémie à jeun et l'HbA1c était de 0,4 chez les sujets non diabétiques et 0,71 chez les patients dont le diabète de type 2 est connu, traduisant une corrélation fortement significative entre les valeurs de la GAJ et l'HbA 1c chez les diabétiques de type 2.

CONCLUSION

Le contrôle glycémique est le pilier fondamental de la prise en charge de la maladie diabétique, ce qui permet de prévenir et de ralentir la progression des complications dégénératives qui font la gravité de cette pathologie. Il se fait grâce au dosage régulier de l'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun ce qui permet d'évaluer le contrôle glycémique, d'ajuster ou modifier le traitement, évaluer l'observance thérapeutique et quantifier le risque des complications.

Les résultats ont permis de révéler une corrélation positive entre la glycémie à jeun et le taux de l'HbA1c sur un échantillon de diabétiques de type 2 et plus spécifiquement chez les patients avec un diabète mal équilibré, Ceci suggère que la GAJ peut être un meilleur prédicteur précoce du contrôle glycémique chez les patients avec un diabète mal équilibré, ce qui peut être utile en pratique clinique.

ANNEXE

FICHE D'EXPLOITATION

I. Identité et données anthropométriques du patient

Nom : Prénom : N° dossier : Age ans en date du Sexe : M () F ()
--

II. Caractéristiques du diabète

Age du diabète ans	Age de la dyslipidémieans
Complications			
Macroangiopathie		Microangiopathie	
AOMI		Rétinopathie	
Coronaropathie		Néphropathie	
HTA		Neuropathie	

III. Facteurs de risque

ATCD familiaux		ATCD personnel	
Diabète		Sédentarité	
Dyslipidémie		Tabagisme	
Obésité		Obésité	
HTA		HTA	
Autres		Ménopause	
		Autres (endocrinopathies)	

IV. Bilan biologique :

	1 ^{er} bilan	2 ^e bilan	3 ^e bilan	4 ^e bilan	Valeur moyenne
HbA1c (%)					
GAJ (g/L)					
CT (g/L)					
TG(g/L)					
HDL-C (g/L)					
LDL-C (g/L)					
UREE(g/L)					
CREAT(mg/L)					
μ albuminurie (mg/L)					

V. Traitement :➤ Mesures hygiéno-diététiques :

	Respectées	Non Respectées
MHD		

➤ Traitement médicamenteux :

Traitement	Spécialité ou DCI	Posologie/24h	Durée de traitement
ADO			
Insuline			
traitement hypolipémiant			
traitement antihypertenseur			
Autres			

RESUME

RESUME

Titre : Étude de la corrélation entre la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée chez une population de diabétiques de type 2. Etude réalisée au service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès.

Mots clés : Diabète de type 2, hémoglobine glyquée (HbA1c), glycémie jeun(GAJ).

Introduction : le diabète de type 2 est une maladie multifactorielle dont la prévalence est en forte augmentation en raison d'une interaction complexe de facteurs socio-économiques, démographiques, environnementaux et génétiques. *La morbi-mortalité* est liée à la durée d'évolution du diabète, du contrôle glycémique et des facteurs de risque cardio-vasculaire qui lui sont associés, et la prévention est basée principalement sur un bon contrôle glycémique qui se fait grâce au dosage régulier de l'hémoglobine glyquée et la glycémie à jeun.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service d'endocrinologie de l'Hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès qui s'étale sur une durée de 12 mois du Janvier 2019 au Janvier 2020, ayant colligée 265 patients suivis en consultation. Une étude statistique a été réalisée en utilisant la saisie des données anthropométriques, cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients sur un fichier Excel. Les résultats ont été exprimés en moyenne, écart-type et en pourcentage.

Résultats et discussion : Le profil de nos patients est classique du diabète de type 2 avec un âge moyen de 57+/-8 ans et une légère prédominance masculine : 57% d'hommes contre 43% de femmes. L'étude des facteurs de risque associés a objectivé une prédominance de l'hypertension artérielle avec une prévalence de 32% ,

dyslipidémie chez 25% et un tabagisme actif chez 28% des patients , et l'étude des complications dégénératives a montré une prédominance des complications micro vasculaires soit 18% avaient une néphropathie diabétique et 9% une rétinopathie diabétique 7% une neuropathie diabétique , contre seulement 7% avaient des complications cardio-vasculaires .L'analyse du profil glycémique a montré que la GAJ moyenne était de 1.67g/l et l'hémoglobine glyquée moyenne de nos patients était de 7,71% ; dont 29% des patients avaient un diabète bien équilibré;et l'étude de la corrélation entre la GAJ et l'HbA1c a révélé une corrélation positive qui est plus significative chez les patients avec un diabète assez bien et mal équilibré. Ceci suggère que le GAJ peut être un meilleur prédicteur du contrôle glycémique chez les patients avec un diabète assez bien et mal équilibré.

Conclusion : Les résultats ont permis de conclure une corrélation positive entre la glycémie à jeun et l'HbA1c sur un échantillon de diabétiques de type 2, ce suggère que la GAJ peut être considéré comme un prédicteur précoce du contrôle glycémique.

ABSTRACT

Title: Study of the correlation between fasting blood glucose and glycosylated hemoglobin in a population of type 2 diabetics. Study conducted at the endocrinology department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes.

Key words: Type 2 diabetes, glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FBG).

Introduction: Type 2 diabetes is a multifactorial disease whose prevalence is rapidly increasing due to a complex interaction of socio-economic, demographic, environmental and genetic factors. Morbidity and mortality are related to the duration of diabetes progression, glycemic control and associated cardiovascular risk factors, and prevention is based primarily on good glycemic control through regular measurement of glycosylated hemoglobin and fasting blood glucose.

Materials and Methods: This is a retrospective study conducted at the Endocrinology Department of the Moulay Ismail Military Hospital in Meknes over a period of 12 months from January 2019 to January 2020, with 265 patients followed in consultation. A statistical study was carried out using the capture of anthropometric, clinical, biological and therapeutic data of patients on an Excel file. Results were expressed as mean, standard deviation and percentage.

Results and discussion: The profile of our patients is classic type 2 diabetes with an average age of 57+/-8 years and a slight male predominance: 57% men versus 43% women. The study of associated risk factors showed a predominance of hypertension with a prevalence of 32%, dyslipidemia in 25% and active smoking in 28% of patients, and the study of degenerative complications showed a predominance of microvascular complications: 18% had diabetic nephropathy and 9% diabetic retinopathy, 7% diabetic neuropathy, while only 7% had cardiovascular complications.

The analysis of the glycemic profile showed that the average FBG was 1.67g/l and the average glycated hemoglobin of our patients was 7.71%; of which 29% of the patients had a well-balanced diabetes; and the study of the correlation between FBG and HbA1c revealed a positive correlation which is more significant in patients with a fairly well and poorly balanced diabetes. This suggests that FBG may be a better predictor of glycemic control in patients with moderately well and poorly controlled diabetes.

Conclusion: The results showed a positive correlation between fasting plasma glucose and HbA1c in a sample of type 2 diabetics, suggesting that FBG may be considered an early predictor of glycemic control.

ملخص:

العنوان: دراسة العلاقة بين سكر الدم الصائم والهيموجلوبين السكري في مجموعة من مرضى السكري من النوع 2.

أجريت في قسم الغدد الصماء في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس.

الكلمات الأساسية: داء السكري من النوع 2، الهيموجلوبين السكري (HbA1c)، سكر الدم الصائم (GAJ).

مقدمة: مرض السكري من النوع 2 هو مرض متعدد العوامل يزداد انتشاره بشكل حاد بسبب التفاعل المعقد بين العوامل

الاجتماعية والاقتصادية والديموغرافية والبيئية والجينية. ترتبط خطورته اساسا بمدة تطور مرض السكري، ونسبة التحكم في نسبة السكر في الدم وكذا عوامل الخطر القلبية الوعائية المرتبطة به، والوقاية تعتمد بشكل أساسي على التحكم الجيد في نسبة السكر في الدم والذي يتحقق من خلال قياس نسبة الهيموجلوبين السكري وسكر الدم الصائم بشكل منتظم.

المواد والطرق: هذه دراسة استعادية أجريت في قسم الغدد الصماء في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس

على مدى 12 شهرًا من يناير 2019 إلى يناير 2020 تشمل 265 مريضًا مصابًا بداء السكري من النوع 2. تم إجراء دراسة إحصائية باستخدام إدخال بيانات القياسات البشرية والسريية والبيولوجية والعلاجية للمرضى في ملف اكسيل. تم التعبير عن النتائج على أنها المتوسط والانحراف المعياري والنسبة المئوية.

النتائج والمناقشة: لمحة عن مرضانا هي مطابقة لداء السكري الكلاسيكي من النوع 2 بمتوسط عمر 57 +/- 8

سنوات وغلبة طفيفة للذكور: 57% رجال مقابل 43% نساء. أظهرت دراسة عوامل الخطر المصاحبة غلبة ارتفاع ضغط الدم الشرياني بمعدل انتشار 32%، واضطراب شحميات الدم في 25% والتدخين النشط في 28% من المرضى، وأظهرت دراسة المضاعفات التنكسية غلبة مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة أي 18% يعانون من اعتلال الكلية السكري و 9% اعتلال الشبكية السكري 7% اعتلال الأعصاب السكري مقابل 7% فقط لديهم مضاعفات في القلب والأوعية الدموية أظهر تحليل ملف تعريف نسبة السكر في الدم أن متوسط سكر الدم الصائم كان 1.67 جم / كان متوسط الهيموجلوبين السكري لمرضانا 7.71%؛ منها 29% من المرضى يعانون من مرض السكري المتوازن؛ وكشفت دراسة العلاقة بين سكر الدم الصائم و الهيموجلوبين السكري وجود علاقة إيجابية أكثر أهمية في مرضى السكري الذين يعانون من مرض السكري بشكل جيد إلى حد ما وضعف السيطرة. يشير هذا إلى أن GAJ قد يكون مؤشرًا أفضل للتحكم في نسبة السكر في الدم لدى المرضى الذين يعانون من مرض السكري الجيد إلى حد ما وضعف التوازن.

الخلاصة: وجدت النتائج ارتباطًا إيجابيًا بين وسكر الدم الصائم والهيموجلوبين السكري في عينة من مرضى السكري من

النوع 2، مما يشير إلى أن وسكر الدم الصائم يمكن اعتباره مؤشرًا مبكرًا للتحكم في نسبة السكر في الدم.

BIBLIOGRAPHIE

1. 2019, **L'ATLAS DU DIABÈTE DE LA FID 9ème Édition.**
2. . **Aldasouqi SA, Gossain VV.** Hemoglobin A1c: past, present and future. *Ann Saudi Med.* 2008 Déc.;28(6):411–9.
3. **K., Gariani.** Hémoglobine glyquée: nouvel outil de dépistage? *Diabète.* 2011;298(22):1238–42.
4. **RAZZOUKI.** Étude de la corrélation entre la glycémie postprandiale et la glycémie moyenne calculée à partir de l'HbA1c chez une population de diabétiques . 2016.
5. **Méthodes instrumentales d'analyse chimique et applications, 2ème édition Editions Lavoisier.** 2006. ISBN 2–7430–0576–9.
6. **Guerard., Valérie.** Mise en place de l'électrophorèse capillaire MINICAP® (Sebia) pour le diagnostic des hémoglobinopathies au CHU de Nancy. Sciences pharmaceutiques. 2014. ffhal-01733413f.
7. **Kilpatrick, E S.** Haemoglobin A1c in the diagnosis and monitoring of diabetes mellitus. 2008.
8. **Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group, (1993).** the effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin–dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*; 329:977–86.
9. **UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, (1998).** Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*; 352:854–65.
10. **Weykamp C, John WG, Mosca A.** A review of the challenge in measuring hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol.* 2009 May;3(3):439–45.
11. **Committee, The International Expert.** International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jul;32(7):1327–34.

12. **Weykamp CW, Mosca A, Gillery P, Panteghini M.** The Analytical Goals for Hemoglobin A1c Measurement in IFCC Units and National Glycohemoglobin Standardization Program Units Are Different. *Clin Chem.* 2011 Aug 1; 57(8):1204–6.
13. **Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ.** Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care.* 2008 Aug 1;31(8):1473–8.
14. **Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, et al.** Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program *Diabetes Care.* 2007;30(10):2453–7.
15. **Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A.** Effect of Iron Deficiency Anemia on the Levels of Hemoglobin A1c in Nondiabetic Patients. *Acta Haematol.* 2004;112(3):126–8.
16. **M., Procopiou.** HbA1c: review and recent developments *Rev Médicale Suisse.* 2006 May 31; 2(68):1473–4, 1476–9.
17. **Drouin P, Blicke JF, Charbonnel B, et al.** Diagnostic et classification du diabète sucré : les nouveaux critères. *Diabet Metab* 1999; 25: 72–83. .
18. **Gillery P, Bordas–Fonfrède M, Chapelle JP, et al.** HbA1c: concertation clinico biologique pour la standardisation des méthodes de dosage. *Diabet Metab* 1999; 25: 283–7. .
19. **Gallois P, Vallée JP, Le Noc Y.** Quelle stratégie de contrôle de la glycémie chez le patient atteint de diabète de type 2 ? *Med* 2010;6: 64–9. .
20. **Rodriguez A, Calle A, Vazquez L, , et al.** Blood glucose control and quality of health care in non insulin treated patients with type 2 diabetes in Spain: a retrospective and cross sectional observational study. *Diabet Med* 2011; 28: .
21. **T., Constans.** Quels objectifs glycémiques chez la personne agée diabétique ? Y a t il un consensus ? *Rev Med Int* 2004; 25: 853–5. .

22. (HAS)., Haute autorité de la santé. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013.
23. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Haeften TW. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005;365:1333–46.
24. Frazee E, Donner CC, Swislocki AL. Ambient plasma free fatty acid concentrations in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:807–11.
25. Cook D.L. et al. Intracellular ATP directly blocks K⁺ channels in pancreatic B-cells. 1984.
26. P.D., Satin L.S. et Smolen. Inactivation of HIT cell Ca²⁺ current by a simulated burst of Ca²⁺ action. 1994.
27. Henquin J-C., 2000. Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose.
28. AL, van Obberghen E. et. Surfing the insulin signaling web. 2001.
29. M.F., White. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. 2002.
30. C.R, Saltiel A.R. et Kahn. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. 2001.
31. Durham S.K. et al. FKHR binds the insulin response element in the insulin-like growth factor binding protein-1 promoter. 1999.
32. Tang E.D. Negative regulation of the forkhead transcription factor FKHR by Akt. 1999.
33. Rena G. et al. Phosphorylation of the transcription factor forkhead family member FKHR by protein kinase B. 1999.

34. **Cross D.A. et al.** Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by insulin mediated by protein kinase B. 1995.
35. **Chakrabarti P. et al.** Mammalian target of rapamycin complex 1 suppresses lipolysis, stimulates lipogenesis, and promotes fat storage. 2010.
36. **Sabatini D.M., 2010.** mTORC1 activates SREBP-1c and uncouples lipogenesis from gluconeogenesis.
37. **El-Maghrabi M.R. et al, 2001.** 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase: suiting structure to need, in a family of tissue-specific enzymes.
38. **Young A.A. et al, 1993.** Response to intravenous injections of amylin and glucagon in fasted, fed, and hypoglycemic rats.
39. **Hvidberg A. et al, 1994.** Effect of glucagon-like peptide-1 (proglucagon 78-107amide) on hepatic glucose production in healthy man.
40. **Burcelin R. et al, 1996.** Molecular and cellular aspects of the glucagon receptor: role in diabetes and metabolism.
41. **Wakelam M.J. et al, 1986.** Activation of two signal-transduction systems in hepatocytes by glucagon.
42. **Christ B. et al, 1988.** Regulation of the expression of the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene in cultured rat hepatocytes by glucagon and insulin.
43. **Bollen M. et al, 1998.** Specific features of glycogen metabolism in the liver.
44. **Okar D.A. et Lange A.J., 1999.** The roles of Glu-327 and His-446 in the bisphosphatase reaction of rat liver 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-bisphosphatase probed by NMR spectroscopic.
45. **Mutel E. et al, 2011b.** Control of blood glucose in the absence of hepatic glucose production during prolonged fasting in mice: induction of renal and intestinal gluconeogenesis by glucagon.
46. **Träger K. et al, 2001.** Metabolic effects of vasoactive agents.

47. **Chu C.A. et al, 2000.** The direct effects of catecholamines on hepatic glucose production occur via $\alpha 1$ -and $\beta 2$ -receptors in the dog.
48. **Träger K. et Radermacher P., 2003.** The adrenergic coin: perfusion and metabolism.
49. **Large V. et al, 2004.** Metabolism of lipids in human white adipocyte.
50. **Stafford J.M. et al, 2001.** Accessory factors facilitate the binding of glucocorticoid receptor to the phosphoenolpyruvate carboxykinase gene promoter.
51. **Wolfrum C. et al, 2004.** Foxa2 regulates lipid metabolism and ketogenesis in the liver during fasting and in diabetes.
52. **Lambillotte C. et al, 1997.** Direct glucocorticoid inhibition of insulin secretion. An in vitro study of dexamethasone effects in mouse islets.
53. **Weinstein S.P. et al, 1998.** Dexamethasone inhibits insulin-stimulated recruitment of GLUT4 to the cell surface in rat skeletal muscle.
54. **Peckett A.J. et al, 2011.** The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism.
55. **Koliwad S.K. et al, 2009.** Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4/FIAF) is a direct glucocorticoid receptor target and participates in glucocorticoid-regulated triglyceride metabolism.
56. **Ahren B, 2000.** Autonomic regulation of islet hormone secretion-implications for health and disease.
57. **Thorens B., 2010.** Central control of glucose homeostasis: the brain-endocrine pancreas axis.
58. **Uyama N. et al, 2004.** Maintenance of hepatocyte functions in coculture with hepatic stellate cells.

59. Shimazu T. et Amakawa A., 1975. Regulation of glucogen metabolism in liver by the autonomic nervous system VI. Possible mechanism of phosphorylase activation by the splanchnic nerve.
60. Christopher, M. TAVEAU. Rôle de la vasopressine dans les troubles du métabolisme glucidique :possible impact dans le développement du diabète. 2014.
61. Jean LB, Geneviève Durand. Biochimie médicale marqueurs actuels et perspectives.2ed.2011 page 219.
62. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. 2013.
63. Santé, le Ministère de la. la Journée Mondiale du Diabète.2019.
64. M Rosediani, MMed, A K Azidah, MMed , M Mafauzy, FRCP. Correlation Between Fasting Plasma Glucose, Post Prandial Glucose and Glycated Haemoglobin and Fructosamine. 2014.
65. Jaecheol Moon^{1, *}, Ji Young Kim^{1, *}, Soyeon Yoo^{1,2}, Gwanpyo Koh^{1,2}. Fasting and Postprandial Hyperglycemia: Their Predictors and Contributions to Overall Hyperglycemia in Korean Patients with Type 2 Diabetes. 2020.
66. Shrestha L, 1 Jha B, 1 Yadav B, 1 Sharma S1. CORRELATION BETWEEN FASTING BLOOD GLUCOSE, POSTPRANDIAL BLOOD GLUCOSE AND GLYCATED HEMOGLOBIN IN NON-INSULIN TREATED TYPE 2 DIABETIC SUBJECTS. 2012.
67. Bonora E, Francesco C, Simonetta L, Bonfante N. Plasma glucose levels throughout the day and HbA1c interrelationships in type 2 diabetes: Implications for treatment and monitoring of metabolic control. Diabetes Care. 2001;24:2023-9.
68. SARA MACHADO¹, RUI MARQUES, EDITE NASCIMENTO, ANA MATOS, CARLA HENRIQUES. Relationship between HbA1c and capillary blood glucose self-monitoring in type 2 diabetics. 2019.

69. **Z., Belkhadir J. El Alaoui.** Approche épidémiologique du diabète en milieu marocain. *Médecine du Maghreb* 1993 n°37. .
70. **M Rosediani, MMed*, A K Azidah, MMed *, M Mafauzy, FRCP**.** Correlation Between Fasting Plasma Glucose, Post Prandial Glucose and Glycated Haemoglobin and Fructosamine. 2006.
71. **al., Makulo JR et.** Corrélation entre la glycémie à jeun capillaire et l'HbA1c :181 diabétiques de type 2 à Kinshasa (République démocratique. 2010.
72. **al., WAQAR AZIM et.** ASSESSMENT OF FASTING AND TWO-HOUR POST-PRANDIAL GLUCOSE AS AN ECONOMICAL TEST FOR MONITORING OF GLYCEMIC CONTROL, COMPARED TO GLYCATED HAEMOGLOBIN. 2011.
73. **Committee, Gillet MJ.** International Expert. Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes– Guidelines Review. *Diabetes Care* 2009; 32(7):1327–1334.
74. **Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ.** Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*. 2008 Aug 1; 31(8):1473–8.
75. **The M Muggeo, G Verlato, E Bonora, F Bressan, S Girotto, M Corbellini, M L Gemma, P Moghetti, M Zenere, V Cacciatori, et al.** Verona diabetes study: a population-based survey on known diabetes mellitus prevalence and 5-year all-cause mortality.
76. **Louis Monnier, MD,1 and Claude Colette, PhD.** CONTRIBUTIONS OF FASTING AND POSTPRANDIAL GLUCOSE TO HEMOGLOBIN A1c*. 2006.
77. **Mitsuhiro Nakazaki*, Eriko Fukushige, Nobuyuki Koriyama, Michiyo Fukudome, et al.** Strongest correlation of HbA1c with 1-month-earlier glucose levels in type 2 diabetes. 2003.
78. **K, Dr Swetha N.** Comparison of fasting blood glucose & post prandial blood glucose with HbA1c in assessing the glycemic control. 2014.

79. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J. the DIS Group: Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 39:1577–1583, 1996.
80. Abraira C, Colwell JA, Nuttall FQ, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Pacold I, Lee HS. the and correlates in the Veteran Affairs Diabetes Feasibility Trial: Veterans Affairs Cooperative Study on Glycemic Control and Complications in Type II Diabetes (VA CSDM). *Arch Intern Med* 157:181–188, 1997.
81. Brewer KW, Chase HP, Owen S, Garg SK. Slicing the pie: correlating HbA1c values with average blood glucose values in a pie chart form. *Diabetes Care* 21:209–212 1998.
82. ESTHER VAN 'T RIET, MSC et al. Relationship Between A1C and Glucose Levels in the General Dutch Population. 2009.
83. Phipps K, Barker DJP, Hales CN, et al. Fetal growth and impaired glucose tolerance in men and women. *Diabetologia* 1993;36: 225–228. .
84. Nielsen ABS, Gannik D, Siersma V, et al. The relationship between HbA1c level, symptoms and self-rated health in type 2 diabetic patients. *Scandinav J Prim Health Care* 2011; 29: 157–64.
85. Grimaldi A, Heurtier A. Epidémiologie des complications cardiovasculaires du diabète. *Diabet Metab* 1999; 25: 12. .
86. Lopez-Sall P, Cissé A, Diop PA, et al. Facteurs de risque liés à la survenue de microangiopathie chez le diabétique sénégalais. *Bioch Clin* 2006; 30: 26–30. .
87. 2, Guillausseau PJ. Anomalies de l'insulinosécrétion et diabète de type. Anomalies de l'insulinosécrétion et diabète de type 2: données récentes. *Diabetes Metab* 1994;20:239–325.
88. Alberti KGMM, Zimmet PZ, for the WHO consultation. diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabet Med* 1998;15:539–53.

- 89. P., Bergsten.** Pathophysiology of impaired pulsatile insulin release. *Diabetes Metab Res Rev* 2000;16:179–91.
- 90. Paolisso G, Scheen AJ, Giugliano D, Sgambato S, Albert A, Varrichio M, et al.** Pulsatile insulin delivery has greater metabolic effect than continuous hormone administration in man: importance of pulse frequency. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:607–15.
- 91. Polonsky KS, Given BD, Hirsch LJ, Tillil H, Shapiro, Beebe C, Frank BH, Galloway JA, Van Cauter E.** Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1988;318:1231–9.
- 92. O’Rahilly S, Turner RC, Matthews DR.** Impaired pulsatile secretion of insulin in relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1988;318:1225–30.
- 93. Pfeiffer MA, Halter JB, Porte D.** Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981;70:579–88.
- 94. Brunzell JD, Robertson RP, Lerner RL, Hazzard WR, Ensick JW, Bierman EL, et al.** Relationship between fasting plasma glucose levels and insulin secretion during intravenous glucose tolerance tests. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:222–9.
- 95. Ratzmann KP, Schulz B, Heinke P, Michaelis D.** Quantitative and qualitative changes in the early insulin response to glucose in subjects with impaired carbohydrate tolerance. *Diabetes Care* 1981;4:85–91.
- 96. Eriksson J, Franssila-Kallunki A, Ekstrand A, Saloranta C, Widen E, Schalin C, et al.** Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989;321:337–43.
- 97. Sobey FWJ, Beer SF, Carrington CA, Clark PMS, Frank BH, Gray P, et al.** Sensitive and specific two-site immunoradiometric assays for human insulin, proinsulin, 65–66 split and 32–33 split proinsulins. *Biochem J* 1989;260:535–41.

98. Temple RC, Carrington GA, Luzio SD, Owens DR, Schneider AE, Sobey WJ, et al. Insulin deficiency in non-insulin-dependent diabetes Lancet 1989;1:293-5.
99. Temple RC, Clark PMS, Nagi DK, Schneider AE, Yudkin JS, Hales CN. Radio immunoassay may overestimate insulin in non insulin-dependent diabetics. Clin Endocrinol 1990;32:689-93.
100. Kruszynska YT, Harry DS, Mohamed-Ali V, Home P, Yudkin JS, McIntyre N. The contribution of proinsulin and des 31-32 proinsulin to the hyperinsulinemia of diabetic and non diabetic cirrhotic patients. Metabolism 1995;44:254-60.
101. U.K., UK Prospective Diabetes Study Group. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease. Diabetes 1995;44:1249-58.
102. Purrello F, Rabuazzo AM. Metabolic factors that affect b-cell function and survival. Diab Nutr Metab 2000;13:84-91.
103. Rossetti L, Giaccari A, De Fronzo RA. Glucose toxicity. Diabetes Care 1990;13:610-30.
104. Olson KL, Redmon JB, Towle HC, Robertson RP. Chronic exposure of HIT cells to high glucose concentrations paradoxically decreases insulin gene transcription and alters binding of insulin gene regulatory proteins. J Clin Invest 1993;92:514-9.
105. Höppener JWH, Ahren B, Cornelis JM. Islet amyloid and type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000;343:411-9.
106. De Fronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. Diabetes Care 1992;15:318-68.
107. I, Gerich JE. Insulin resistance is not necessarily an essential component of type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:2113-5.
108. Wingard D, Sinsheimer P, Barret-Connor E, McPhillips JB. Community-based study of prevalence of NIDDM in older adults. Diabetes Care 1990;13(suppl. 2):3-8.

109. Frazee E, Donner CC, Swislocki AL. Ambient plasma free fatty acid concentrations in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:807-11.

110. Makulo JR1, Nseka NM1, Lepira FB1, Bieleli E1, Nge OA2. Corrélation entre la glycémie à jeun capillaire et l'HbA1c :81 diabétiques de type 2 à Kinshasa (République démocratique du Congo) . 2010.

111. M., Brownlee. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*. 1992 Dec;15(12):1835-43.

أطروحة رقم 21 /049

سنة 2021

دراسة العلاقة بين سكر الدم الصائم والهيموجلوبين السكري
عند مجموعة من مرضى السكري من النوع 2
تجربة قسم علم الغدد الصماء بالمستشفى العسكري مولاي اسماعيل بمكناس
(بصدد 265 حالة)
الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2021/02/04

من طرف

السيد محمد هاشمي

المزاداد في 1995/09/20 بميدلت

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية

داء السكري من نوع 2 - الهيموجلوبين السكري (HbA1c) - سكر الدم الصائم (GAJ)

اللجنة

الرئيس	السيد علي زينيبي
	أستاذ مبرز في الطب الداخلي
المشرف	السيد حسن أولغزال
	أستاذ مبرز في علم الغدد الصم والأمراض الناشئة عن التحولات الغذائية
الأعضاء	السيدة فاطمة البوخريسي
	أستاذة مبرزة في الكيمياء الإحيائية
	السيد جلال البناي
	أستاذ مبرز في علم الأمراض الجلدية
عضو مشارك	السيد ربيع قروري
	أستاذ مساعد في علم الأمراض النفسية