

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

*Impact de l'anémie ferriprive sur les valeurs de
l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type 2 et
intérêt de la fructosamine.*

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juin 2019

Présenté par :

- TAIAR Yasmine Meriem
- KEBOUR Abla

Devant le jury :

- Présidente : Pr ABDI.S Maître de Conférence A en biochimie Chef de service Laboratoire Central CHU Blida
- Examinatrice : Dr DOUAIBIA.L Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Biochimie Laboratoire Central CHU LAMINE DEBAGHINE Bab El Oued
- Examinatrice : Dr HADDAD.N Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Hémobiologie Laboratoire Central unité Hassiba Ben Bouali CHU Blida
- Examinatrice : Dr BOUDIAF.A Assistante en Biochimie EPH HASSEN BADI Belfort El Harrach
- Promotrice : Dr MEHERHERA.S Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Biochimie Laboratoire Central CHU Blida



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

*Impact de l'anémie ferriprive sur les valeurs de
l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type 2 et
intérêt de la fructosamine.*

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Session : Juin 2019

Présenté par :

- TAIAR Yasmine Meriem
- KEBOUR Abla

Devant le jury :

- Présidente : Pr ABDI.S Maître de Conférence A en biochimie Chef de service Laboratoire Central CHU Blida
- Examinatrice : Dr DOUAIBIA.L Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Biochimie Laboratoire Central CHU LAMINE DEBAGHINE Bab El Oued
- Examinatrice : Dr HADDAD.N Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Hémobiologie Laboratoire Central unité Hassiba Ben Bouali CHU Blida
- Examinatrice : Dr BOUDIAF.A Assistante en Biochimie EPH HASSEN BADI Belfort El Harrach
- Promotrice : Dr MEHERHERA.S Maître Assistante Hospitalo-universitaire en Biochimie Laboratoire Central CHU Blida

Remerciements

Tout d'abord nous aimerions rendre grâce à Allah, pour nous avoir guidé et honoré par la lumière de la compréhension, pour nous avoir fait goûter la connaissance des sciences et nous avoir donné le courage et la volonté de mener à bien ce modeste travail.

Notre chère promotrice, Docteur S. MEHERHERA, vous nous avez fait le grand honneur de nous confier ce mémoire. Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont rien d'égales que votre compétence qui mérite toute admiration. Vous nous avez toujours reçu avec une immense sympathie. Recevez ici, l'expression de notre reconnaissance et notre profond respect.

Au Professeure S. ABDI, nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous avez fait en acceptant la présidence du jury, veuillez croire chère professeure à notre respectueuse considération.

Aux membres du jury Dr L. DOUAIBIA, Dr N. HADDAD et Dr A. BOUDIAF d'avoir bien voulu évaluer et examiner notre travail, veuillez croire en l'expression de notre vive reconnaissance et de notre respectueuse gratitude.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos plus chaleureux et sincères remerciements à docteur DOUAIBIA, sans laquelle ce travail tout entier n'aurait jamais vu le jour.

Nos remerciements vont également à tout le personnel du laboratoire du CHU Frantz-Fanon, BLIDA, auprès duquel nous avons trouvé un accueil chaleureux, l'aide et l'assistance dont on a eu besoin.

Dédicaces

Je remercie dieu de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, la patience d'aller jusqu'ou bout du rêve et le bonheur de lever mes mains vers le ciel et de dire « الحمد لله ».

Avec amour et fierté je dédie ce modeste travail à l'être le plus cher au monde pour qui tous les mots ne pourraient rendre le millième de ce qu'il a pu me donner. Tu es le modèle de la sincérité, de l'intégrité et du dévouement ; tes prières et tes immenses sacrifices m'ont toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, mon cher papa, puisse Dieu tout puissant, te prêter longue vie afin que je puisse te combler à mon tour. Que ce travail soit pour toi le gage de ma profonde reconnaissance et de ma tendre affection.

Quelques soient mes expressions en ce moment, aucun mot ne saurait exprimer l'estime, le respect et le profond amour que je te porte, ma chère maman.

Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude, ma profonde reconnaissance, à mon cher mari et à ma belle-famille, je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour éternel.

Je dédie également ce travail à mes adorables sœurs Amira, la prunelle de mes yeux, Hayet que j'aime profondément ; votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur, puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

Abla

A ma très chère mère :

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifices. Tu t'es investi à me transmettre le sens de la responsabilité, de la persévérance et de la droiture. Que ce modeste travail soit un début de mes récompenses envers toi. Puisse Dieu te garder longtemps auprès de nous et te bénir infiniment.

A mon très cher père :

Aucune dédicace ne saurait exprimer le respect et l'amour que je te porte. Tu m'as soutenu et encouragé tout au long de mon parcours. Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude. Que Dieu le tout puissant puisse te bénir, et t'accorder une longue vie pleine de bonheur et de satisfaction.

A mon frère et ma sœur :

Vous constituez ce qui m'est le plus cher. Vous avez été constamment ma source de joie et ma fierté. Merci pour votre présence physique et morale à chaque fois que j'en avais besoin, J'espère que ce travail sera la preuve de mon affection et de ma gratitude. Que ALLAH accorde à chacun de vous une sante solide et de brillantes études.

A ma chère grand-mère :

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer tout l'amour que j'ai pour toi. Tes conseils ont toujours guidé mes pas, je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain, tu es et restera ma première maman. Que ce modeste travail soit l'expression de ma profonde gratitude. Puisse Dieu te garder longtemps auprès de nous et te bénir infiniment.

A Mélissa, Merwen et Moncef :

Votre joie, votre gaieté me comble de bonheur, je vous aime très fort. Puisse dieu éclairer votre route et vous aider à réaliser vos rêves les plus chers.

Yasmine

Table des matières

INTRODUCTION GENERALE.....	1
----------------------------	---

PARTIE THEORIQUE

Chapitre 1 : Diabète	3
1. Définition du diabète	4
2. Epidémiologie du diabète.....	4
3. Classification étiologique du diabète sucré.....	5
3.1. Diabète de type 1.....	6
3.1.1. Physiopathologie.....	6
3.2. Diabète de type 2.....	6
3.2.1. Physiopathologie.....	7
3.3. Diabète gestationnel.....	9
3.4. Diabètes secondaires.....	10
4. Manifestations Cliniques du diabète.....	11
5. Complications du diabète.....	11
5.1. Complications métaboliques aiguës.....	11
5.1.1. Coma hypoglycémique chez le diabétique.....	11
5.1.2. Coma Acidocétosique.....	12
5.1.3. Syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique.....	14
5.1.4. Acidose lactique.....	16
5.2. Complications chroniques.....	17
5.2.1. Complications microangiopathiques.....	18
5.2.1.1. Rétinopathie diabétique.....	18
5.2.1.2. Néphropathie diabétique.....	19
5.2.1.3. Neuropathie diabétique.....	21
5.2.2. Complications macroangiopathiques.....	21
6. Exploration du diabète.....	22
6.1. Critères diagnostic du diabète.....	22
6.2. Méthodes de diagnostic.....	22
6.2.1. Mesure de la glycémie.....	22
6.2.1.1. Glycémie à jeun.....	22

6.2.1.2. Hyperglycémie provoquée par voie orale.....	23
6.3. Paramètres de surveillance du diabète.....	23
6.3.1. Suivi glycémique.....	24
6.3.1.1. Glycémie.....	24
6.3.1.2. Hémoglobine glyquée.....	24
6.3.1.3. Fructosamine.....	33
6.3.2. Suivi des facteurs de risque vasculaire.....	34
6.3.3. Suivi des complications oculaires.....	35
6.3.4. Suivi des complications rénales.....	35
6.3.5. Suivi des complications neurologiques et prévention du pied diabétique.....	35
6.3.6. Suivi des complications cardio-vasculaires.....	35
Chapitre 2 : Anémie ferriprive.....	37
1. Anémie.....	38
1.1. Définition.....	38
1.2. Classification.....	38
1.2.1. Classification selon l'origine.....	38
1.2.1.1. Anémies centrales.....	38
1.2.1.2. Anémies périphériques.....	38
1.2.2. Classification selon les caractéristiques de la numération sanguine.....	39
1.2.2.1. Anémies microcytaires hypochromes.....	39
1.2.2.2. Anémies normocytaires normochromes.....	39
1.2.2.3. Anémies macrocytaires normochromes.....	39
2. Anémie ferriprive.....	40
2.1. Etiologies.....	40
2.1.1. Saignements.....	40
2.1.2. Malabsorption.....	40
2.1.3. Carence d'apport.....	41
2.2. Symptomatologie.....	41
2.3. Exploration d'une anémie ferriprive.....	42
2.3.1. Marqueurs hématologiques.....	42
2.3.2. Marqueurs biochimiques.....	43
2.3.2.1. Fer sérique.....	43
2.3.2.2. Ferritine.....	43
2.3.2.3. Transferrine.....	45

2.3.2.4. Capacité totale de fixation en fer de la transferrine et le coefficient saturation	45
2.3.2.5. Récepteur soluble de la transferrine « Rs-Tf ».....	46
2.3.2.6. Protéine C réactive « CRP ».....	47
2.3.2.7. Hepsidine.....	47
2.4. Diagnostic différentiel.....	48
2.4.1. Anémie inflammatoire ou mixte.....	48
2.4.2. Anémie liée à une hémoglobinopathie (Thalassémie).....	49

PARTIE PRATIQUE

1. Introduction (objectifs).....	52
2. Matériels et méthodes.....	54
2.1. Type et cadre d'étude.....	54
2.2. Population d'étude.....	54
2.3. Fiche de renseignement.....	54
2.4. Prélèvements sanguins.....	54
2.5. Matériels.....	55
2.6. Méthodes de dosage.....	55
2.6.1. Dosage de la glycémie à jeun.....	55
2.6.2. Dosage de la fructosamine.....	56
2.6.3. Dosage de l'hémoglobine glyquée.....	56
2.6.4. Dosage du cholestérol total.....	57
2.6.5. Dosage des triglycérides.....	57
2.6.6. Dosage de l'urée.....	58
2.6.7. Dosage de la créatinine.....	58
2.6.8. Dosage du fer.....	58
2.6.9. Dosage de ferritine.....	59
2.6.10. Dosage de la CRP.....	59
2.6.11. Dosage d'albumine.....	59
3. Résultats.....	62
3.1. Etude descriptive.....	62
3.1.1. Répartition des patients selon le sexe.....	62
3.1.2. Répartition des patients selon l'âge.....	63
3.1.3. Répartition des patients selon leur Indice de masse corporel « IMC »	64

3.1.4. Répartition des patients selon le respect du régime alimentaire.....	65
3.1.5. Répartition des patients selon leur consommation de tabac.....	66
3.1.6. Répartition des patients selon l'ancienneté du diabète.....	66
3.1.7. Répartition des patients anémiques selon l'instauration d'un traitement.....	68
3.2. Etude analytique.....	68
3.2.1. Etude des paramètres du bilan martial.....	68
3.2.2. Etude des paramètres du bilan glycémique.....	70
3.2.3. Etude des paramètres du bilan lipidique.....	74
3.2.4. Etude des paramètres du bilan rénal.....	76
3.2.5. Etude des variations de l'albumine.....	78
3.2.6. Etude des variations de la protéine C réactive.....	78
3.2.7. Etude de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et la fructosamine.....	79
3.2.8. Etude de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et l'hémoglobine.....	80
3.2.9. Etude de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et ferritine.....	81
3.2.10. Etude de la relation entre l'hémoglobine glyquée et l'ancienneté du diabète.....	82
4. Discussion.....	85
CONCLUSION.....	87
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	89
ANNEXES.....	96
RESUME.....	106

Listes des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des formes de diabète secondaire.	10
Tableau 2 : Conditions pathologiques influençant le taux d'hémoglobine glyquée.	32
Tableau 3 : Teneur d'hémoglobine en fonction du sexe et de l'âge	38
Tableau 4 : Tableau récapitulatif des stades de l'anémie.	38
Tableau 5 : Taux d'hémoglobines chez les patients anémiques en fonction de l'âge et du sexe.	43
Tableau 6 : Valeurs de références de la transferrine.	45
Tableau 7 : Valeurs de références du récepteur soluble de la transferrine.	47
Tableau 8 : Pourcentages et fréquences de femmes et d'hommes chez les cas et les témoins. .	62
Tableau 9 : Test de normalité de la distribution de la variable âges	63
Tableau 10 : Moyennes d'âge de la population globale, cas et témoin.	64
Tableau 11 : Test de normalité de l'indice de masse corporel.	64
Tableau 12 : Moyennes de l'indice de masse corporel de la population globale, cas et témoins.....	65
Tableau 13 : Tableau croisé équilibre Indice de masse corporel * Malades	65
Tableau 14 : Tableau croisé Régime alimentaire * Malades.	65
Tableau 15 : Tableau croisé Tabagisme * Malades.	66
Tableau 16 : Répartition des patients en fonction de l'âge du diabète.	66
Tableau 17 : Test de normalité de la distribution de l'âge du diabète.....	67
Tableau 18 : Moyennes d'âge du diabète de la population globale, cas et témoin.	67
Tableau 19 : Distribution des patients traités et non traités chez les diabétiques anémiques. .	68
Tableau 20 : Test de normalité des paramètres du bilan martial.....	69
Tableau 21 : Moyennes des paramètres du bilan martial de la population globale, cas et témoins.....	70
Tableau 22 : Tableau croisé Equilibre glycémique* Malades	71
Tableau 23 : Test de normalité de distribution de la glycémie à jeun.	71
Tableau 24 : Moyennes de la glycémie à jeun de la série d'étude, des cas et des témoins.	72
Tableau 25 : Test de normalité de l'HbA1c et la fructosamine.	72

Tableau 26 : Moyennes de l'HbA1c et la fructosamine de la série d'étude, des cas et des témoins.....	73
Tableau 27 : Tableau croisé Cholestérol*Malades.....	74
Tableau 28 : Test de normalité de la distribution de cholestérol.	74
Tableau 29 : Moyennes des taux de cholestérol chez les cas et les témoins.	74
Tableau 30 : Tableau croisé Hémoglobine glyquée * Cholestérol.....	75
Tableau 31 : Tableau croisé Triglycéride * Malades.	75
Tableau 32: Test de normalité de la distribution de triglycéride.	75
Tableau 33 : Moyennes des taux de triglycéride de la série d'étude, les cas et les témoins.....	76
Tableau 34: Tableau croisé Hémoglobine glyquée * Triglycérides.....	76
Tableau 35 : Tableau croisé Urémie*Malades.....	76
Tableau 36 : Test de normalité de la distribution de l'urée.	77
Tableau 37 : Moyennes des taux d'urémie de la série d'étude, cas et témoins.	77
Tableau 38 : Test de normalité de la distribution des taux de créatinine sanguine.....	77
Tableau 39 : Moyennes des taux de créatinine sanguine de la série d'étude, cas et témoins ...	78
Tableau 40 : Répartition du Débit de filtration glomérulaire chez les cas.	78
Tableau 41 : Tableau croisé de la variation de la CRP * malades.	79
Tableau 42: Tableau de corrélation entre hémoglobine glyquée et la fructosamine chez les cas.	79
Tableau 43 : Tableau de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et la fructosamine chez les témoins.....	80
Tableau 44 : Tableau de corrélation entre hémoglobine glyquée et l'hémoglobine chez les cas.	81
Tableau 45 : Tableau de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et l'hémoglobine chez.....	81
Tableau 46 : Tableau de corrélation entre hémoglobine glyquée et la ferritine chez les cas. ..	82
Tableau 47 : Tableau de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et la ferritine sérique chez les témoins.	82
Tableau 48 : Tableau de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et l'ancienneté de diabétique chez les cas.....	83

Liste des figures

Figure 1 : Distribution géographique estimative des adultes diabétiques en 2014 et 2015	5
Figure 2 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'acido-cétose.	14
Figure 3 : Schéma de la réaction de glycation.	25
Figure 4 : Schéma récapitulatif des réactions enzymatique lors du dosage de l'HbA1c.	28
Figure 5 : Algorithme diagnostique en cas d'une anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte.	49
Figure 6 : Distribution de la population d'étude selon le sexe.....	63
Figure 7 : Histogramme montrant la répartition des patients en fonction de l'âge du diabète.	67
Figure 8 : Histogramme de la distribution de la glycémie à jeun associé à sa courbe gaussienne.	71
Figure 9 : Histogramme de la distribution de l'HbA1c associé à sa courbe gaussienne.	72
Figure 10 : Histogramme de la distribution de la fructosamine associé à sa courbe gaussienne.	73
Figure 11 : Courbe de corrélation Hémoglobine glyquée, Fructosamine.....	80

Liste des abréviations

- Acétyl CoA** : Acétyl-Coenzyme A
- ADA** : American Diabètes Association
- AF** : Anémie Ferriprive
- AGEs** : Produits Avancés de la glycation
- Anti-GAD** : Auto-anticorps Anti-décarboxylase de l'acide glutamique
- C.C.M.H** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
- CHr** : Contenu en Hémoglobine dans les Réticulocytes
- CLBP** : Chromatographie Liquide Basse Pression
- CLHP** : Chromatographie Liquide à Haute Performance
- CRP** : Protéine C Réactive
- CST** : Coefficient de Saturation de la Transferrine
- DAP** : Protéine Associées à la DMT1
- DCCT** : Essais de Contrôle du Diabètes et Complications
- DcyB** : Cytochrome B Réductase Duodénale
- DFG** : Débit de la Filtration Glomérulaire
- DG** : Diabète Gestationnel
- DMT1- IRE** : Transporteur de Métal Divalent
- DNID** : Diabète Non Insulino-Dépendant
- DT1** : Diabète de type « 1 »
- DT2** : Diabète de type « 2 »
- ECG** : Electro-Cardiogramme
- eNOS** : Oxyde Nitrique Synthase Endothélial
- EPO** : Erythropoïétine
- ERO** : Agents pro-oxydants
- Fe²⁺** : Fer Ferreux
- Fe³⁺** : Fer Ferrique
- FID** : Fédération Internationale du Diabète

FNLT : Fer non lié à la Transferrine

FOGD : Fibroscopie Eso-gastro-duodénale

G6PD : Glucose - 6- Phosphate Déshydrogénase

GAD : Acide glutamique-décarboxylase

GR : Globule Rouge

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HbA : Hémoglobine Adulte

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HbF : Hémoglobine Fœtale

HGPO : Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale

HTA : Hypertension Artérielle

ICA : Auto-anticorps Anti-cellules des îlots

IFCC : Fédération Internationale de Chimie Clinique

IgG : Immunoglobulines de classe G

IMC : Indice de Masse Corporel

IRE : Éléments Réactifs au Fer

ND : Néphropathie Diabétique

NGSP : Programme National de Standardisation de l'Hémoglobine glyquée

NO : Oxyde Nitrique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

RAA : Système Rénine-Angiotensine-Aldostérone

RD : Rétinopathie Diabétique

Rs-Tf : Récepteur Soluble de la Transferrine

SFBC : Société Française de Biologie Clinique

SHH : Syndrome d'Hyperosmolarité Hyperglycémique

TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

TFRc : Récepteur de la Transferrine

TIBC : Capacité Totale de Fixation de la Transferrine

Trf : Transferrine

VGM : Volume Globulaire Moyen

Vit C : Vitamine C.

INTRODUCTON

Introduction

En ALGERIE, Le diabète est considéré, comme la seconde cause de mortalité ; par conséquent, il représente un véritable fléau et un enjeu majeur de santé publique en perpétuel essor (2). Selon une étude menée par le ministère de la santé publique en coordination avec l’OMS, entre 2016 et 2017, sa prévalence a atteint les 14 % (3). Le contrôle des niveaux glycémiques et la gestion des risques de complications à long terme de cette pathologie sont principalement assurés par l’hémoglobine glyquée (le biomarqueur de référence).

Par ailleurs, l’anémie ferriprive constitue un autre problème de santé publique fréquent ; elle touche près de 20% de la population algérienne. (4)

De par son interférence sur les valeurs de l’hémoglobine glyquée, l’anémie fausse le dépistage et le suivi glycémique en étant associée au diabète, comme le montre d’ailleurs une multitude d’études élaborées dans ce sens, par « Tarim et all » (5) en 1996 et « Alap et all » (6) en 2013 qui ont prouvé respectivement, l’existence d’une corrélation positive entre la survenue de cette pathologie et l’augmentation des taux d’hémoglobine glyquée, contrairement à l’étude de « Solomon et all » (7) réalisée en 2016 sur des patients africains où aucune corrélation n’a été décelée.

Toutefois, Hong et all (8) ont attesté en 2012 que ces variations étaient plus probables dans une population coréenne de prédiabétiques.

Au revers des fluctuations observées avec ce paramètre, un intérêt particulier a été porté à la fructosamine dans l’objectif d’améliorer la prise en charge des patients diabétiques anémiques tel que démontré en 2016 par l’étude de « S. Rodríguez et all ». (9)

Sur l’appui de ces constatations, notre présente étude se propose d’évaluer le retentissement de l’anémie ferriprive sur l’hémoglobine glyquée, ainsi que l’intérêt de la fructosamine dans ces conditions sur une population diabétique anémique de la wilaya de blida.

CHAPITRE 1 : DIABETE

1 Définition du diabète :

Le diabète sucré est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie chronique due soit à une insuffisance génétique ou acquise de la production d'insuline par le pancréas, soit au fait que cette insuline n'est pas assez active. (10)

Un sujet est considéré comme diabétique si : (11)

- Sa glycémie à jeun (depuis au moins 8 heures) mesurée à 2 reprises est supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L).
- Sa glycémie à n'importe quel moment de la journée est supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) et est associée aux symptômes du diabète.
- Sa glycémie à la 2^{ème} heure d'une HGPO (hyperglycémie provoquée par voie orale) est supérieure ou égale à 2 g/L (11,1 mmol/L).
- Son HbA1c est supérieure ou égale à 6,5 %.

Intolérance au glucose et anomalie à jeun de la glycémie : (12)

- Sont définis comme sujets présentant une « anomalie de la glycémie à jeun » tous ceux présentant une glycémie à jeun comprise entre 1 g/L et 1,25 g/L.
- L'intolérance au glucose est définie comme une glycémie à jeun inférieure à 1,26 g/L associée à une glycémie à la 2^{ème} heure d'une épreuve HGPO (75 g de glucose per os) entre 1,40 g/L et 1,99 g/L.

Ainsi, les patients présentant ces anomalies glycémiques pourront : (11)

- Évoluer dans les 10 ans qui suivent vers un diabète ;
- Rester hyperglycémiques non diabétiques ou intolérants aux hydrates de carbone ;
- Retrouver une tolérance glucidique normale.

2 Epidémiologie du diabète :

Dans le monde :

Le diabète est une affection chronique, progressant de façon alarmante. En effet, la Fédération internationale du diabète (FID) a recensé en « 2017 » très exactement 425 millions de personnes atteintes à travers le monde, et prévoit que le chiffre atteindra 522 millions en « 2030 ». (13)

Les études épidémiologiques menées à travers le monde montrent que :

- Une personne sur deux ayant le diabète n'est pas diagnostiquée (212 millions) ;
- Trois personnes sur quatre ayant un diabète, vivent dans des pays à revenus faibles et moyens ;
- Plus d'un million d'enfants et adolescents sont atteints de diabète de type « 1 » ;
- Une naissance sur six est affectée par une glycémie élevée (hyperglycémie) pendant la grossesse ;
- Le diabète a causé quatre millions de décès en « 2017 ».

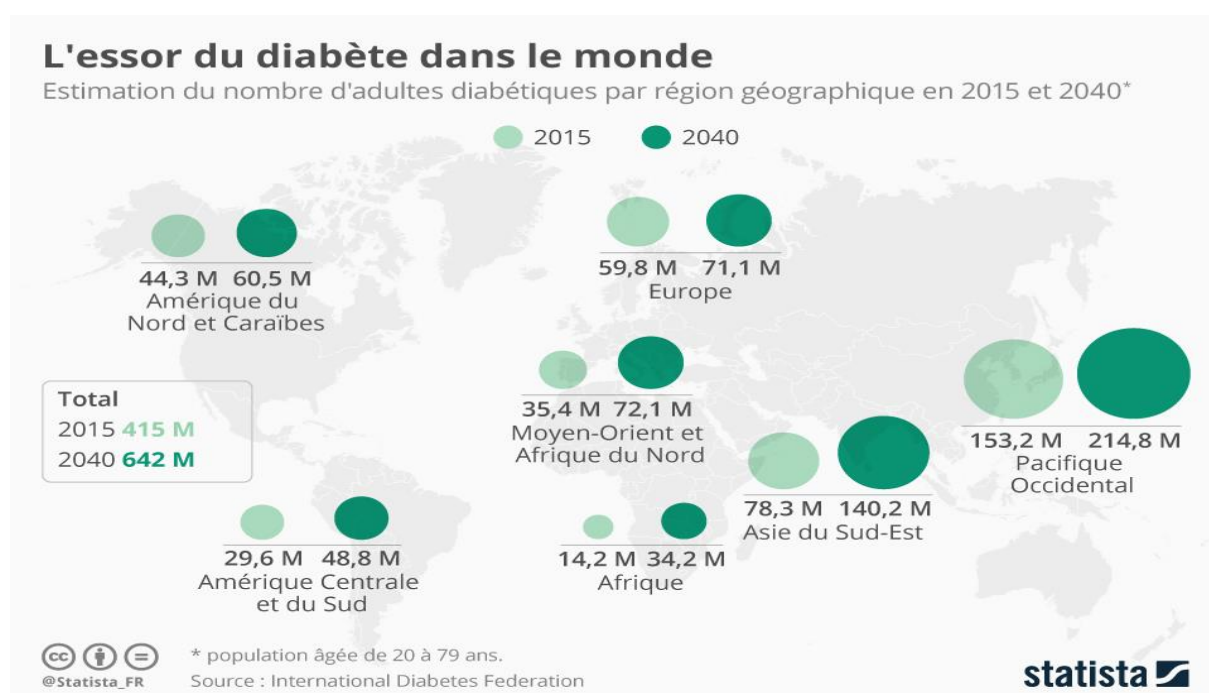


Figure 1 : Distribution géographique estimative des adultes diabétiques en 2014 et 2015
(14)

En Algérie :

En Algérie, le diabète représente un véritable problème de santé publique, sa prévalence en 2004 était de l'ordre de 8,9% dans la population ciblée. (15) Toutefois, suite à une étude menée par le ministère de la santé publique, en coordination avec l'OMS, entre 2016 et 2017, ce taux s'est vu augmenter à « 14,4% » chez des Algériens âgés entre 18 et 69 ans ; cependant chez la population âgée de plus de 35 ans, un diabétique sur deux est méconnu. (16)

3 Classification étiologique du diabète sucré :

Plusieurs entités physiopathologiques permettent de définir les types de diabètes :

3.1 Diabète de type 1 :

Le diabète insulino-dépendant aussi appelé diabète maigre, n'est pas le plus fréquent sa prévalence est 10 %. Il apparaît généralement chez le sujet jeune pendant l'enfance vers 8-9 ans, à l'adolescence ou au début de l'âge adulte et se caractérise par une disparition progressive et finalement quasi complète de la sécrétion insulinaire. (12)

3.1.1 Physiopathologie :

Le diabète de type 1 est dû à la destruction des cellules B pancréatiques suite à une infiltration des îlots par des lymphocytes T helper CD4+ et des lymphocytes T cytotoxiques CD8+, ainsi que par la production des auto-anticorps, notamment : (12) (17)

- Des auto-anticorps anti-cellules des îlots « ICA » : Ils sont très spécifiques au diabète de type I et sont détectables chez les sujets jeunes. Ils disparaissent par la suite chez la majorité des patients ;
- Des auto-anticorps anti-insuline : Ils sont présents avant tout traitement par insuline, à distinguer de ceux qui apparaissent sous insulinothérapie. On les retrouve en particulier chez l'enfant et notamment chez les sujets HLA DR4 ;
- Des auto-anticorps anti-décarboxylase de l'acide glutamique : anti-GAD sont présents dans 85% des cas de diabète de découverte récente ;
- Des auto-anticorps anti-IA2 : témoins de l'imminence clinique de la maladie.

Ces processus se déroulent sur de nombreuses années environ 5 à 10 ans avant l'apparition du diabète qui survient que lorsqu'il ne reste que 10 à 20 % de cellules B fonctionnelles. (18); De plus, de nombreux facteurs entrent en jeu, parmi lesquels on retrouve des facteurs de prédispositions génétiques (19) et des facteurs environnementaux tels que les infections virales (le virus de la rubéole, CMV) (20), l'alimentation précoce (19), la vitamine D (19) et l'obésité (19).

3.2 Diabète de type 2 :

Le diabète de type 2 aussi appelé diabète non insulino-dépendant (DNID) est de loin le plus fréquent. Sa prévalence augmente avec l'âge. En effet, la première manifestation de la maladie est observée après 40 ans et est diagnostiquée à un âge moyen proche de 65 ans. Cependant, il peut toucher des sujets plus jeunes. (21)

Les facteurs de risques : (22)

- Le sexe : les hommes sont plus vulnérables que les femmes.

- Le surplus de poids ; notamment pour les personnes présentant un tour de taille élevé (accumulation de la graisse abdominale) car il augmente la sécrétion de cytokines (TNF α).
- La sédentarité et les habitudes alimentaires.
- Les facteurs de risques cardiovasculaires : dyslipidémie, HTA
- Des glycémies anormalement élevées dans le passé, favorisées par la prise de corticoïde ou lors de la grossesse (diabète gestationnel)
- L'hérédité : Il existe un facteur génétique indéniable dans la transmission du diabète de type 2, faisant intervenir probablement des mécanismes polygéniques. D'après les études familiales, 30% environ des diabétiques de type 2 ont au moins un parent diabétique dans leurs familles. Lorsque les deux parents sont diabétiques de type 2, le risque pour les enfants de développer la pathologie est multiplié par deux comparé au risque encouru si un seul des parents est concerné. De plus, les jumeaux présentent presque le même risque face cette maladie en raison de leurs prédispositions génétiques identiques. (20)
- L'origine ethnique : les noirs, et les hispaniques sont particulièrement concernés.

3.2.1 Physiopathologie :

Le diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs environnementaux (consommation de graisses saturées, sucres rapides et sédentarité). L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est l'insulinorésistance qui sera à l'origine d'un hyperinsulinisme. Une insulino-déficience s'installe progressivement par la suite et sera à l'origine de l'hyperglycémie. (23)

3.2.1.1 Résistance à l'insuline

L'insensibilité à l'insuline est un facteur central dans la pathogenèse du diabète de type 2. Il désigne une situation physiopathologique dans laquelle les tissus cibles de l'insuline, principalement le foie, le muscle et le tissu adipeux, ne répondent pas suffisamment à la présence des taux circulants normaux d'insuline. Ce défaut de réponse est lié à une altération du récepteur, ou de la voie de signalisation sous-jacente. Dans ce cas, certaines voies métaboliques ne seront plus régulées par l'insuline ce qui entraîne une augmentation de la glycémie. Le pancréas va alors s'adapter en augmentant la sécrétion d'insuline permettant de normaliser la glycémie. Il s'agit d'un état pré-diabétique, caractérisé par une glycémie

normale et une hyperinsulinémie. À long terme, cela va amener le pancréas à s'épuiser, et ne sera plus en mesure de compenser l'insulinorésistance. (24)

Ainsi, l'incorporation de glucose dans la cellule se fait grâce à un mécanisme de diffusion facilité par des transporteurs de glucose (GLUT). Au niveau des muscles (principal lieu de réserve lors des repas), le glucose est transporté par l'isoforme GLUT4, qui, à l'état de repos est encastré dans une microvésicule intracellulaire et n'est amené à la surface de la cellule que sur un signal insulinique. Cependant au cours du diabète de type « 2 », la translocation du GLUT4 de l'intérieur vers la surface de la cellule est réduite, cette restriction est la principale cause de perturbation de l'homéostasie glucidique. (20)

De plus, l'incapacité de l'insuline à inhiber la lipolyse est responsable d'une augmentation des concentrations plasmatiques des acides gras libres qui stimulent la néoglucogénèse hépatique et donc la production glucosée. (25)

Toutefois, il faut noter que la diminution de l'action de l'insuline sur ces tissus cibles n'est pas responsable d'un diabète si elle est isolée, sans déficit de l'insulinosécrétion. En revanche, l'insulinorésistance est le révélateur du diabète ou de l'hyperglycémie chez les sujets génétiquement prédisposés. (25)

3.2.1.2 Anomalies de l'insulinosécrétion et insulinopénie :

Anomalies cinétiques : (20)

Chez des sujets non diabétiques, la réponse insulinique à une stimulation glucosée, suit un rythme pulsatile et s'effectue en deux phases :

- Une phase immédiate appelée pic précoce d'insulinosécrétion dans les premières minutes suivants le stimulus (10 à 15min)
- Une phase secondaire d'insulinosécrétion qui dure 60 à 120 minutes

Cependant, au cours du diabète de type 2, un des défauts les plus précoces des cellules β consiste en l'abolition de la phase précoce de la sécrétion d'insuline, qui se manifeste cliniquement par une augmentation massive de la glycémie.

Anomalies qualitatives et quantitatives : (20)

Chez le sujet normoglycémique, l'insuline mature représente plus de 95% de l'ensemble des produits insuliniques et les précurseurs (proinsuline et molécules intermédiaires) moins de 5%. Néanmoins, chez tous les patients diabétiques de type 2, des anomalies de la maturation de l'insuline apparaissent ayant deux conséquences principales : la diminution de la quantité

d'insuline mature biologiquement active, ainsi que l'augmentation de la sécrétion des précurseurs insuliniques (60%).

Avec le temps, l'insulinosécrétion des patients insulino-résistants est réduite, les mécanismes expliquant cette diminution sont nombreux ; mais l'hypothèse la plus plausible fait intervenir les concepts de glucotoxicité et de lipotoxicité ; au cours des quels l'apoptose des cellules de Langherans est favorisée par la production d'espèces réactives de l'oxygène à l'origine d'un stress oxydant, la perturbation de l'homéostasie calcique induite par le stress généré au niveau du réticulum endothélial, l'inflammation de l'îlot et la production de cytokine pro-inflammatoire, ainsi que par des dépôts d'amyline au niveau de ces cellules. (26)

3.3 Diabète gestationnel :

Le diabète gestationnel (DG) est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum. Cette définition englobe en fait deux entités différentes qu'il convient de distinguer : (27)

- Un diabète patent, le plus souvent de type 2 (DT2), préexistant à la grossesse et découvert seulement à l'occasion de celle-ci, et qui persistera après l'accouchement.
- Une anomalie de la tolérance glucidique réellement apparue en cours de grossesse, généralement en deuxième partie, et disparaissant, au moins temporairement, en post-partum

La fréquence du diabète gestationnel est très variable à travers le monde et est estimée entre 4 à 6 % des grossesses. Son diagnostic est généralement fait entre la 24 et 28ème semaine (6ème mois).

3.4 Diabètes secondaires :

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des formes de diabète secondaire.

Les diabètes secondaires à une atteinte génétique (28)		Les diabètes secondaires à une pathologie sous-jacente (29) ; dans le cas :	Les diabètes secondaires à une médication (29) ; comprennent des :
<i>Diabète de MODY</i>	<i>Diabète mitochondrial</i>	D'une atteinte endocrinienne ; D'une pancréatite chronique calcifiante ; D'un cancer du pancréas ; D'une hémochromatose.	Corticoïdes, β bloquants non cardio-sélectifs ; Diurétiques ; hypokaliémians ; Progestatifs ; Sympathomimétiques (Salbutamol) ; Antiprotéases (traitement du SIDA).
Une forme rare de diabète, due à une mutation génétique de transmission autosomique dominante qui se manifeste avant 25 ans. Actuellement 5 types de MODY sont retrouvés et leur prévalence diffère selon les populations, néanmoins le type 2 et 3 sont les plus fréquents.	Syndrome de développement précoce, lié à une mutation ponctuelle au niveau de l'ADN mitochondrial, avec le remplacement d'une adénine par une guanine au niveau de l'ARN de transfert de la leucine. Ce diabète est typiquement de transmission maternelle. En effet, il pourra toucher dans une famille des hommes ou des femmes mais ne sera transmis que par les femmes. Sa prévalence varie de 0,5 à 2,8 % selon les populations en cause.		

4 Manifestations Cliniques du diabète :

Le plus souvent l'hyperglycémie modérée est asymptomatique. On peut constater toutefois, une perte de poids (1 à 3 kg) au cours du diabète de type «1 » et un surpoids principalement androïde chez les diabétiques de type « 2 ».

Le syndrome cardinal diabétique, qui comporte une polyuro-polydipsie, un amaigrissement, une hyperphagie, n'existe que pour des glycémies supérieures à 3 g/l. (29)

5 Complications du diabète :

5.1 Complications métaboliques aiguës :

Les complications métaboliques aiguës représentent une part importante dans la symptomatologie du diabétique. En effet, les diabétiques de type « 1 » sont principalement exposés à l'acidocétose et l'hypoglycémie. Les diabétiques de type « 2 », quant à eux, sont sujets à un coma hyperosmolaire, une hypoglycémie et à une acidose lactique, et peuvent également développer une acidocétose à l'occasion d'une pathologie intercurrente, et devenir alors insulino-requérant.

5.1.1 Coma hypoglycémique chez le diabétique :

On parle d'hypoglycémie chez un diabétique lorsque la glycémie est inférieure ou égale à 0,60 g/l. Dans le diabète, seuls les patients traités par insuline, sulfamides hypoglycémiantes ou les glinides (Répaglinide), peuvent présenter une hypoglycémie vraie et un coma hypoglycémique.

Physiopathologie :

L'injection d'insuline chez des témoins, induit une baisse de glycémie, en effet : (12)

- Lorsque celle-ci est en dessous de 0,65 g/L (3,6 mmol/L), le glucagon, l'adrénaline et l'hormone de croissance sont sécrétés ;
- Lorsqu'elle baisse en dessous de 0,60 g/L (3,3 mmol/L), il y a la sécrétion du cortisol ;
- Les symptômes, quant à eux, apparaissent lorsque la glycémie baisse en dessous de 0,55 g/L (3 mmol/L), et les troubles cognitifs en dessous de 0,35 g/L (2 mmol/L).

Hypoglycémie chez le diabétique de type « 1 » :

Les patients diabétiques de type 1 présentent un risque accru d'hypoglycémie en raison d'injection répétée en insuline et d'un défaut de sécrétion du glucagon associée à une libération

atténuée adrénaline en présence comme en absence d'atteinte du système nerveux autonome. (30)

Hypoglycémie chez le diabétique de type « 2 » :

Les mécanismes de contre-régulation du glucose, aussi bien la réponse du glucagon que celle de l'adrénaline, sont généralement intacts au début de la maladie ; ils peuvent être altérés chez des patients avec une longue évolution du diabète et un déficit important ou complet de sécrétion d'insuline. (30)

Plusieurs études confirment que chez le diabétique de type « 2 », la réponse des hormones de contre-régulation est observée à des glycémies plus élevées que chez le diabétique de type « 1 » et le sujet sain, ce qui explique en partie la fréquence plus basse d'hypoglycémies chez ces patients. Cependant, en cas d'amélioration du contrôle métabolique, les valeurs de glycémie capables de déclencher une réponse, deviennent similaires à celles du sujet sain.

Etiologies :

La plupart des hypoglycémies sont causées par des actions liées à la gestion du diabète ; notamment, des erreurs de doses d'insuline et de prises d'hydrates de carbone inadéquates lors des repas ou de l'exercice physique. En outre, la diminution de la clairance de l'insuline liée à la diminution de la fonction rénale est également un facteur favorisant l'hypoglycémie.

5.1.2 Coma Acidocétosique :

Avant l'insulinothérapie, l'acidocétose aboutissait à un coma entraînant en quelques heures le décès. Bien que le « coma clinique » ne se voit plus que dans 10 % des cas, ce terme a été gardé pour désigner l'acidocétose sévère. Sa fréquence a diminué grâce à l'éducation des diabétiques, au moins dans les centres de diabétologie spécialisés. Néanmoins, l'incidence annuelle reste d'environ 4 ‰ de diabétiques. (29)

Le coma acidocétosique nécessite dans la quasi-totalité des cas plusieurs jours voire plusieurs semaines de désordres métaboliques sévères. Il se voit à tout âge et peut survenir quel que soit l'ancienneté du diabète, qu'il révèle parfois.

Physiopathologie

Lors de l'acidocétose, la carence insulinique associée à la baisse de métabolisation glucidique cellulaire (le tissu adipeux, le foie, et les muscles squelettiques), ainsi que l'activation des hormones de contre-régulation glycémique (glucagon, Cortisol, Catécholamines, hormone de

croissance), activent la lipase hormonosensible qui provoque l'accroissement de la lipolyse. (31)

En outre, cette dernière induit la production de grandes quantités de glycérol et d'acides gras libres, aboutissant à la formation de corps cétoniques, lesquels vont servir de combustibles aux muscles et aux autres tissus périphériques.

De manière plus explicite, les acides gras formés sont oxydés dans les mitochondries hépatiques en acétyl-coenzyme A, qui, dans des conditions normales entre dans le cycle de Krebs pour former de l'énergie, cependant, dans ce cas où la production de l'acétyl CoA est accrue, celui-ci passe dans la cétogénèse permettant la formation d'Acide acéto-acétique converti en acétone par décarboxylation, et en acide béta-hydroxybutyrique.

Au final, l'accumulation de ces corps cétoniques (l'acide acéto-acétique et l'acide béta-hydroxybutyrique), conduit à l'apparition d'une acidose métabolique organique.

De plus, la néoglucogenèse n'est pas bloquée dans le foie (elle produit quelques centaines de grammes de glucose par jour, essentiellement à partir des acides aminés (alanine)). Il en résulte une hyperglycémie renforcée avec diurèse osmotique et déshydratation consécutive. (32)

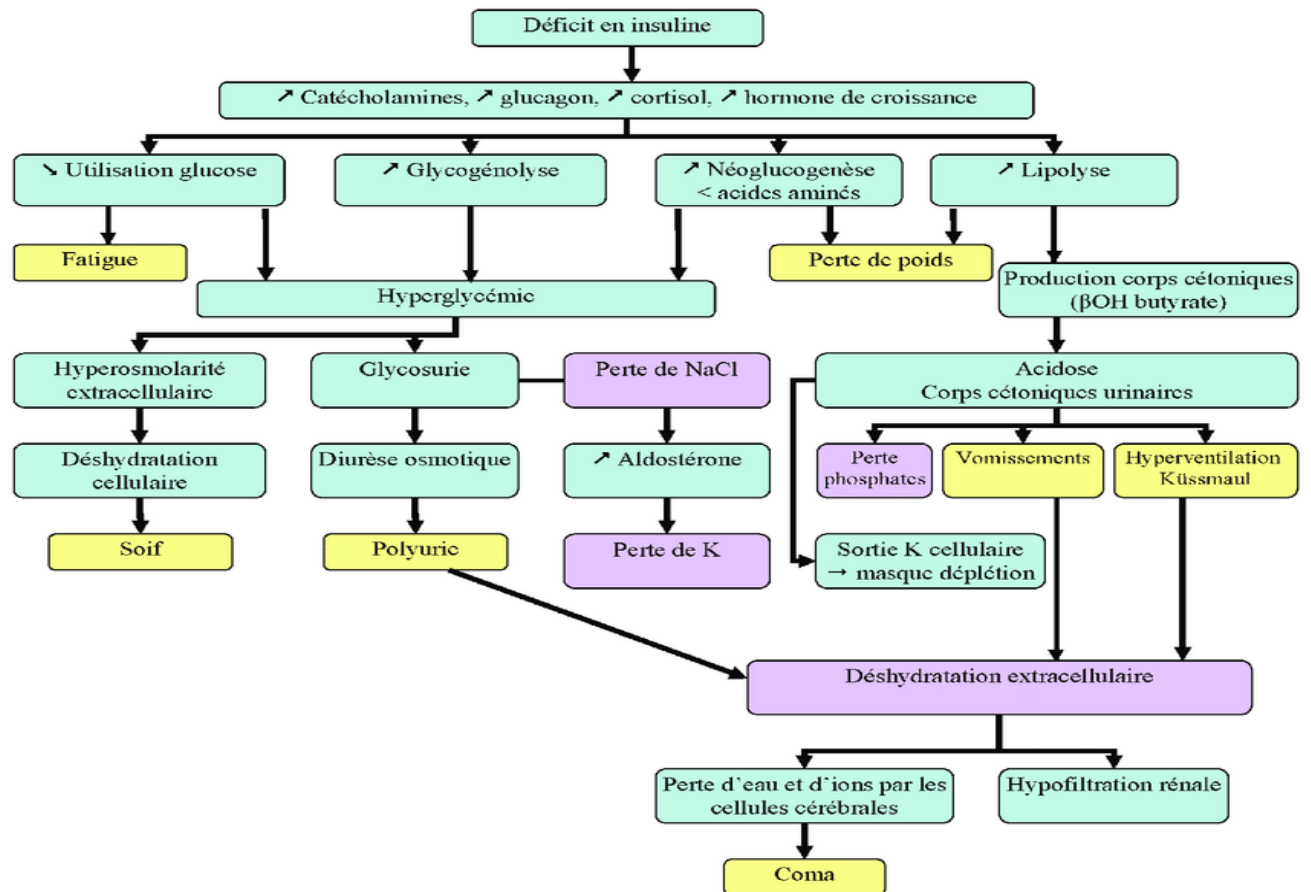


Figure 2 : Schéma récapitulatif de la physiopathologie de l'acido-cétose. (Signes cliniques en jaune, désordres hydroélectrolytiques en mauve) (33)

Etiologies :

L'acidocétose diabétique est la conséquence d'une carence profonde en insuline. Cette dernière, peut-être : (33)

- Absolue, inaugurale dans le diabète de type 1 (10 % des cas), ou résultant d'un arrêt, volontaire ou non (panne de pompe à insuline) de l'insulinothérapie.
- Relative, lors d'une association d'un diabète non obligatoirement insulino-dépendant et d'un facteur surajouté (infarctus, infection). Elle peut également résulter d'une cause iatrogène entraînant une baisse de l'insulino-sécrétion (pour les diabétiques de type 2) et/ou en cas d'apparition brutale d'une insulino-résistance sévère.

5.1.3 Syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique (SHH) :

La concentration osmotique ou osmolarité, est la mesure de concentration d'une solution, d'un colloïde ou d'un composé chimique, exprimée en nombre de particules « osmotiquement

actives » (osmoles) par litre. Cette grandeur permet de mesurer la pression osmotique d'une solution et de déterminer ainsi la diffusion d'un solvant à travers une membrane semi-perméable (osmose). Sa valeur physiologique est située entre 280 et 300 mOsm/L dans le plasma sanguin.

$$\text{Osmolarité} \left(\frac{\text{mOsm}}{\text{L}} \right) = \\ [(Na + K) \times 2] + [\text{Urée} (\text{mmol/L})] + [\text{glucose} (\text{mmol/L})]$$

Le syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique a été décrit initialement par « Dreschfeld » en 1886 comme un coma diabétique « inhabituel ». Il se caractérise par une hyperglycémie sévère sans, ou avec discrète, acidocétose et diffère de l'acidocétose diabétique par sa physiopathologie, son traitement et son taux de mortalité plus élevé. (34)

Physiopathologie :

Le syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique est l'aboutissement d'un processus auto-entretenu : l'hyperglycémie induit une hyper-osmolarité extra-cellulaire qui entraîne un passage de l'eau et du potassium intra-cellulaires vers le compartiment extra-cellulaire, conduisant à une déshydratation intracellulaire et une hypervolémie, cette dernière provoque une augmentation du flux rénal, de la filtration glomérulaires, et donc l'apparition d'une polyurie.

Cependant, dans le cas où la fonction rénale est anormale, la non réabsorption du glucose par le tubule rénal au-delà de sa capacité maximale de réabsorption, entraîne une glycosurie avec diurèse osmotique (polyurie), qui, insuffisamment compensée par les boissons, a pour conséquences un déficit hydrique important avec hypovolémie (déshydratation suivie d'une polydipsie) responsable secondairement d'une chute du flux rénal et du filtrat glomérulaires. Cette insuffisance rénale fonctionnelle, élevant le seuil rénal du glucose, majore l'hyperglycémie. (29)

En résumé, le développement de syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique est donc sous la dépendance :

- D'une altération de la filtration glomérulaire ;
- De pertes hydriques importantes ;

- D'apports en eau insuffisants.

En outre, l'association d'une acidocétose et d'un coma hyperosmolaire chez un patient diabétique de type « 2 » au cours d'un événement intercurrent est possible, mais exceptionnelle. Dans la grande majorité des cas, il n'y a pas de cétose associée.

L'absence de cétose est corrélée à l'absence d'élévation importante des acides gras libres. Cette inhibition de la lipolyse s'expliquerait par la persistance au début du processus d'une insulinémie périphérique (sécrétion résiduelle d'insuline) insuffisante pour permettre la pénétration intra-cellulaire du glucose, mais suffisante pour inhiber la lipolyse. (31)

Etiologies :

La physiopathologie explique les circonstances de survenues : (35)

- Patients de plus de 60 ans ;
- Diabète non insulino-dépendant dans 95 % des cas. Souvent considéré comme « mineur », traité par le régime seul ou associé aux hypoglycémifiants oraux, ce diabète est même méconnu une fois sur deux ;
- Patients ne percevant pas la sensation de soif ou étant dans l'impossibilité de l'assouvir pour des raisons neurologiques ;
- Le processus hyper-osmolaire peut être enclenché par toute cause de déshydratation : vomissements, diarrhée, infection en particulier pulmonaire, prescription mal surveillée de diurétiques... ou par tout facteur d'hyperglycémie : « agression » responsable d'une hyper-sécrétion des hormones de contre-régulations (infection, accident vasculaire), mais aussi prescription de médicaments ou de solutés hyperglycémifiants (corticoïdes ou tétracosactide, administration excessive de sérum glucosé hypertonique).

5.1.4 Acidose lactique :

L'acidose lactique est un état d'acidose métabolique lié à la libération d'ions « H⁺ » par l'acide lactique. Il s'agit d'une complication métabolique rare, mais extrêmement grave, survenant chez les diabétiques de type « 2 » traités par les biguanides et plus précisément par la metformine (50% des acidoses lactiques). (31)

Physiopathologie :

Le lactate est un sous-produit normal de la glycolyse, il est transporté au foie pour y reformer du glucose par néoglucogénèse (cycle de Cori). (36)

On parle d'acidose lactique en présence d'une acidose métabolique organique à trou anionique augmenté associée à une lactatémie supérieure à 5 mmol/L, en effet, la lactacidémie peut s'élever du fait :

- D'une augmentation de la glycolyse (exercice musculaire intense, par ex)
- D'une diminution de l'élimination de lactates par le foie et le rein, en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique ;
- D'une mauvaise oxygénation tissulaire ; il est important de savoir que le passage du pyruvate à l'acétyl-CoA est oxygéné dépendant, alors que les étapes précédentes se font en anaérobie ; l'hypoxie tissulaire entraîne ainsi, une production périphérique accrue des lactates, conduisant à leurs accumulations.

Lors d'une acidose lactique chez un sujet diabétique, les biguanides, en même temps qu'ils inhibent la néoglucogénèse hépatique et rénale, provoquent une hyperproduction intestinale glycolytique de lactate ; néanmoins, la constitution d'une acidose lactique induite par les biguanides nécessite l'accumulation du produit dans l'organisme, à l'occasion d'une insuffisance rénale. (37)

La physiopathologie de l'acidose lactique permet de comprendre les règles de prescription des biguanides. Leur prescription est formellement contre indiquée en cas d'insuffisance rénale, hépatique et d'hypoxies chroniques. (29)

En effet, la Metformine, seul biguanide utilisé, présentant une activité inhibitrice de la néoglucogénèse à partir de lactates, beaucoup moins importante. La survenue d'acidose lactique sous Metformine résulte avant tout du non-respect de ses contre-indications.

5.2 Complications chroniques :

La gravité du diabète est liée à l'apparition et au développement de complications chroniques, induites par la souffrance vasculaire touchant l'intégralité des vaisseaux de l'organisme, quels que soient leurs tailles et les tissus qu'ils irriguent, on distingue classiquement : (38)

- Les complications microangiopathiques, caractérisées par l'atteinte des petits vaisseaux, notamment au niveau des yeux (rétinopathie jusqu'à la cécité), des reins (néphropathie) et des nerfs (neuropathie) ;
- Les complications macroangiopathiques qui sont définies par l'atteinte des artères de plus gros calibre : au niveau des artères coronaires (un risque d'infarctus du myocarde), des artères carotides et cérébrales (risque d'accident vasculaire cérébral) et

des artères des membres inférieurs jusqu'aux pieds (artérite, ulcérations, nécrose possible d'un orteil)

5.2.1 Complications microangiopathiques :

5.2.1.1 Rétinopathie diabétique « RD » :

La rétinopathie diabétique est une complication chronique de l'hyperglycémie, caractérisée par des lésions de la rétine et considérée comme la première cause de cécité dans les pays industrialisés. (39)

La « RD » permet fréquemment le diagnostic du diabète de type « 2 ». Sa prévalence augmente avec l'ancienneté du diabète, le mauvais équilibre glycémique, l'hypertension artérielle et le tabagisme.

Un dépistage et un traitement précoce permettent d'éviter la survenue des complications non rétinienne du diabète notamment la cataracte (sous capsulaire postérieure), les paralysies oculomotrices et le glaucome. (40)

Physiopathologie :

Le capillaire rétinien est composé d'un endothélium entouré d'une membrane basale et de cellules rétinienne ou péricytes.

La rétinopathie diabétique est la conséquence de l'hyperglycémie chronique, dont les premières lésions histologiques sont : l'épaississement de la membrane basale, la perte des péricytes puis celle des cellules endothéliales rétinienne. Provoquant ainsi la fragilisation de la membrane capillaires à l'origine d'une baisse de l'étanchéité (dilatation), puis à la rupture et l'éclatement des vaisseaux (microanévrisme). (40)

De nombreux mécanismes sont impliqués dans la « RD » : (41)

- L'activation de la voie de l'aldose-réductase conduisant à l'accumulation intracellulaire de sorbitol ;
- La formation de produits avancés de la glycation « AGEs » (glycation des protéines) entraînant l'épaississement des membranes basales ;
- Le stress oxydatif ;
- L'inflammation ;
- Des modifications du flux sanguin rétinien ;

- Une hypoxie relative entraînant la sécrétion locale de facteurs de croissance angiogéniques tel que le VEGF.

Suite à ces mécanismes deux phénomènes (occlusifs, œdémateux) coexistent : (41)

- L'hyper perméabilité capillaire menant à l'œdème rétinien qui prédomine dans la région centrale de la rétine et la macula.
- Parallèlement l'occlusion capillaire menant à l'ischémie rétinienne, affecte surtout la rétine périphérique. Lorsque celle-ci est étendue, il se produit une prolifération réactionnelle de néovaisseaux par production de facteurs de croissance (le VEGF), caractérisant la rétinopathie diabétique proliférante à l'origine d'hémorragie intravitréenne par saignement des néovaisseaux pré-rétiens ou pré-papillaires et d'un décollement rétinien responsable d'une cécité.

5.2.1.2 Néphropathie diabétique « ND » :

La néphropathie diabétique voit sa prévalence grandir de manière constante, elle affecte 25 à 40% de ces sujets. Elle se définit par la présence persistante d'une macroalbuminurie (excrétion urinaire d'albumine > 300 mg/24 heures) associée à une altération de la clairance à la créatinine. (42)

Les deux principaux facteurs de risque identifiés pour développer une « ND » sont l'hyperglycémie et l'hypertension artérielle. De plus, il existe une certaine susceptibilité individuelle dans son développement étant donné qu'elle ne se développe que chez environ 40% des sujets diabétiques, même en présence d'un mauvais contrôle glycémique ou tensionnel.

En cas de diabète de type « 2 », Il est recommandé de débiter le dépistage de la néphropathie diabétique dès le moment du diagnostic, car environ 7% des patients présentent déjà une microalbuminurie en raison d'une période souvent cliniquement silencieuse de plusieurs années. Néanmoins, chez le diabétique de type « 1 », le dépistage doit débiter cinq ans après le diagnostic, toutefois en cas d'absence de microalbuminurie, il doit se faire au moins annuellement.

Celui-ci doit se dérouler en dehors des conditions qui peuvent augmenter l'excrétion urinaire d'albumine telles qu'une infection, un état fébrile, un exercice physique intense, une hématurie, une hypertension mal contrôlée et une décompensation diabétique ou cardiaque.

Physiopathologie :

La pathogénèse et le développement de la « ND » ne sont pas entièrement compris mais semblent être le résultat d'interactions entre des facteurs métaboliques et hémodynamiques. (42)

Sur le plan métabolique :

Au cours de la néphropathie diabétique l'hyperglycémie chronique est responsable d'une expansion de la matrice mésangiale, d'une glomérulosclérose et d'une élévation de l'excrétion urinaire d'albumine. Lesquelles sont liées :

D'une part à la génération de radicaux libres par les voies du stress oxydatif. (42)

D'autre part à l'accumulation de produits de glycation avancée (glycation irréversible) « AGE » résultant de différents mécanismes tels que la glycosylation (interaction du glucose avec les résidus NH₂ de protéines), la glycoxydation (auto-oxydation de glucose liée au stress oxydatif) et la voie des polyols ; (43) dont l'effets négatifs s'exercent suite à : (43) (42)

- Des modifications totalement irréversibles altérant les propriétés des protéines touchées (leur fonction, leur catabolisme, leur plasticité...) ;
- Leurs liaisons aux collagènes sur la membrane basale glomérulaire, les cellules mésangiales, endothéliales et les podocytes.
- L'interaction avec le récepteur RAGE (exprimé à la surface de plusieurs types cellulaires, dont les macrophages), qui est responsable d'un stress oxydant intracellulaire et un état pro-inflammatoire par la libération de médiateurs inflammatoires/cytokiniques. (44)
- La production de facteurs de croissances cellulaires (VEGF, TGFβ).

Sur le plan hémodynamique :

Au niveau vasculaire, une hyperfiltration avec dysfonction endothéliale sont observées, notamment ; (42)

- En lien avec la production d'oxyde nitrique (NO) par dysrégulation de son enzyme (l'endothelial nitric oxide synthase « eNOS ») suite à l'accumulation de produits de glycations avancées « AGEs ».
- Par l'activation du système rénine-angiotensine-aldostérone « RAA ».

En premiers lieu, l'élévation de la pression intra-glomérulaire secondaire à la souffrance endothéliale, provoque une dilatation des glomérules augmentant ainsi leurs débits de filtration (hyperfiltration glomérulaire). En deuxième lieu, l'épaississement de la membrane basale des glomérules et la prolifération des cellules mésangiales altèrent la filtration glomérulaire entraînant la diminution de son débit et une augmentation de l'albuminurie (ce phénomène s'observe à l'échelle de plusieurs années). (45)

5.2.1.3 Neuropathie diabétique :

Sur le plan clinique, la neuropathie diabétique est une complication plutôt tardive, rarement précédée par la rétinopathie. Cependant, dans le diabète de type « 2 », elle peut être découverte précocement après le diagnostic, en raison de la longue phase silencieuse d'hyperglycémie

Elle se définit par l'atteinte des nerfs du système nerveux périphérique (neuropathie périphérique) et du système nerveux végétatif (neuropathie végétative, neuropathie autonome ou dysautonomie).

Selon le territoire atteint, les signes cliniques provoqués par la « ND » seront très variables, néanmoins, chez certains patients ces derniers peuvent être absents.

Physiopathologie :

Bien que les causes exactes de neuropathie diabétique soient encore indéterminées, il semble toutefois, qu'elles soient liées à l'hyperglycémie et à la carence insulinaire. Plusieurs facteurs semblent alors entrés en jeu : (46)

- **Facteurs métaboliques tels que** : l'augmentation de la production de radicaux libres oxygénés, les anomalies des facteurs de croissance nerveux, ...et autres
- **Facteurs vasculaires tels que** : la diminution de production d'oxyde nitrique (NO)
- **Facteurs génétiques** : susceptibilité plus importante des nord africains par rapport aux caucasiens.

5.2.2 Complications macroangiopathiques :

Par opposition à la microangiopathie qui touche la microcirculation, la macroangiopathie diabétique, est caractérisée par l'atteinte des artères musculaires allant de l'aorte jusqu'aux petites artères distales d'un diamètre supérieur à 200 microns. Elle constitue la première cause de mortalité chez les diabétiques et se distingue, par sa précocité (athérosclérose accélérée), sa

plus grande fréquence et sa sévérité (les infarctus du myocarde sont plus souvent mortels). (29)

En effet, le surrisque cardiovasculaire associé chez ces patients varie selon le lit artériel :

- Risque coronarien multiplié par 2 à 4 ;
- Risque d'accident vasculaire ischémique multiplié par 1,5 à 2 ;
- Risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs multiplié par 5 à 10.

Un taux de sucre trop élevé dans le sang accélère le processus d'athérosclérose, il entraîne un durcissement et un rétrécissement de la paroi des artères (leur vieillissement prématuré) et favorise leurs obstructions par des plaques d'athéromes ; lesquelles diminuent l'approvisionnement du cerveau en oxygène (un accident vasculaire cérébral ou une thrombose) et l'irrigation du muscle cardiaque à l'origine une angine de poitrine ou d'un infarctus du myocarde. (47)

6 Exploration du Diabète :

6.1 Critères diagnostic du diabète :

Le choix du test utilisé pour diagnostiquer un diabète relève du jugement clinique. Toutefois, chacun d'eux présentent des avantages et des inconvénients.

En l'absence d'hyperglycémie symptomatique, si les résultats d'une seule épreuve de laboratoire se situent à l'intérieur de la plage des valeurs définissant le diabète, une épreuve de confirmation (glycémie à jeun, taux d'HbA1c ou glycémie 2 heures après l'ingestion de 75 g de glucose) doit être réalisée un autre jour. En cas d'hyperglycémie symptomatique, le diagnostic peut être posé, et aucune épreuve de confirmation n'est nécessaire avant l'instauration du traitement. (48)

6.2 Méthodes de diagnostic :

6.2.1 Mesure de la glycémie : (49)

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie à jeun ou 2 heures après la prise orale de 75g de glucose. Quelle que soit la méthode utilisée, elle devra être confirmée par une 2^{ème} mesure.

6.2.1.1 Glycémie à jeun :

Est effectuée après une période de 12 heures de jeun durant laquelle l'organisme puise dans ses réserves de glucose afin de couvrir ses besoins ; actuellement son dosage est basé sur une méthode enzymatique qui peut être néanmoins sujette à certaines variations. En effet, un dosage réalisé sur du sang capillaire donne des valeurs inférieures à 15 % par rapport au sang veineux. De plus, si l'échantillon de sang est gardé sans précaution particulière après le prélèvement, le taux de glucose diminue de 10 à 20 % toutes les heures. Cette baisse est liée à une glycolyse spontanée qui nécessite le recours à un inhibiteur (exp : Fluorure). (11)

Ainsi, une glycémie retrouvée à une valeur supérieure ou égale à 126 mg/dl (≥ 7.0 mmol/l) mène au diagnostic de diabète. (50)

6.2.1.2 Hyperglycémie provoquée par voie orale « HGPO » :

L'hyperglycémie provoquée par voie orale ou « HGPO » est fondée sur l'élévation transitoire de la glycémie après un apport de glucose par voie orale. En pratique, elle consiste (après un premier prélèvement sanguin T0) à ingérer 75 grammes de glucose chez l'adulte (1,75 g/kg de poids chez l'enfant) en 5 minutes maximum, dilué dans 250 à 300 ml d'eau. La glycémie sera ensuite dosée au bout de 120 min. (51)

L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) a été très utilisée dans le passé. Cependant, depuis une dizaine d'années, certains ont proposé de limiter son utilisation au profit de la mesure soit de la glycémie à jeun, soit de l'hémoglobine glyquée.

Néanmoins, pratiquement toutes les grandes études récentes font référence à l'HGPO comme test de référence, notamment : dans la détermination de la tolérance au glucose et sa caractérisation comme facteurs de risque cardiovasculaire, pour le diagnostic d'un diabète gestationnel, ainsi que, pour le calcul de l'indice d'insulinosécrétion et/ou d'insulino-sensibilité. (52) (53)

6.3 Paramètres de surveillance du diabète :

Un suivi régulier est essentiel pour vérifier l'équilibre du diabète. Il permet de contrôler l'évolution de la maladie, de déceler les éventuelles complications et de prévenir leurs aggravations. Il comprend des visites médicales et des examens complémentaires (54) à une fréquence d'au moins 4 fois par an (tous les 3 mois) mais peuvent être plus fréquents si nécessaire.

6.3.1 Suivi glycémique :

Un bon contrôle glycémique du diabète est recommandé pour retarder les complications microvasculaires. Celui-ci repose sur le dosage de l'HbA1c dont l'objectif optimal est d'atteindre une valeur d'HbA1c $\leq 6,5$ %. (46)

L'auto-surveillance glycémique n'est pas recommandée pour le suivi du diabétique de type 2 sous régime et traité par des hypoglycémiant oraux car son intérêt dans cette situation n'est pas démontré ; toutefois il reste utile pour :

- Sensibiliser le patient à l'intérêt de la diététique et d'un exercice physique régulier.
- Déterminer la posologie d'un sulfamide en début ou lors d'un changement de traitement oral
- En cas de maladie intercurrente ou de prescription d'une médication diabétoène.

Cependant, celle-ci devient nécessaire chez le diabétique de type 2 traité par insuline et le diabétique de type 1.

6.3.1.1 Glycémie : Voir Diagnostic

6.3.1.2 Hémoglobine glyquée :

Les hémoglobines glyquées correspondent à l'ensemble des molécules d'hémoglobines modifiées par fixation non enzymatique d'oses sur les fonctions aminées libres de la globine.

La glycation est un phénomène physiologique lent, dont la première étape très rapide et réversible correspond à la formation d'une base de Schiff (aldimine instable) ou hémoglobine glyquée labile ; La 2^{em} étape est irréversible et aboutit à la formation d'une liaison céto-amine stable suite à un réarrangement moléculaire, appelé réarrangement d'Amadori. Il s'agit d'un phénomène spontané, qui doit être différencié de la glycosylation (réaction enzymatique).

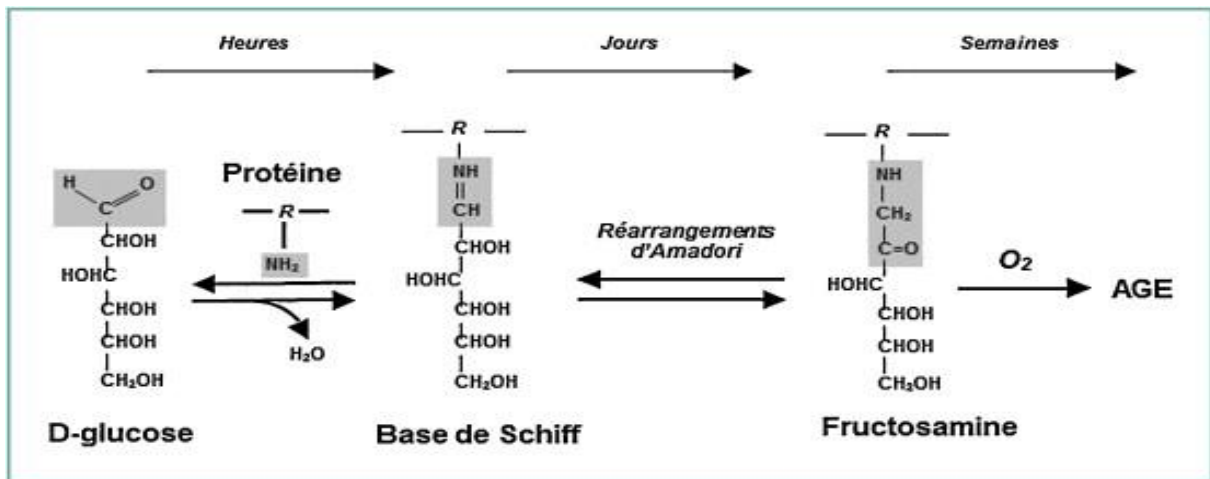


Figure 3 : Schéma de la réaction de glycation. (55)

Différents facteurs conditionnent cette réaction : (55)

- Facteurs physico-chimiques (pH, température).
- Facteurs liés aux protéines (concentration, durée de vie, nombre, accessibilité et environnement des groupements susceptibles de réagir).
- Facteurs liés aux oses (concentration, nature).

Le principal site de glycation de l'hémoglobine adulte (HbA), se situe sur la Valine N-terminale de la chaîne β . Les autres sites de glycation correspondent aux lysines non terminales des chaînes α et β et à la valine N-terminale de la chaîne α .

La glycation sur l'extrémité N-terminale modifie significativement les propriétés physico-chimiques de la molécule et conduit à la formation d'hémoglobines dites rapides dont l'éluion est plus précoce en chromatographie que celle de l'HbA non modifiée ou HbAo. Ces fractions rapides sont appelées HbA1 et ont été désignées, en fonction de leur ordre d'éluion, par une lettre minuscule, « HbA1a » (fixe le fructose 1-6 di-phosphate ou le Glucose-6-phosphate), « HbA1b » (fixe le pyruvate), « HbA1c ».

L'hémoglobine l'HbA1c fixe le glucose, elle représente 60 à 80% des hémoglobines glyquées et 4 à 6% de l'hémoglobine A, elle est donc la plus importante. (56) Le degré de glycation chez l'homme est exprimé en pourcentage d'HbA1c par rapport à l'HbA totale. Sa mesure permet : (57)

- D'obtenir facilement une mesure de la glycémie moyenne des trois mois précédents.
- De prédire le risque de complications (macro vasculaires et surtout microvasculaires) ;
En effet, une corrélation entre l'HbA1c et les complications chroniques du diabète a été établie par deux études randomisées l'une ciblant le diabète de type 1 (Diabetes Control and Complications Trial) et l'autre celui de type 2 (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Ainsi, il a été constaté pour chaque 1% d'élévation de l'HbA1c, le risque de complications microvasculaires augmentait de 30%.
- Une évaluation de l'efficacité thérapeutique.
- Le diagnostic du diabète pour des valeurs supérieures à 6,5%. (58)

6.3.1.2.1 Méthodes de dosages : (59)

A/ Phase pré analytique : (60)

- **Prélèvement :**

Le dosage de l'HbA1c est réalisé sur un prélèvement de sang effectué par ponction veineuse au pli du coude sur EDTA. Un prélèvement de sang capillaire est également possible.

Le sang total est conservé à + 4° C. La conservation de l'échantillon plus de 3 jours (EDTA) pourrait conduire à l'apparition sur les pics des chromatogrammes d'épaulements provenant de la dégradation de l'hémoglobine.

- **Prétraitement et conservation :**

Le prétraitement de l'échantillon comprend la réalisation de l'hémolyse et l'élimination de la fraction labile de l'hémoglobine glyquée. Ces hémolysats sont préparés aussitôt après le prélèvement et peuvent être conservés à + 4° C pendant au maximum 7 jours, avec cependant possibilité de dégradation. Pour une conservation à long terme (plusieurs mois), une congélation des échantillons à - 20° C est requise.

B/ Phase analytique : (61) (62)

Plusieurs techniques sont utilisées pour le dosage de l'HbA1c, certaines exploitent ses caractéristiques immunologiques, d'autres physico-chimiques (chromatographie d'échange ionique, électrophorèse). Elles peuvent être réparties en deux groupes :

- **Les techniques dosant l'Hb glyquée totale :**

Se fait par des techniques automatisées utilisant une chromatographie d'affinité (l'Hb glyquée présente une affinité pour les dérivés des acides boroniques et phénylboroniques, qui forment des complexes avec les groupements 1-2-cis diols engendrés après fixation de molécules d'hexoses sur l'Hb) dont les résultats sont corrigés par rapport à une courbe d'étalonnage.

Cette méthode ne présente pas d'interférence avec la fraction labile, la température, l'hémoglobine carbamylée et acétylée. Néanmoins, elle ne permet pas la détection d'hémoglobine anormale.

- **Les techniques permettant le dosage spécifique de l'HbA1c :**

Dosage immunologique :

Les anticorps utilisés dans les méthodes immunologiques reconnaissent le peptide N-terminal de la valine. Différents systèmes existent :

-Un dosage immuno-turbidimétrique en phase homogène, adapté sur divers analyseurs automatiques de biochimie clinique, effectué après hémolyse préalable d'une aliquote de sang. Le pourcentage d'HbA1c est calculé par rapport à l'Hb totale dosée en parallèle à l'aide d'une gamme d'étalonnage titrée avec un système de CLHP.

-Un dosage d'immuno-inhibition sur latex, effectué sur sang capillaire, requiert l'utilisation d'un analyseur spécialisé.

-Un dosage ELISA sur microplaques, automatisé utilisant des anticorps monoclonaux

Cependant, les limites d'utilisations de cette méthode dépendent de l'épitope reconnue et ne permettent pas l'identification de Hb « S » anormale.

Dosage électrophorétique :

C'est une technique simple réalisée le plus souvent sur gel d'agarose. Elle permet de doser plusieurs échantillons à la fois et la mise en évidence de la plupart des Hb anormales, mais pas celle des Hb modifiées comme les Hb carbamylées.

Toutefois, sa reproductibilité dépend de la rigueur, de la réalisation et de la qualité des équipements utilisés.

Méthodes chromatographiques :

- **Chromatographie liquide à haute performance « HPLC »** : (63)

Elle représente la méthode de référence pour le dosage de l'HbA1c ; celle-ci permet la différenciation entre les variants d'hémoglobines (Hb « S ») en fonction de leurs temps d'éluions.

Les constituants de l'appareil :

- Un réservoir de solvant, contenant la phase mobile ;
- Une pompe, comportant un système de gradient ;
- Une vanne d'injection : injecteur à boucles d'échantillonnage ;
- Une colonne : Tube en verre de diamètre compris entre 4 et 20 mm, qui peut contenir des granulés poreux ou être recouverte d'un film mince.
- Une phase stationnaire : constituée d'un gel de silice polaire (phase normale) ou de silice greffée par des chaînes de 8 ou 18 atomes de carbones (phase inverse).
- Une phase mobile : qui assure le rôle de vecteur pour le transport de différents analytes au sein de la phase stationnaire.

Durant la chromatographie liquide à haute performance, la phase mobile parcourt la colonne contenant la phase stationnaire.

- **Chromatographie liquide basse pression « CLBP »** : est plus facile à utiliser et moins coûteuse que les systèmes « CLHP ».

Méthode enzymatique : (64)

Elle utilise la reconnaissance enzymatique d'un site spécifique de l'Hb glyquée et se mesure à partir d'un hémolysât avec pesage de l'hémoglobine totale et de l'hémoglobine glyquée.

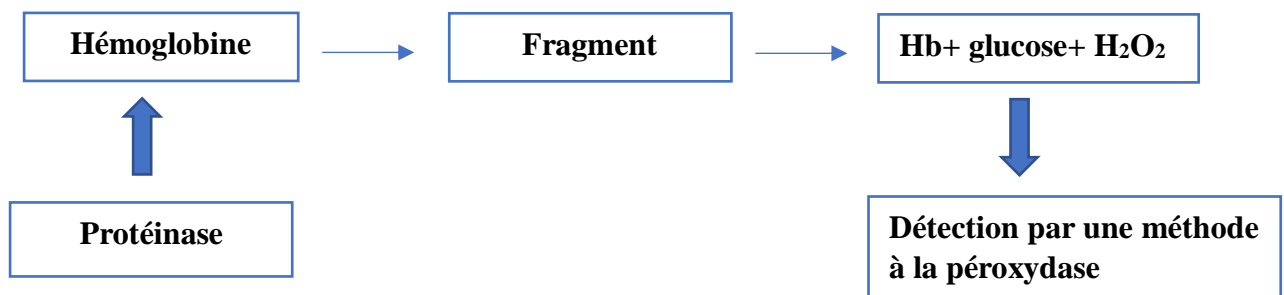


Figure 4 : Schéma récapitulatif des réactions enzymatique lors du dosage de l'HbA1c. (64)

Actuellement, des lecteurs d'Hb glyquées ont été commercialisés en Europe, ils utilisent une goutte de sang capillaire et font appel à des techniques immunologiques pour la mesure de l'HbA1c et l'Hb totale. De plus, Ils offrent une précision adéquate comparée aux techniques standardisées et pourraient être ainsi plus bénéfiques pour les patients qui ne peuvent obtenir des valeurs d'un laboratoire standardisé.

6.3.1.2.2 Limites du dosage de l'HbA1c, sources de variabilités et d'erreurs :

A/ Variabilités analytiques liées aux techniques de dosage :

Selon la technique et la méthode utilisée, les interférences seront différentes. Ce qui rend particulièrement important de revoir les limitations analytiques associées à chacune d'entre elles et les risques encourus liés aux incertitudes de mesures. (65)

En effet, la variabilité observée entre les différents laboratoires a été longtemps un frein à l'utilisation de ce marqueur. Ainsi, pour tenter d'harmoniser les valeurs d'HbA1c obtenues par les diverses méthodes, des programmes de standardisation ont vu le jour :

Le programme de normalisation NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) visant à améliorer la corrélation des différentes méthodes disponibles avec le standard DCCT (Diabetes Control and Complications Trials, étude qui montre le lien entre HbA1c et les complications possibles du diabète) et d'émettre ainsi des recommandations de cibles thérapeutiques. (66)

Et plus récemment, IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) a élaboré une meilleure standardisation de l'HbA1c en s'appuyant sur une technique analytique plus performante. Laquelle consistait à coupler une méthode par chromatographie liquide haute performance (HPLC) qui permettait de séparer les hexapeptides glycosylés et non glycosylés avec une spectrométrie de masse ou une électrophorèse capillaire pour la mesure quantitative de ces deux entités. (67) Ceci a permis de montrer que toutes les techniques utilisées jusqu'alors surestimaient sensiblement la concentration de l'analyte (HbA1c), lesquelles étaient de 1 à 2 % plus basses lors de cette étude que celles obtenues avec la standardisation NGSP.

De nos jours afin d'éviter les confusions, le résultat exact d'HbA1c (IFCC) est rendu en mmol/mol, alors que le résultat conventionnel issu des premières études (NGSP) est toujours rendu en % de l'hémoglobine totale, une équation permet de relier entre la norme NGSP et la norme IFCC, elle est représentée par : $NGSP = (0,915 \times IFCC) + 2,15$. (67)

B/ Variabilités physiologiques :

Comme pour tout paramètre biologique, l'HbA1c est soumise à des variations intra et interindividuelles.

- ***Facteurs altérant la glycation des protéines :***

La glycation de l'hémoglobine est un phénomène qui se produit dès les stades érythropoïétiques et persiste tout au long de sa présence dans le courant circulatoire (60). Toutefois des hypothèses stipulent que cette réaction serait sujette à des fluctuations :

La première hypothèse avance que les taux plasmatiques de glucoses les plus récents influencent plus fortement sur le taux d'HbA1c ; étant donné que la formation d'hémoglobine glyquée est soumise aux variations de la glycémie ; l'hypothèse que l'HbA1c reflète les moyennes glycémiques des 3 derniers mois précédant le dosage est alors remise en question. C'est essentiellement la glycémie des 30 derniers jours qui compte dans le résultat puisqu'elle représente la moitié de la valeur d'HbA1c mesurée à un temps donné, alors que les glycémies des 2 à 3 mois précédant ne sont responsables que de 10% de la variation observée. (68)

La deuxième hypothèse ferait intervenir le pouvoir de glycation ; en effet, des études ont montré que chaque individu semble être génétiquement déterminé quant à son pouvoir de glycation. Il y aurait, d'une part, les bons glycateurs qui pourraient donc avoir un pourcentage d'HbA1c plus élevé que ne le laissent supposer les glycémies et, d'autre part, les mauvais glycateurs qui, au contraire auraient une valeur d'HbA1c plus faible que ne le laissent supposer les glycémies. De plus, un phénomène de déglycation intra érythrocytaire a été récemment décrit. Cette réaction quoique mineure au niveau des hématies est également génétiquement déterminée. (69)

- ***L'ethnie :***

Est un facteur de variabilité important des valeurs d'HbA1c. En effet, une étude effectuée sur des patients souffrant d'intolérance au glucose mais non diabétiques, a montré que le taux l'HbA1c différait de façon significative entre Caucasiens (5,78 %) et Afro-Américains (6,18 %).

Selon des critères récemment entérinés par l'ADA (American Diabètes association), ce facteur pourrait entraîner une surestimation des diabètes chez 1,8 % de la population noire américaine. (68)

- **La grossesse :**

Est un autre facteur physiologique perturbant le dosage de l'HbA1c, étant donné que son niveau baisse lors du second trimestre pour réaugmenter lors du troisième trimestre. Cette variation est due à une hémodilution ainsi qu'à des perturbations hormonales entraînant des fluctuations glycémiques plus rapides et à une modification de la durée de vie des érythrocytes. (68)

- **L'âge :**

Les valeurs d'HbA1c changent avec l'âge et connaissent une hausse pouvant atteindre 0,1 % par tranche de dix ans. (+ 0,6 % de l'Hb totale entre 20 et 70 ans) (1)

- **Les hématies :**

En situation normale, la durée de vie des globules rouges est sujette à des oscillations (entre 110 et 120 jours), ce qui a pour conséquence des durées d'expositions aux glucoses sanguins variables et des valeurs d'HbA1c possiblement différentes pour une même glycémie moyenne. Ainsi, les jeunes érythrocytes sont moins chargés en hémoglobine glyquée que les vieux, car ils sont moins longuement exposés aux glucoses circulants. (68)

C/ Variations pathologiques :

- **Liées à l'hémoglobine :**

Le taux d'HbA1c est conditionné, par la durée de vie des globules rouges et la synthèse de l'hémoglobine. Si l'un de ces paramètres est modifié, la réaction de glycation sera perturbée.

En effet, tout raccourcissement de la durée de vie des globules rouges retrouvé au cours des anémies hémolytiques, d'un hypersplénisme, d'un saignement chronique ou aigu ; va entraîner une baisse de l'HbA1c ; néanmoins la diminution de la régénération de ces érythrocytes telle que retrouvée lors d'une carence en fer ou en vitamine b12, augmente sa valeur (70).

L'existence d'une mutation touchant l'hémoglobine (Hémoglobinoses « E », « C » et la drépanocytose Hb « S ») peut également affecter le dosage de l'HbA1c, tant sur le plan analytique que sémiologique. En effet, la présence d'une hémoglobine fœtale (HbF co-éluant avec l'HbA1) majore son dosage tandis que les hémoglobines S et C sous-estiment sa valeur. (Ces anomalies structurales peuvent s'accompagner d'une certaine instabilité, qui sera responsable d'un degré variable d'hémolyse).

De plus, il n'existe pas de preuve expérimentale formelle permettant d'affirmer que la cinétique de glycation de tous les variants est identique à celle de l'HbA, étant donné, qu'on sait peu de choses d'une possible compétition entre les différentes formes d'Hb pour la glycation puisque le site majeur de glycation est inaccessible ou modifié. (71)

- *D'autres conditions peuvent influencer le taux d'HbA1c : (70)*

Tableau 2 : Conditions pathologiques influençant le taux d'hémoglobine glyquée.

Situations qui surestimeront son dosage	Situations qui sous-estimeront son dosage
<ul style="list-style-type: none">• L'hypertriglycémie, (68) un taux de triglycéride supérieur à 3,42 g/L, conduit à des résultats augmentés avec les techniques de dosage des HbA1c par chromatographie d'échange d'ions sur micro-colonne. Un lavage préalable des globules rouges permet d'éliminer cette interférence.• L'insuffisance rénale et ce par différents mécanismes tels que : l'anémie par carence en érythropoïétine (EPO) et la présence d'hémoglobine carbamylée qui met en défaut la méthode HPLC si un examen méticuleux des tracés n'est pas effectué.• Une splénectomie et d'une hyperbilirubinémie.• L'abus d'opiacés, la prise d'alcool (formation d'Hb acétylée) ou d'acide acétylsalicylique	<ul style="list-style-type: none">• La présence une maladie hépatique chronique• Une splénomégalie• Une transfusion sanguine• La consommation de vitamines C et E (protègent contre la glycation).• La prise de médicaments tels que : Dapsonne, antiviraux, interféron, fer, EPO.

6.3.1.3 Fructosamine :

Désigne l'ensemble des protéines glyquées plasmatiques ou sériques. En effet, la fructosamine correspond à des céto-amine stable, formées par réarrangement moléculaire, dit Amadori, à partir des bases de Schiff instables initialement générées par la fixation du glucose de manière cumulative et irréversible sur les groupements aminés des protéines, principalement l'albumine (80 %) et à un moindre degré des immunoglobulines de classe G (IgG). Elle reflète l'équilibre glycémique des 2 à 3 semaines précédant le dosage. (72)

6.3.1.3.1 Méthodes de dosage :

Le dosage des fructosamines a été proposé pour la première fois en 1983, et a suscité un vif intérêt en raison du caractère simple et automatisable de la méthode. Il repose sur la propriété des protéines glyquées à réduire le bleu de nitrotétrazolium (quasiment incolore) en formazan (de couleur violette), en milieu alcalin. Cependant, son utilisation dans les laboratoires a rapidement mis en évidence un manque de spécificité, c'est pourquoi un groupe de travail de la société française de biologie clinique (SFBC), a formulé des recommandations lors de son dosage telles que : l'utilisation de plasma prélevé en tube EDTA, ainsi, que la mesure de l'absorbance, après un délai minimal de 7 minutes, et pendant au moins 3 minutes et ce afin d'éliminer l'interférence de nombreuses substances potentiellement réductrices présentes dans le sérum, comme la créatinine. (73)

Il existe une formule qui relie la fructosamine et HbA1c exprimée par : (74)

$$HbA1c = 0.017 \times \text{fructosamine} + 1.61$$

Intérêt : (75)

Les situations dans lesquelles les fructosamines peuvent être un meilleur outil que l'hémoglobine « A1c » incluent :

- Les modifications rapides du traitement anti-diabétique : étant donné que les fructosamines permettent de juger l'efficacité d'un ajustement diététique ou thérapeutique en 2 ou 3 semaines au lieu de 2 ou 3 mois avec HbA1c.
- Le diabète de la grossesse : un bon contrôle du diabète est essentiel pendant la gestation c'est pourquoi, le dosage des fructosamines peut être prescrit en même temps que les glycémies, afin d'aider à surveiller et à adapter les besoins en glucose et en insuline.

- Les anomalies de l'hémoglobine : l'hémoglobine « A1c » n'est pas fiable quand un patient se trouve dans une situation qui affecte la durée de vie moyenne des globules rouges (anémies hémolytiques, hémorragies) ou la structure de l'hémoglobine (la drépanocytose).

Limite : (73)

- La fructosamine est sujette à diverses fluctuations notamment quand le turnover protéique est affecté ; ceci étant principalement retrouvé lors de troubles thyroïdiens, d'un syndrome néphrotique, d'une cirrhose hépatique, d'un traitement par les glucocorticoïdes, et au cours d'une insuffisance rénale chronique.
- Contrairement à l'HbA1c, faute d'études cliniques à grande échelle, il n'existe que peu de preuves d'un lien entre la concentration de fructosamine et les complications du diabète, malgré la détermination de valeurs de référence.

Cependant, son utilisation pour le dépistage du diabète n'est pas utile du fait, que ses concentrations moyennes chez les sujets normaux sont trop proches des concentrations observées chez les patients diabétiques bien contrôlés. (76)

Actuellement l'Albumine glyquée pourrait constituer un nouveau paramètre alternatif au dosage des fructosamines ; compte tenu de sa plus grande spécificité et de sa meilleure définition biochimique. Cette molécule pourrait également être un marqueur prédictif d'atteinte vasculaire supérieur à l'HbA1c, et ce même chez des patients non diabétiques. Cependant, ce lien n'a pas été confirmé par une analyse de l'essai DCCT (Diabetes Control and Complications Trial). (73)

6.3.2 Suivi des facteurs de risque vasculaire :

Le suivi du diabète inclut la prise en charge des facteurs de risques vasculaires qui lui sont souvent associés : (29)

- L'obésité et le surpoids ;
- Le tabagisme : toutes les mesures visant à aider l'arrêt d'un tabagisme doivent impérativement être mises en œuvre.
- L'hypertension artérielle : celle-ci devra être mesurée à chaque consultation (une pression artérielle systolique (PAS) normale est habituellement <140 mmHg et une pression artérielle diastolique (PAD) < 90 mmHg)
- Les anomalies lipidiques : Un bilan lipidique à jeun doit être effectué une fois par an chez le diabétique de type 2. Il comporte la mesure du cholestérol total, du HDL

cholestérol et des triglycérides, la mesure ou le calcul (si triglycérides < 3,5 g/l) du LDL cholestérol.

6.3.3 Suivi des complications oculaires :

Un bilan ophtalmologique doit être pratiqué dès le diagnostic du diabète puis une fois par an chez le diabétique de type 2 non compliqué. Il comprend la mesure de l'acuité visuelle, la mesure de la pression intra-oculaire, l'examen du cristallin et un examen du fond d'œil après dilatation pupillaire. (29)

6.3.4 Suivi des complications rénales :

Il est capital de prévenir l'apparition d'une néphropathie chez le sujet diabétique ; en conséquence, il convient de pratiquer une fois par an, la recherche d'une protéinurie par la bandelette urinaire standard. Ce test permettra aussi de rechercher une hématurie et/ou une infection urinaire qui demanderont des explorations spécifiques.

De plus, si la mesure de protéinurie est négative, la détermination de la microalbuminurie sera alors envisagée, ainsi que le dosage de la créatinine sérique, laquelle permettra de déterminer le débit de filtration glomérulaire DGF par la formule MDRD ou CKD-EPI. (77)

6.3.5 Suivi des complications neurologiques et prévention du pied diabétique :

Il convient de procéder une fois par an à un examen neurologique à la recherche de signes de neuropathies périphériques symptomatiques : recherchés par l'interrogatoire de paresthésies et/ou de douleurs ainsi que par un examen clinique (test au mono-filament).

De plus, il faut au minimum une fois par an, rappeler les règles d'éducation aux patients à risque concernant : l'hygiène du pied et son inspection régulière, le choix de chaussures adaptées, hydrater les pieds quotidiennement en cas de sécheresse de la peau, éviter les traumatismes...

6.3.6 Suivi des complications cardio-vasculaires : (29)

Le risque cardiovasculaire est multiplié par 2 chez les diabétiques et varie selon le lit artériel touché. Par conséquent, Il convient une fois par an de procéder à : (78)

- Un interrogatoire à la recherche de signes typiques ou atypiques évocateurs d'angor et/ou de claudication intermittente et/ou d'accident vasculaire cérébral ischémique transitoire ;

- Une palpation des pouls pédieux et tibial postérieur ;
- Une auscultation à la recherche de souffles carotidiens, fémoraux ou abdominaux ;
- Ainsi que la réalisation d'un ECG au repos.

Des explorations complémentaires (ECG d'effort et/ou scintigraphie myocardique) seront proposées en cas de signes cliniques typiques ou atypiques d'angor ou en cas d'anomalies sur l'ECG de repos. De plus, l'examen des gros vaisseaux par échodoppler, n'est pas recommandé à titre systématique mais sera proposé en cas d'anomalies à l'examen clinique.

CHAPITRE 2 : ANEMIE FERRIPRIVE

1 Anémie :

1.1 Définition :

L'anémie est définie comme la réduction du taux d'hémoglobine circulant par rapport aux valeurs attendues pour des personnes de même âge et de même sexe. Laquelle résulte d'un déséquilibre entre la production et la destruction des érythrocytes. Ainsi, en fonction du taux d'hémoglobine, l'anémie sera légère, modérée ou sévère. (79)

Tableau 3 : Teneur d'hémoglobine en fonction du sexe et de l'âge (80)

Sexe/Âge	Hb
Homme	< 13 g/dl
Femme	< 12 g/dl
Enfant	< 11 g/dl

Tableau 4 : Tableau récapitulatif des stades de l'anémie. (81)

	Femme	Homme
Anémie légère	Hb 11,0-11,9 g/dL	Hb 11,0-12,9 g/dL
Anémie modérée	Hb 8,0-10,9 g/dL	Hb 8,0-10,9 g/dL
Anémie sévère	Hb <8,0 g/dL	Hb <8,0 g/dL

1.2 Classification :

1.2.1 Classification selon l'origine :

1.2.1.1 Anémies centrales : (82)

Sont arégénératives (taux de réticulocytes <70 G/l) (79) dues à un défaut de production médullaire. Elles peuvent être observées en cas : d'anomalie structurelle de la moelle, d'une diminution d'érythropoïétine, d'une carence en fer, en vitamines ou folates et lors de processus inflammatoires par production d'inhibiteurs érythropoïétiques.

1.2.1.2 Anémies périphériques : (82)

Sont régénératives et présentent un taux de réticulocytes ≥ 120 G/l (79) Elles surviennent suite à une perte périphérique excessive dues à :

- Des hémorragies abondantes

• Des hémolyses :

En effet, l'hémolyse est un phénomène irréversible conduisant à la destruction des globules rouges et la libération de leur contenu dans la circulation générale, qui peut présenter :

- des causes extra corpusculaires : (83)

Dominées par des mécanismes auto-immuns (post-transfusionnel, maladie hémolytique du nouveau-né). Ainsi, que par des étiologies infectieuses (paludisme, septicémies) et toxiques (venins de serpent, champignons vénéneux, saturnisme...).

- des causes corpusculaires :

Qui sont dues à des anomalies liées aux globules rouges : anomalies de l'hémoglobine (la drépanocytose, thalassémie), déficit enzymatique (G6PD) et anomalies de la membrane (Minkowski chauffard).

1.2.2 Classification selon les caractéristiques de la numération sanguine :

1.2.2.1 Anémies microcytaires hypochromes :

Sont les plus fréquentes, elles représentent environ 60 à 70% (84) des anémies et se caractérisent par un V.G.M < 80fl, un T.C.M.H < 27 pg /cellule ou C.C.M.H < 32 g/dl. Elles sont retrouvées lors : d'une carence martiale, d'un syndrome thalassémique, d'un syndrome inflammatoire, des sideroblastoses.

1.2.2.2 Anémies normocytaires normochromes :

Sont caractérisées par un V.G.M normal, T.C.M.H et C.C.M.H normales et peuvent avoir diverses étiologies selon le contexte auquel elles s'associent :

- Périphérique due à une hémorragie ou à une hyper-hémolyse (corpusculaire ou non) (85).
- Centrale suite à un envahissement de la moelle par des cellules hématopoïétiques (blaste (leucémie aigüe), plasmocyte, lymphocyte) ou non hématopoïétiques (cellules métastatiques) ainsi qu'une erythroblastopénie. (86)

1.2.2.3 Anémies macrocytaires normochromes :

Sont caractérisées par une augmentation du V.G.M associé à un C.C.M.H et T.C.M.H normales. (85)

Les anémies mégalo-blastiques sont l'une des principales causes d'anémies macrocytaires, elles résultent principalement d'une carence vitaminique B12 ou en folates responsables d'un

défaut de synthèse de DNA à l'origine d'une diminution des mitoses ; ainsi qu'à des anomalies génétiques enzymatiques touchant le métabolisme des folates et des cobalamines. (87) Toutefois une macrocytose (non mégaloblastique) peut être observée lors : d'une prise d'alcool chronique et d'une hypothyroïdie...ex. (88)

2 Anémie ferriprive :

2.1 Etiologies :

Une carence en fer survient après une période prolongée, au cours de laquelle l'apport en fer n'est plus suffisant pour subvenir aux besoins de l'organisme, finissant ainsi par dépasser la capacité de stockage et induisant l'apparition d'une anémie ferriprive. (89)

La carence en fer résulte de trois mécanismes possibles, éventuellement associés : (90)

2.1.1 Saignements :

La carence martiale par saignement occulte est la plus fréquente, essentiellement d'origine digestif chez l'homme et la femme ménopausée, et gynécologique (les ménorragies) chez la femme non ménopausée.

Il est aussi important de signaler que les pertes de sang provenant d'autres sources sont rarement à l'origine d'une carence martiale. (90)

2.1.2 Malabsorption :

Une malabsorption du fer peut s'observer : (90)

- En cas d'achlorhydrie ou d'hypochlorhydrie franche puisque l'absence d'acide chlorhydrique (facteur qui permet au fer inorganique de rester sous forme soluble) conduit à la précipitation des sels inorganiques de fer sous forme de « Fe (OH)₃ » (hydroxyde de fer).
- Dans toutes les situations qui provoquent une altération de la muqueuse duodéno-jéjunale (Maladie Cœliaque, Crohn)
- En cas de pica : situation extrême liée un trouble du comportement alimentaire au cours duquel les sujets consomment de grandes quantités d'argile (géophagie) ou d'amidon (amylophagie) qui se lient au fer intra-luminal et limitent son absorption.

2.1.3 Carence d'apport :

Une carence en fer peut apparaître soit lorsque l'alimentation est pauvre en fer, notamment hémérique ce qui est le cas lors d'un régime végétarien très strict, soit lors d'une augmentation des besoins physiologiques (grossesse surtout en cas de grossesses gémellaires, menstruations abondantes, période de croissance). (90)

L'origine purement carencielle d'une anémie ferriprive demeure cependant rare et ne peut être retenue que lorsqu'un bilan a éliminé une autre cause, notamment un saignement digestif occulte.

2.2 Symptomatologie :

L'anémie engendre des mécanismes de compensation au niveau de l'organisme (notamment une élévation : du taux d'extraction d'oxygène des tissus de 25 à 60%, de la fréquence cardiaque et du volume d'éjection) dans le but d'assurer une perfusion et une oxygénation suffisantes des tissus. Ces phénomènes, seront à l'origine du tableau clinique, (79) qui dépendra principalement de la sévérité et de la vitesse de survenue de l'anémie. (91)

Les manifestations les plus courantes sont : (91)

- Une asthénie.
- Une pâleur de la peau, des gencives, des lits des ongles et de l'intérieur des paupières.
- À la longue, si l'anémie est suffisamment grave, il y a l'apparition de palpitations et d'une tachycardie.

D'autres symptômes peuvent survenir, tels que :

- Un besoin irrésistible de manger certaines substances inhabituelles (pica).
- Un essoufflement.
- Une glossite (langue douloureuse).
- Une hypotension orthostatique.
- Une irritabilité.
- Des céphalées.
- Une perte d'appétit (surtout chez les enfants).
- Des ongles fragiles et une chute de cheveux.

2.3 Exploration d'une anémie ferriprive :

2.3.1 Marqueurs hématologiques :

Réticulocytes :

Ils correspondent aux hématies les plus jeunes, de moins de 48 heures, dans le sang. Leur comptage permet d'évaluer la capacité de production médullaire en tenant compte de la valeur de l'hémoglobine, contribuant ainsi à définir une anémie et à orienter le diagnostic. (79)

- Anémie régénérative : Réticulocytes >120 G/l
- Anémie arégénérative : Réticulocytes < 70 - 100 G/l

Numération Formule Sanguine « NFS », est réalisée par prélèvement d'une veine sur tube « EDTA », elle procure les renseignements suivants : (92)

- Hémoglobine en « g/dL »
- Hématocrite : c'est le rapport du volume des hématies au volume sanguin.
- Volume Globulaire Moyen (VGM) : rapport entre hématocrite et nombre de GR ; chez l'adulte sa valeur est comprise entre 82-98 fl. Il permet de classer les anémies en normo, micro et macrocytaire.
- Concentration Corpusculaire Moyenne de l'Hémoglobine (CCMH) : Rapport entre l'hémoglobine et l'hématocrite. Sa valeur normale est comprise entre 31 et 35 g/dL, cela définit les anémies hypochromes (CCMH < 31g/dL) et normochromes (CCMH > 31g/dL).
- Teneur Corpusculaire Moyenne de l'Hémoglobine (TCMH), en « picogramme » (pg), C'est la quantité d'hémoglobine contenue dans une hématie, elle est déterminée par le rapport entre le taux d'hémoglobine et le nombre de globules rouges. Sa valeur normale est comprise entre 26-34 pg. La TCMH définit également l'anémie hypochrome ou normochrome.

En effet, ces différents paramètres permettent d'objectiver une anémie microcytaire hypochrome arégénérative (anémie ferriprive) caractérisée par : (93)

- Selon l'OMS, une hémoglobine inférieure à la normale en fonction de l'âge et du sexe (94):

Tableau 5 : Taux d'hémoglobines chez les patients anémiques en fonction de l'âge et du sexe.

À la naissance	Hb < 13,5 g/dL
De la naissance à 6 ans	Hb < 11,0 g/dL
Entre 6 et 14 ans	Hb < 12,0 g/dL
Homme adulte	Hb < 13,0 g/dL
Femme non enceinte	Hb < 12,0 g/dL
Femme enceinte	Hb < 11,0 g/dL

- Une microcytose : le Volume Globulaire Moyen (VGM) est < 80 fl.
- Une hypochromie : la Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH) est < 32 g/dL.
- Un taux de réticulocytes bas < 100 000, définissant l'aspect arégénérative.
- Une thrombocytose modérée (400 à 700 g/L) alors que la lignée blanche est normale.

2.3.2 Marqueurs biochimiques :

2.3.2.1 Fer sérique : (95)

Même si le dosage du fer sérique est porté à la nomenclature des actes de biologie médicale, sa mesure isolée n'a pas d'intérêt. Etant donné, que sa concentration peut varier dans une même journée en raison de l'existence d'un cycle nyctéméral ($\pm 50\%$) et d'interactions alimentaires incitant de prélever le patient à jeun le matin afin de limiter la variabilité des résultats.

Actuellement, son dosage s'effectue principalement par des méthodes colorimétriques et spectrométriques d'absorption atomique ; toutefois elles restent couplées au dosage de la transferrine dans le but de calculer le coefficient de saturation de la transferrine (CST) et la capacité totale de fixation de la transferrine (TIBC).

2.3.2.2 Ferritine :

La ferritine est une macromolécule sphérique d'environ 450 kD, constituée d'un assemblage de 24 sous-unités de 2 types différents (une sous-unité lourde et une autre légère), délimitant une cupule centrale au sein de laquelle est stocké le fer sous forme de micelle d'oxyde de fer

hydraté et/ou phosphaté ; chaque molécule pourra contenir jusqu'à 4500 atomes de fer sous forme ferrique (Fe^{3+}) et assurer ainsi une fonction de réserve et de détoxification. (1)

Celle-ci est essentiellement présente au niveau des macrophages-monocytes du foie, de la rate et de la moelle osseuse, ainsi qu'au niveau du cœur, et du placenta ...ex. La concentration de ferritine dans le sang évolue parallèlement à celle de la ferritine tissulaire, et est donc un bon reflet des réserves en fer de l'organisme, directement mobilisables. (1)

De plus, en fonction de sa localisation, la proportion des sous-unités H et L-ferritine va varier (ce qui est à l'origine de la grande hétérogénéité de cette protéine environ une vingtaine de formes), ainsi la H-ferritine codée par le chromosome 11 sera surtout exprimée dans les cellules cancéreuses et pourra donc être un marqueur tumoral, tant dit que la L-ferritine codée par le chromosome 19 aura une expression plutôt hépatique. (96)

Sa synthèse est contrôlée par un mécanisme de régulation post-transcriptionnelle faisant intervenir les IRE (l'élément de réponse au fer) et dépendent de la quantité de fer présente dans l'organisme. (97)

Indication de dosage :

Le dosage de la ferritine est indiqué en cas : (1)

- De carence martiale ;
- De surcharge en fer ;
- Dans le suivi des traitements substitutifs par les sels de fer.

Valeurs de références :

Par ailleurs, selon l'OMS, une ferritinémie $<15 \mu\text{g/L}$ chez l'adulte ($<12 \mu\text{g/L}$ chez l'enfant) constitue la valeur seuil pour le diagnostic d'une déplétion en fer (carence martiale) et ne nécessite aucune clarification par des examens complémentaires. Une valeur seuil chez l'adulte $>200 \mu\text{g/L}$ pour un homme et $>150 \mu\text{g/L}$ pour une femme indique une surcharge en fer. (98)

Toutefois, le dosage du fer sérique associé à la transferrine devient nécessaire lorsque les taux de ferritine sont sujets à des fluctuations. (99)

2.3.2.3 Transferrine : (1)

La transferrine (Trf) ou sidérophiline est une glycoprotéine de synthèse hépatique, qui permet le transport du fer et sa distribution aux cellules, et ce, grâce à l'interaction avec un récepteur membranaire spécifique « le récepteur de la transferrine ». Elle présente un polymorphisme génétique se traduisant par une forte hétérogénéité moléculaire (existence de variants). (95)

Indication du dosage :

Le dosage de la transferrine associé à celui du fer sérique, présente un intérêt dans l'exploration du métabolisme du fer, notamment au cours de son absorption intestinale à la recherche d'une surcharge ou une carence martiale, en effet :

- Sa synthèse par l'hépatocyte est inversement proportionnelle à la quantité de fer sérique.
- Le pourcentage de fer alimentaire absorbé dépend du degré de saturation de la transferrine, celle-ci fixe au maximum deux atomes de fer, elle est capable de limiter son absorption intestinale lorsque les besoins de l'organisme sont satisfaits, ou au contraire de capter le fer des réserves en cas de nécessité.

Associé au dosage d'autres protéines comme l'albumine, la préalbumine, l'orosomucoïde, l'haptoglobine... (sous la forme de profil protéique), le dosage de la transferrine permet d'explorer des anomalies du métabolisme des protéines : insuffisance hépatocellulaire, syndromes inflammatoires, malnutrition.

Valeurs de références :

Tableau 6 : Valeurs de références de la transferrine. (1)

	Transferrine en g/l
Nouveau-né	1.6 - 2.8
Nourrisson-enfant	2.0 – 4.0
Adulte homme/femme	2.0 - 3.2

2.3.2.4 Capacité totale de fixation en fer de la transferrine « TIBC » et le coefficient de saturation « CS » :

Deux éléments théoriques sont calculés à partir du dosage pondéral de la transferrine : (99) La capacité totale de fixation en fer de la transferrine « CTFT » ou « TIBC » représente la

quantité de fer pouvant être fixée à la transferrine, ajoutée au fer déjà lié : (100)

$$CTFT \left(\frac{\mu\text{mol}}{\text{L}} \right) = \text{transferrine (g/L)} \times 25, \quad \text{Ou}$$

$$CTFT \text{ (mg/L)} = \text{transferrine (g/L)} \times 1,395.$$

Le coefficient de saturation en fer de la transferrine (CST), correspond au rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation de la transferrine et lui est inversement proportionnel.

$$CST = \text{Fer sérique } (\mu\text{mol/l}) / CTFT (\mu\text{mol/l}) \times 100$$

Valeurs de références : (101)

- Capacité totale de fixation : 45 - 72 $\mu\text{mol/l}$ soit 250 - 400 $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$
- Coefficient de saturation chez l'homme : 20 - 40 %
- Coefficient de saturation chez la femme : 15 - 35 %

2.3.2.5 Récepteur soluble de la transferrine « Rs-Tf » : (99)

Les récepteurs de la transferrine sont des glycoprotéines de membrane, formés de deux sous-unités identiques reliées par un pont disulfure. Ils sont exprimés à la surface de toutes les cellules de l'organisme, et majoritairement sur les cellules de la lignée érythroblastique (80% Tf-R), les hépatocytes et les cellules du placenta. (1)

Le nombre de récepteurs de la transferrine à la surface cellulaire est régulé en fonction des besoins intracellulaires en fer. Ils permettent à la cellule de capter le fer transporté par la transferrine dans la circulation.

Le récepteur soluble de la transferrine « Rs-Tf » représente la forme soluble obtenue par protéolyse des récepteurs membranaires de la transferrine. Sa concentration sérique est proportionnelle au nombre total de récepteurs à la surface des cellules, elle représente ainsi un marqueur de déficit tissulaire en fer et de l'activité érythroblastique médullaire. (99)

Indication du dosage :

L'avantage de ce marqueur est son indépendance par rapport au statut inflammatoire, ce qui lui donne une place dans la stratégie diagnostique d'une carence en fer en situation d'inflammation ou de maladie hépatique pour lesquelles les autres marqueurs du métabolisme du fer peuvent être pris en défaut. (95)

Le dosage des « Rs-Tf » est également utile dans le suivi de la réponse érythropoïétique à différents traitements (EPO, vitamine B12, fer), ainsi que dans l'évaluation de l'érythropoïèse dans un contexte pathologique (insuffisance rénale chronique).

Valeurs de références

Tableau 7 : Valeurs de références du récepteur soluble de la transferrine. (1)

	Turbidimétrie	ELISA
Homme	2.2 à 5.0 mg/l	0.74 à 2.39 mg/l
Femme	1.9 à 4.4 mg/l	0.74 à 2.39 mg/l

2.3.2.6 Protéine C réactive « CRP »:

La CRP est une protéine synthétisée par le foie appartenant à la famille des pentraxines (102) ; son gène est localisé sur le bras long du chromosome « 1 », sa régulation se fait essentiellement au niveau transcriptionnel et dépend principalement de l'interleukine 6 et secondairement d'interleukine-1 (IL-1) qui sont libérées au cours des processus inflammatoires.

Elle apparaît ainsi dans les six heures suivant une agression (bactérienne, virale, parasitaire ...) et disparaît presque aussitôt après son éradication, ce qui justifie son intérêt particulier pour le diagnostic différentiel entre l'anémie inflammatoire et microcytaire. (79)

2.3.2.7 Hepsidine :

L'hepcidine est une protéine synthétisée par le foie sous forme d'un précurseur de 80 acides aminés, puis sécrétée dans le plasma sous forme d'un peptide mature de 20-25 acides aminés, très structuré par la présence de 8 cystéines formant 4 ponts disulfures.

Son mécanisme d'action est encore mal élucidé, mais la protéine pourrait avoir un effet direct, sur l'activité d'exportation du fer en limitant son absorption intestinale, ou indirect, en modulant le niveau d'expression des protéines de transport notamment celui de la ferroportine.

Ainsi, le dosage de l'hepcidine fera probablement partie du bilan martial dans l'avenir. Pour le moment, bien que techniquement dosable, des difficultés d'harmonisation des méthodes de

dosage se présentent, à cause de sa conformation particulière et sa faible immunogénicité. (103) (104)

2.4 Diagnostic différentiel :

2.4.1 Anémie inflammatoire ou mixte :

Est retrouvée le plus souvent dans un contexte évocateur où l'anémie s'accompagne de signes biologiques d'inflammation notamment : (92)

- L'augmentation du fibrinogène, des α_2 globulines et de la CRP,
- Un fer sérique bas, avec une ferritine sanguine normale ou augmentée.

Le diagnostic de l'anémie ferriprive (AF) ou l'anémie inflammatoire pure est aisé. Il devient plus délicat dans les situations complexes où coexistent les deux composantes car la plupart des marqueurs biologiques sont modifiés par l'inflammation, en effet : (95)

- La diminution de la ferritine est contrée par l'augmentation de sa synthèse comme protéine de l'inflammation ;
- L'augmentation de la transferrine peut être atténuée par son hypercatabolisme ;
- La diminution du fer sérique n'est pas discriminante puisqu'il est abaissé en situation de carence et d'inflammation.

C'est ainsi que l'utilisation d'autres outils diagnostiques trouvent leurs places : (92) (105)

- Le pourcentage de globules rouges hypochromes change lentement avec le développement d'un état ferriprive fonctionnel. Par contre, le contenu en hémoglobine dans les réticulocytes « CHr » varie beaucoup plus rapidement en présence d'un état ferriprive fonctionnel car la durée de vie d'un réticulocyte est nettement plus courte que celle d'un globule rouge. La charge hémoglobinique réticulocytaire (CHr) diminue ainsi significativement en cas d'état ferriprive fonctionnel récent, il permet donc d'apprécier les changements précoces survenant dans l'érythropoïèse grâce au temps de circulation sérique des réticulocytes de 12 jours comparés à 120 jours pour les hématies. Le « CHr » permet également de suivre la réponse à une substitution ferrique (en lien avec la crise réticulocytaire à J5) (105)
- L'index des récepteurs solubles à la transferrine permet de mieux préciser un état ferriprive associé. Si le « sTfR » est < 1 , l'origine est plus probablement inflammatoire ; en revanche, un index > 2 est bien corrélé avec une carence martiale concomitante.

Persiste une zone intermédiaire entre 1 et 2 dans laquelle l'apport des index hématologiques, le « CHr » en combinaison avec l'index « sTfR », permet d'apporter plus d'informations sur une carence martiale fonctionnelle ou vraie. (105)

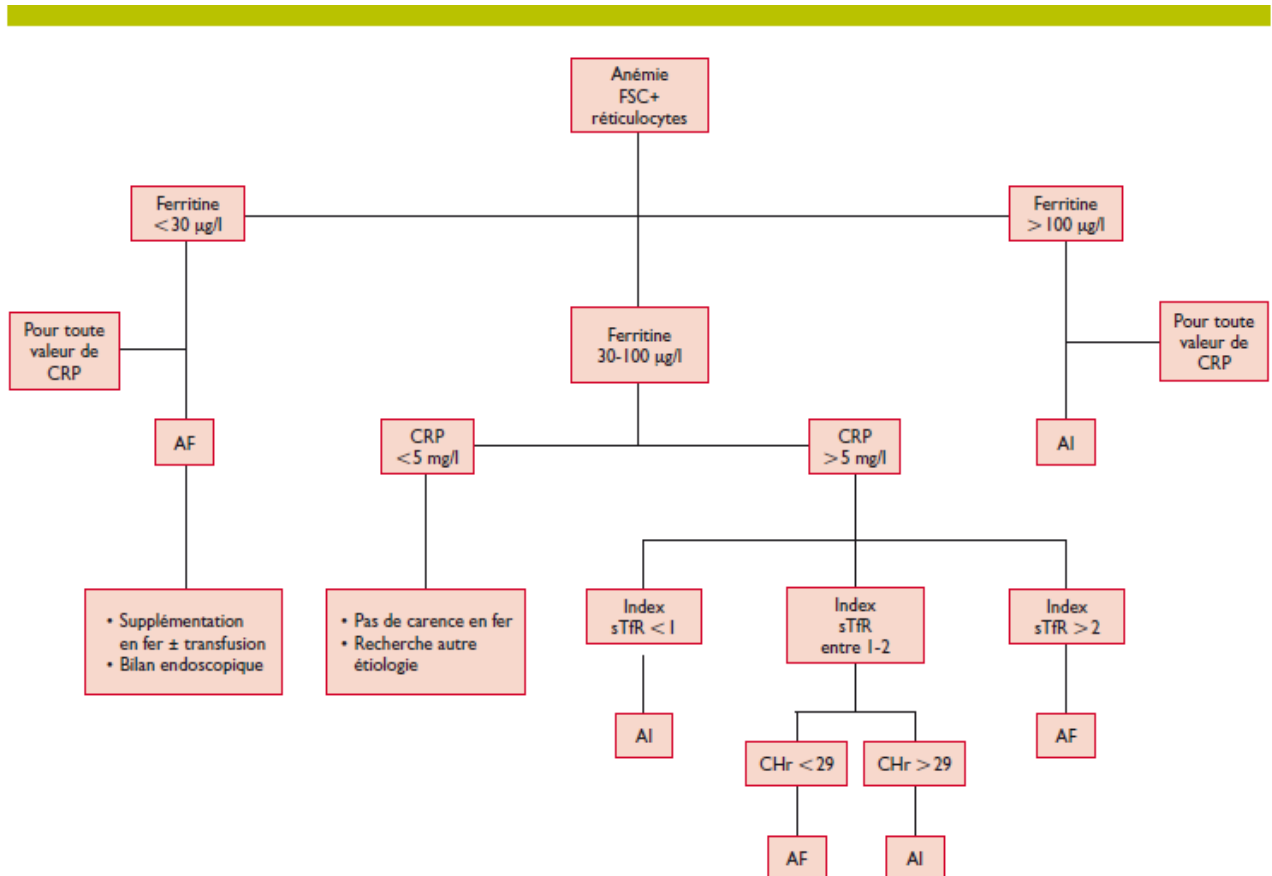


Figure 2. Algorithme décisionnel pour différencier une anémie ferriprive, inflammatoire et mixte

Anémie: F < 120 g/l, H < 140 g/l; FSC: formule sanguine complète; AF: anémie ferriprive; AI: anémie inflammatoire; Index sTfR: Index des récepteurs solubles à la transferrine; CHr: contenu en Hb des réticulocytes, pg.

Figure 5 : Algorithme diagnostique en cas d'une anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte. (105)

2.4.2 Anémie liée à une hémoglobinopathie (Thalassémie)

L'anémie liée à une thalassémie ne résulte pas d'une anomalie du métabolisme du fer, mais peut avoir une présentation hématologique proche de l'anémie ferriprive. (99)

Les thalassémies (α et β) sont des pathologies de l'hémoglobine, autosomiques récessives, fréquentes à l'échelon mondial, notamment autour du bassin méditerranéen (bêta) et en Afrique Noire ou Asie du Sud-Est (alpha).

Le tableau biologique habituel des thalassémies présente une anémie très microcytaire hypochrome, régénérative, accompagnée d'une pseudopolyglobulie. Les marqueurs explorant le métabolisme du fer dans les thalassémies, quant à eux, ne présentent aucune anomalie, et ce, en dehors des situations de surcharge martiale induites par d'éventuelles transfusions ou secondaires à des poussées d'hémolyse (une sidéremie normale ou augmentée avec une ferritine normale ou augmentée) (99)

La confirmation du diagnostic repose alors sur l'électrophorèse de l'hémoglobine en analysant ses différentes fractions.

Par ailleurs, une déplétion martiale peut être associée à une thalassémie, dans ce cas, il est essentiel de corriger la carence en fer avant d'effectuer une électrophorèse de l'hémoglobine, qui peut être normale dans la bêta thalassémie par diminution de l'Hb « A2 ». Le rapport du VGM sur le nombre de globules rouges peut alors être intéressant, devant une microcytose, il est > 14 dans les carences en fer et < 14 dans les thalassémies.

PARTIE PRATIQUE

1 Introduction (objectifs) :

L'hémoglobine glyquée (HbA1C) est le biomarqueur de référence dans le contrôle des niveaux glycémiques et la gestion des risques de complications à long terme chez les patients diabétiques.

En dépit de ses avantages, son taux est affecté par de nombreuses variations physiologiques et pathologiques telles que rencontrées lors d'une insuffisance rénale, d'une hémoglobinose, d'un syndrome thalassémique et d'une anémie ferriprive au cours de laquelle des concentrations faussement élevées ont été observées.

Un intérêt particulier a été ainsi porté à la fructosamine, témoin du niveau glycémique moyen de deux à trois semaines précédant le dosage et indépendante des fluctuations encourues par l'hémoglobine.

Notre présente étude vise à :

- Déterminer l'impact de l'anémie ferriprive sur les valeurs de l'hémoglobine glyquée ;
- Déterminer l'intérêt du dosage de la fructosamine chez les patients anémiques.

MATERIELS ET METHODES

2 Matériels et méthodes

2.1 Type et cadre d'étude :

Il s'agit d'une étude cas-témoins, réalisée prospectivement au niveau du laboratoire central d'analyses médicales, CHU FRANTZ FANON Blida, menée entre Janvier et Avril 2019.

Le dosage de l'hémoglobine glyquée a été effectué au niveau de CHU BAB EL OUED.

2.2 Population d'étude :

Notre étude a inclus sur une série de 100 patients diabétiques de type 2, dont 50 étaient anémiques.

Critères d'exclusion : Ont été exclus tous les sujets présentant :

- Un diabète de type 1 ;
- Une insuffisance rénale ;
- Une hyper-albuminémie ;
- Une hypo-albuminémie ;
- Une anémie inflammatoire.

2.3 Fiche de renseignement :

La fiche de renseignement regroupe les données suivantes :

- Nom et prénom ;
- Renseignements démographiques (sexe, âge) ;
- Poids, Taille ;
- Ancienneté du diabète ;
- Régime alimentaire ;
- Facteurs de risques (tabac) ;
- Traitement actuel.

2.4 Prélèvements sanguins :

Le prélèvement sanguin a été effectué par ponction veineuse au pli du coude après au moins 12 heures de jeûne, sur :

- Tube héparine de lithium : pour les dosages biochimiques ;
- Tube sec : pour la détermination semi-quantitative de la CRP ;
- Tube EDTA : pour le dosage de l'hémoglobine glyquée et la réalisation d'une FNS.

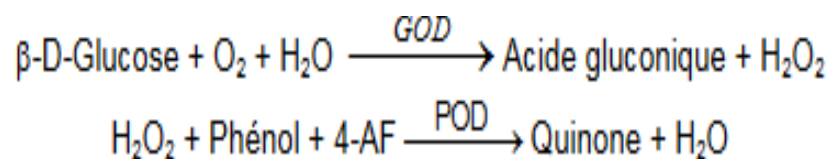
2.5 Matériels :

- Automate de biochimie de marque Selectra ProM,
- Spectrophotomètre,
- Centrifugeuse, La ROTOFIX 32 A d'Hettich
- Des micropipettes.
- Bain marie ;
- Des trousse de réactifs chimiques :
 - Glycémie Spinreact
 - HbA1c Roche Cobas Inetgra
 - Fructosamine Spinreact
 - CRP Spinreact
 - Urée Biosystems
 - Créatinine Spinreact
 - Cholestérol EliTech Group
 - Triglycéride Spinreact
 - Albumine Biomaghreb
 - Fer Biomaghreb.
 - Ferritine EliTech Group
 - Contrôle positif et contrôle négatif.

2.6 Méthodes de dosage :

2.6.1 Dosage de la glycémie à jeun :

Se fait par une méthode enzymatique à la glucose oxydase « GOD –POD » selon le principe de Trinder. La glucose-oxydase (GOD) catalyse l'oxydation de glucose en acide gluconique. Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) produit se détecte avec un accepteur chromogène d'oxygène, phénol, 4–aminophénazone (4-AF), en présence de la peroxydase (POD) :



L'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration de glucose présente dans l'échantillon testé

Absorbation du blanc : $\lambda = 505 \text{ nm}$

Valeurs de référence : 0,6 - 1,1 g/l

2.6.2 Dosage de la fructosamine :

En milieu alcalin, la fructosamine où les protéines sériques glyquées réduisent le bleu de nitrotétrazolium (NBT). L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de fructosamine dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde : 520 (490-550) nm

Valeurs de références : 187 – 287 $\mu\text{mol/l}$.

2.6.3 Dosage de l'hémoglobine glyquée :

Le dosage de l'HbA1c est un dosage immuno-turbidimétrique de type TINIA (Turbidimetric inhibition immunoassay) ; il est effectué sur du sang total hémolysé. (Il nécessite un détergent pour éliminer les interférences dues aux leucocytes)

Lors de l'addition de R1 (tampon/anticorps) à l'échantillon, la glyco-hémoglobine réagit avec les anticorps anti-HbA1c avec formation de complexe antigène-anticorps soluble. Comme la molécule d'HbA1c ne présente qu'un seul site de combinaison avec l'anticorps anti-HbA1c, il ne se forme pas de complexe insoluble.

Lors de l'addition de R3 (tampon/polyhaptène) et déclenchement de la réaction, les polyhaptènes forment avec les anticorps anti-HbA1c en excès des complexes anticorps-polyhaptène insolubles qui sont mesurés par turbidimétrie.

Après hémolyse, l'hémoglobine libérée est transformée en un dérivé qui possède un spectre d'absorption caractéristique. La mesure est effectuée à deux longueurs d'onde au cours de la phase de pré-incubation (échantillon + R1) de la réaction immunologique décrite ci-dessus. L'utilisation séparée d'un réactif Hb n'est donc pas nécessaire.

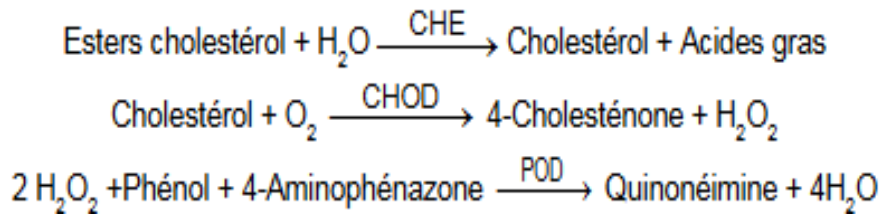
Le résultat final est exprimé en HbA1c en mmol/mol ou en % et est calculé à partir du ratio HbA1c/Hb de la manière suivante :

Protocole 1 (HbA1c en mmol/mol selon l'IFCC) : $\text{HbA1c (mmol/mol)} = (\text{HbA1c/Hb}) * 1000$

Protocole 2 (HbA1c en % selon le DCCT/NGSP) : $\text{HbA1c (\%)} = (\text{HbA1c/Hb}) * 91,5 + 2,15$

2.6.4 Dosage du cholestérol total :

Se fait selon une méthode enzymatique colorimétrique. Le cholestérol présent dans l'échantillon donne lieu à un composé coloré, selon les réactions suivantes :



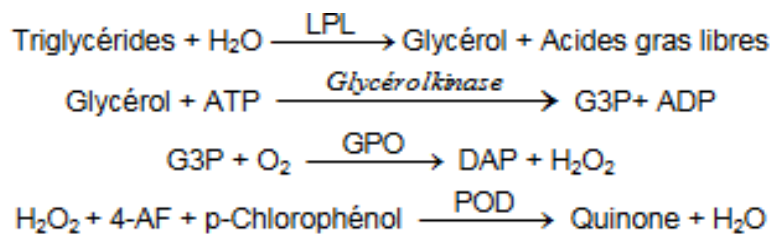
L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol présente dans l'échantillon testé.

Longueur d'ondes : $\lambda = 505 \text{ nm}$.

Valeurs de référence : 1.5-2g/l.

2.6.5 Dosage des triglycérides :

Se fait selon une méthode enzymatique colorimétrique. Les triglycérides incubés avec de la lipoprotéïnlipase (LPL) libèrent du glycérol et des acides gras libres. Le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour produire du glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine-5-di phosphate (ADP). Le G3P est alors transformé en dihydroxiacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par le GPO. Au final, en présence de peroxydase (POD), le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) réagit avec le 4-aminophénazone (4-AF) et le p-chlorophénol, pour donner une couleur rouge, dont l'intensité est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé.



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycérides présents dans l'échantillon testé.

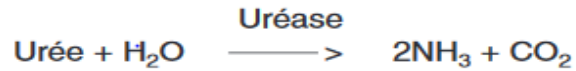
Longueur d'ondes : $\lambda = 505 \text{ nm}$

Valeurs de référence :

- Homme : 0.4-1,6 g/d
- Femme : 0,35-1,35 g/d

2.6.6 Dosage de l'urée :

Se fait selon la méthode de Berthelot modifiée. L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :



Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (dicarboxylindophénol) dont l'intensité de coloration est proportionnelle à la concentration de l'urée.

Longueur d'onde : $\lambda = 590 \text{ nm}$.

Valeur de référence :

- Homme : 0.23 - 0.51g/l
- Femme : 0.13 - 0.37g/l

2.6.7 Dosage de la créatinine :

Se fait selon la méthode de Jaffé, cinétique colorimétrique sans déprotéinisation. La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique, dont la vitesse de formation est proportionnelle à la concentration de la créatinine.

Longueur d'onde : 505 nm

Valeurs usuelles :

- Homme : 7-14 mg/l ;
- Femme : 6-11 mg/l.

2.6.8 Dosage du fer :

À un de pH 4,8 le fer Ferrique (Fe^{3+}) est libéré instantanément de la transferrine. L'acide ascorbique le réduit en fer ferreux (Fe^{2+}). La ferrozine forme avec le fer ferreux, un complexe coloré soluble quantifiable par spectrophotométrie. (La présence de thio-urée permet d'éliminer l'interférence des ions cuivreux)

Longueur d'onde : 562 nm.

Valeurs usuelles :

- Homme : 69-158 $\mu\text{g/dl}$
- Femme : 59-145 $\mu\text{g/dl}$

2.6.9 Dosage de ferritine :

Le Ferritin-turbilatex est un essai quantitatif turbidimétrique destiné à la mesure de la ferritine dans le sérum ou le plasma humain.

Les particules de Latex enrobées de l'anti-ferritine spécifique humaine sont agglutinées lorsqu'elles sont mélangées aux échantillons qui contiennent la ferritine. L'agglutination cause une variation de l'absorbance qui dépend de la teneur de la ferritine dans l'échantillon du patient qui peut être quantifié en comparaison avec un calibre d'une concentration connue de la ferritine.

Longueur d'onde : 540 nm.

Valeurs usuelles :

- Homme : 30 – 220 µg/L.
- Femme : 20 – 110 µg/L.

Chaque laboratoire doit établir sa propre gamme de référence.

2.6.10 Dosage de la CRP :

Se fait selon une technique d'agglutination semi quantitative. Le réactif Latex CRP est constitué d'une suspension de particules de polystyrène sensibilisées avec des anticorps anti-protéine C-réactive humaine. Quand le réactif est mélangé avec le sérum qui contient la protéine, une réaction antigène-anticorps a lieu.

Une réaction positive se traduit par la présence d'agglutination qui indique une concentration en CRP égale ou supérieure à 6 mg/L, des dilutions devront être effectuées par la suite (au ½-¼.....) et permettront de calculer le taux de CRP par la formule suivante :

$$\text{Taux de CRP (mg/l)} = 6 \times \text{nombre de dilutions}$$

Une réaction négative se traduit par l'absence d'agglutination.

2.6.11 Dosage d'albumine :

Se fait par une méthode colorimétrique. L'albumine se combine au vert de bromocrésol, à pH légèrement acide, entraînant un changement de couleur de l'indice, passant du jaune-vert au vert bleuté, et proportionnel à la concentration d'albumine présente dans l'échantillon testé.

Longueur d'onde : $\lambda=630\text{nm}$.

Valeur de référence : 35 – 55 g/l.

Etude statistique :

L'analyse statistique de nos résultats a été effectuée par le logiciel « SPSS » (Statistical Package for the Social Sciences) version 25, les graphes ont été confectionnés par Microsoft Excel 2016. Nous avons déterminé les moyennes(m), les écart-types (s) au risque à 5%,

Afin d'analyser les variables quantitatives, les tests de Student et de Wilcoxon ont été réalisés respectivement, en se basant sur les résultats du test de Normalité.

Pour l'analyse des variables qualitatives le test de Khi deux « χ^2 » et de Fisher exacte ont été effectués lorsque le n était > 5 ou < 5 , respectivement.

L'analyse de la corrélation a été réalisée en utilisant le coefficient de Tau-b de Kendall.

Lors de l'analyse de nos résultats, une valeur de $p < 0,05$ a été retenue comme statistiquement significative.

RESULTATS

3 Résultats :

3.1 Etude descriptive :

Notre étude a été réalisée sur 100 patients diabétiques dont 50 étaient anémiques (cas) et 50 étaient non anémiques (témoins).

Au sein de la population anémique, 18 étaient traités et 32 étaient non traités.

3.1.1 Répartition des patients selon le sexe :

Parmi l'ensemble des sujets ayant fait l'objet de cette l'étude, 70 patients étaient de sexe féminin (70 %) et 30 patients de sexe masculin (30 %), marquant ainsi une nette prédominance féminine avec un sexe ratio de 0,42 (H/F)

Chez les cas, on a retrouvé 41 patients de sexe féminin (82%) ainsi que 9 patients de sexe masculin (18%) avec un sexe ratio de 0,21 (H/F), ce qui veut dire, que pour 21 diabétiques anémiques de sexe masculin il y a 100 diabétiques anémiques de sexe féminin.

Tandis que chez les témoins, 29 patients étaient de sexe féminin (58%) et 21 patients de sexe masculin (42 %) avec un sexe ratio de 0,72 (H/F).

Tableau 8: Pourcentages et fréquences de femmes et d'hommes chez les cas et les témoins.

Sexe	Cas		Témoins	
	n	Pourcentage	n	Pourcentage
Homme	9	18	21	42
Femme	41	82	29	58

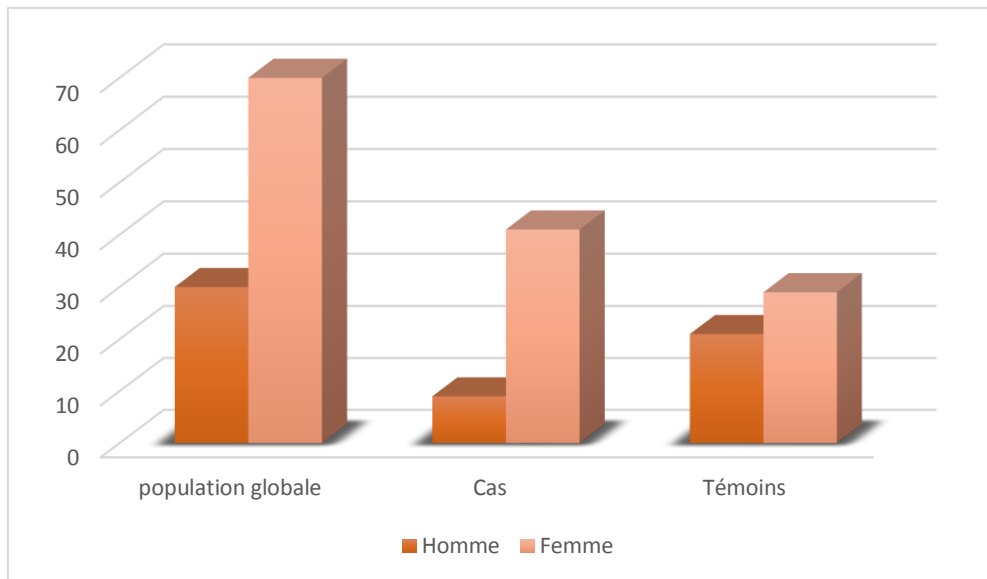


Figure 6 : Distribution de la population d'étude selon le sexe.

3.1.2 Répartition des patients selon l'âge :

L'âge de notre population d'étude s'étale sur un étendu de 34 à 82 ans, avec un moyen 60,88 an, un écart type de 10,73 ans et une différence d'erreur standard de 2,640.

La moyenne d'âge des cas est de 59,56 ans avec un écart type de 11,95 ans et une erreur standard moyenne de 1,69.

La moyenne d'âge des témoins est de 62,20 avec un écart type de 9,29 ans et une erreur standard moyenne de 1,31.

Selon le test de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-wilk, les valeurs d'âge s'ajustent à une loi normale avec un $p > 0,05$.

Tableau 9 : Test de normalité de la distribution de la variable âges.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistiques	Ddl	p.	Statistiques	ddl	p.
Âge	,072	100	,200*	,983	100	,221

Dans notre série d'étude, le test de Student ne montre aucune différence significative des moyennes d'âges chez les cas et les témoins.

Tableau 10 : Moyennes d'âge de la population globale, cas et témoin.

	Age					
	n	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type	P
Cas	50	34	82	59,56	11,954	0,07
Témoins	50	36	79	62,2	9,293	
PG	100	34	82	60,88	10,735	2,64

3.1.3 Répartition des patients selon leur Indice de masse corporel (IMC) :

- La moyenne de l'IMC de notre population d'étude est de 27,81 Kg/m² avec un écart type de 4,01 Kg/m².
- La moyenne de l'IMC chez les cas est de 28,20 Kg/m² avec un écart type de 4,73 Kg/m².
- La moyenne de l'IMC chez les témoins est de 27,42 Kg/m² avec un écart type de 3,12 Kg/m².

L'indice de masse corporelle ne suit pas une loi normale (Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk) avec un $p < 0,05$.

Tableau 11 : Test de normalité de l'indice de masse corporel.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistiques	ddl	p	Statistiques	ddl	p
Indice de masse corporel	0,107	100	0,007	0,929	100	0,000043

a. Correction de signification de Lilliefors , ddl : degré de liberté.

Les tests de Student (t) et de Wilcoxon ont été effectués démontrant l'absence de différence significative entre les cas et les témoins en termes d'IMC avec un $P > 0,05$.

Tableau 12 : Moyennes de l'indice de masse corporel de la population globale, cas et témoins.

	Indice de masse corporel						P Student	P Wilcoxon
	n	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart type			
Cas	50	21,16	44,27	28,2	4,73	0,334	0.77	
Témoins	50	20,76	35,16	27,42	3,128			
PG	100	20,76	44,27	27,81	4,012			

Le tableau ci-dessous montre que 77% des patients sont en surpoids et que 53% d'entre eux sont des diabétiques non anémiques.

Tableau 13 : Tableau croisé équilibre Indice de masse corporel * Malades

		Malades		Total	P Khi deux
		Témoins	Cas		
IMC	Surpoids	41	36	77	0,235
	Normal	9	14	23	
Total		50	50	100	

3.1.4 Répartition des patients selon le respect du régime alimentaire :

L'analyse de nos résultats a révélé que 45% des sujets, ayant fait l'objet de notre étude ne respectent pas leur régime alimentaire.

Tableau 14 : Tableau croisé Régime alimentaire * Malades.

		Malades		Total	P Khi deux
		Témoins	Cas		
Régime	Non	27	18	45	0,7
	Oui	23	32	55	
Total		50	50	100	

D'après le test de Khi deux, le tableau présent ci-dessus ne montre pas une différence significative entre le respect du régime alimentaire chez les cas et les témoins, avec une valeur de $P > 0,05$.

3.1.5 Répartition des patients selon leur consommation de tabac :

Sur la base d'un questionnaire, notre population a été répartie en plusieurs catégories ; ainsi les fumeurs représentaient 4 % de la série d'étude et étaient tous de sexe masculin.

Tableau 15 : Tableau croisé Tabagisme * Malades.

		Malades		Total	P Fisher exact
		Témoins	Cas		
Tabagisme	Oui	2	2	4	0,196
	Passif	7	15	22	
	Non	41	33	74	
Total		50	50	100	

D'après le test de Fisher exact, le tableau présent ci-dessus ne montre aucune différence significative entre la consommation de tabac chez les cas et les témoins, avec une valeur de $P > 0,05$.

3.1.6 Répartition des patients selon l'ancienneté du diabète :

L'ancienneté du diabète varie d'un patient à un autre ; elle s'étale sur une étendue d'un an à 20 ans et plus.

Ces cinq dernières années, 36% des patients sont devenus diabétiques.

Tableau 16 : Répartition des patients en fonction de l'âge du diabète.

		Témoins	%	Cas	%
Âge de la maladie	< 5 ans	20	20%	16	16%
	5-10ans	18	18%	19	19%
	10-15ans	8	8%	7	7%
	15-20 ans	4	4%	6	6%
	> 20 ans	0	0%	2	2%

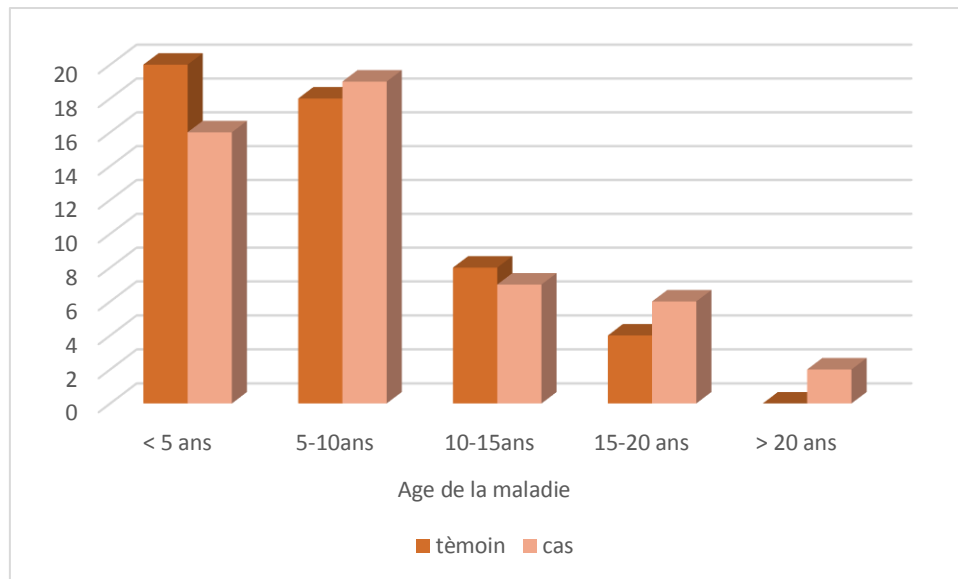


Figure 7 : Histogramme montrant la répartition des patients en fonction de l'âge du diabète.

Les tests de kolmogorov-smirnov et Shapiro-wilk montrent que la distribution des valeurs d'âge du diabète ne s'ajuste pas à une loi normale avec un $p < 0.005$.

Tableau 17 : Test de normalité de la distribution de l'âge du diabète.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistiques	Ddl	p	Statistiques	Ddl	p
Ancienneté du diabète	0,144	100	0,000	0,917	100	0,000

La moyenne d'âge du diabète est de 7,62 ans (écart type de 5.8 ans). Elle est de 8,37 ans chez les cas (écart type de 6.33 ans), et de 6,87 ans chez les témoins (écart type de 5.13 ans). Il n'existe pas une différence statistiquement significative entre les diabétiques anémiques et non anémiques en termes d'âge de la maladie.

Tableau 18 : Moyennes d'âge du diabète de la population globale, cas et témoin.

Malades		N	Moyenne	Ecart type	P Student	P Wilcoxon
Ancienneté du diabète	PG	100	7,62	5,8	0,197	0.24
	Cas	50	8,37	6,337		
	Témoins	50	6,87	5,133		

3.1.7 Répartition des patients anémiques selon l'instauration d'un traitement :

Chez les patients anémiques seulement 36% d'entre eux sont traités.

Tableau 19 : Distribution des patients traités et non traités chez les diabétiques anémiques.

Patients	Fréquence	Pourcentage	Pourcentage cumulé
Traités	18	36,0	36,0
Non traités	32	64,0	100,0
Total	50	100,0	

3.2 Etude analytique :

3.2.1 Etude des paramètres du bilan martial :

Le tableau ci-dessous montre que les paramètres suivants : Hémoglobine, Hématies, TCMH, CCMH, VGM, Fer sérique ainsi que la ferritine ne présentent pas une distribution normale selon les tests de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk avec un $p < 0,05$; et ce, contrairement aux leucocytes.

Tableau 20 : Test de normalité des paramètres du bilan martial.

Paramètres	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistiques	Ddl	P	Statistiques	Ddl	P
Hémoglobine	0,107	100	0,006	0,980	100	0,135
Hématies	0,116	100	0,002	0,813	100	0,000
Leucocytes	0,073	100	,200*	0,976	100	0,064
TCMH	0,218	100	0,000	0,490	100	0,000
CCMH	0,112	100	0,003	0,930	100	0,000
VGM	0,119	100	0,001	0,949	100	0,001
Fer sérique	0,098	100	0,019	0,953	100	0,001
Ferritine	0,174	100	0,000	0,794	100	0,000

a. Correction de signification de Lilliefors

Le test de Student (t) ainsi que celui de Wilcoxon ont démontré une différence significative concernant l'hémoglobine, les hématies, la CCMH, le VGM, le fer sérique et la ferritine entre les cas et les témoins avec un $p < 0,05$.

Tableau 21 : Moyennes des paramètres du bilan martial de la population globale, cas et témoins.

	Patients	n	Moyenne	Ecart type	P Student	P Wilcoxon
Hémoglobine	PG	100	12,23	1,71	0,00076	0.0001
	Cas	50	10,8060	0,81075		
	Témoins	50	13,6620	1,04508		
Hématies	PG	100	4,4300	0,87000	0,00034	0.0001
	Cas	50	3,9980	0,70985		
	Témoins	50	4,8706	0,80514		
TCMH	PG	100	27,7400	6,08000	0,17400	0.0001
	Cas	50	26,9108	7,56024		
	Témoins	50	28,5720	4,02731		
CCMH	PG	100	32,1300	2,71000	0,00054	0.0001
	Cas	50	30,1062	2,29527		
	Témoins	50	34,1668	1,11462		
VGM	PG	100	80,6800	5,52000	0,00069	0.0001
	Cas	50	76,9992	4,59130		
	Témoins	50	84,3790	3,56771		
Fer sérique	PG	100	69,8300	35,89000	0,00043	0.001
	Cas	50	45,6458	21,07753		
	Témoins	50	94,0312	31,06029		
Ferritine	PG	100	65,8400	63,32000	0,00036	0.0001
	Cas	50	27,3448	27,79321		
	Témoins	50	104,3550	65,60898		
Leucocytes	PG	100	7,5594	2,04593	0,0046	-
	Cas	50	7,0508	1,88852		
	Témoins	50	8,0680	2,08869		

3.2.2 Etude des paramètres du bilan glycémique :

- **Glycémie :**

Notre population d'étude a été répartie en deux catégories les normoglycémiques et les hyperglycémiques, ainsi, le test de khi deux a révélé l'existence d'une différence significative entre les cas et les témoins (P= 0.029).

La fréquence de l'hyperglycémie dans notre série est de 70%.

Tableau 22 : Tableau croisé Equilibre glycémique* Malades

		Malades		Total	P khi deux
		Témoins	Cas		
Glycémie	Hyperglycémiant	40	30	70	0,029
	Normoglycémiant	10	20	30	
Total		50	50	100	

La distribution de la glycémie à jeun ne s’ajuste pas à une loi normale selon les tests de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk avec un $p < 0.05$.

Tableau 23 : Test de normalité de distribution de la glycémie à jeun.

	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistiques	Ddl	P	Statistiques	ddl	P
Glycémie	0,100	100	0,015	0,933	100	0,000

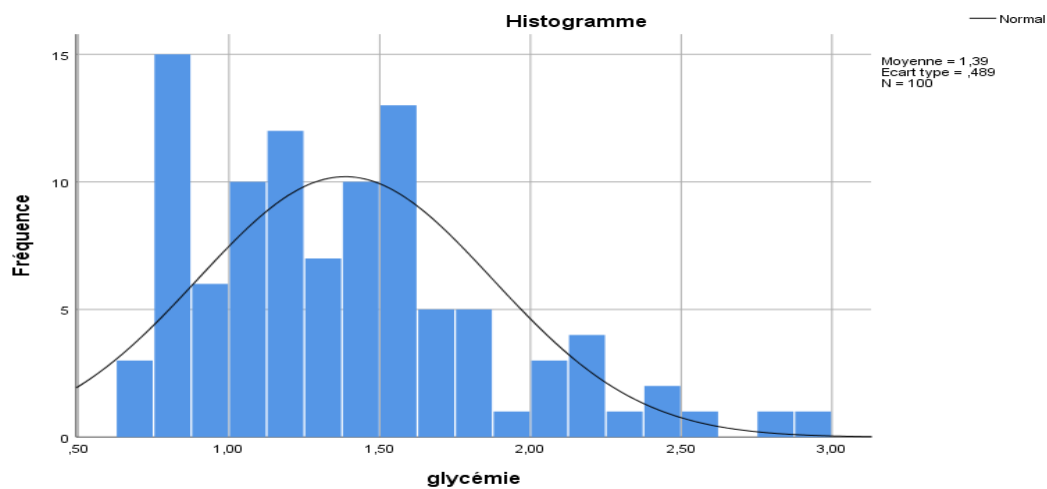


Figure 8 : Histogramme de la distribution de la glycémie à jeun associé à sa courbe gaussienne.

La moyenne de la glycémie à jeun dans notre série d’étude est de 1,38 g/l avec un écart type de 0,48 g/l, celle-ci est de 1,32 g/l chez les cas (écart type de 0,51g/l) et de 1,44 g/l chez les témoins (écart type de 0,45g/l).

Selon les tests de Student et de Wilcoxon, la différence entre ces deux moyennes n’est pas significative avec un p supérieur de 0,05.

Tableau 24 : Moyennes de la glycémie à jeun de la série d'étude, des cas et des témoins.

	Malades	n	Moyenne	Ecart type	P Student	P Wilcoxon
Glycémie	PG	100	1,38	0,48	0,197	0,11
	Cas	50	1,3222	0,51352		
	Témoins	50	1,4486	0,459		

- **Hémoglobine glyquée, fructosamine :**

Selon le test de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk, l'HbA1c et la fructosamine ne suivent pas une loi normale avec un $p < 0,05$.

Tableau 25 : Test de normalité de l'HbA1c et la fructosamine.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistiques	Ddl	P	Statistiques	Ddl	P
HbA1c	0,128	100	0,000381	0,912	100	0,000005
Fructosamine	0,144	100	0,000027	0,891	100	0,000053

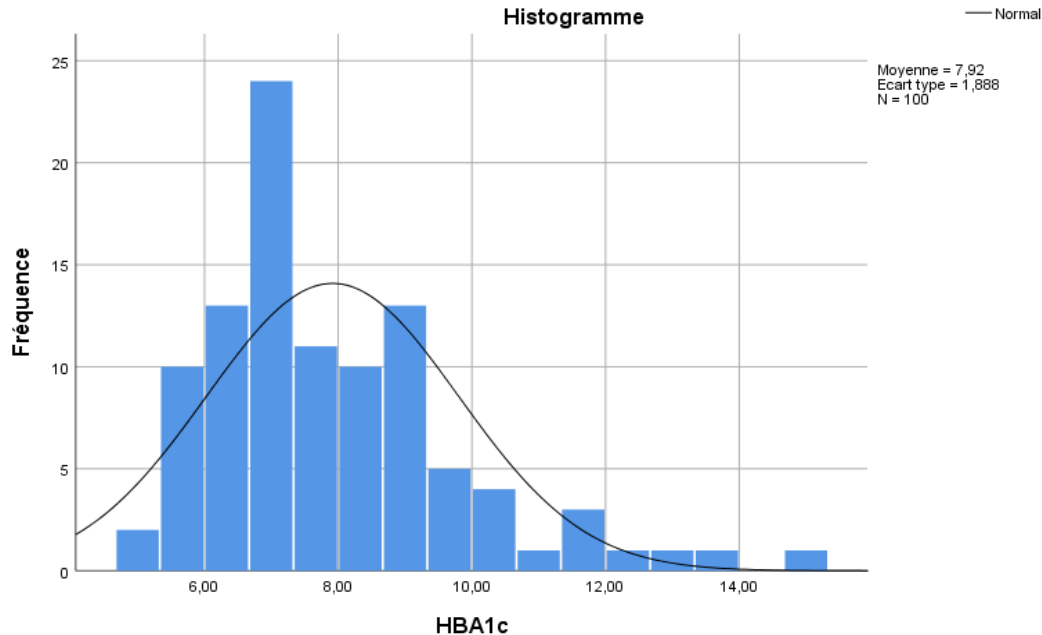


Figure 9 : Histogramme de la distribution de l'HbA1c associé à sa courbe gaussienne.

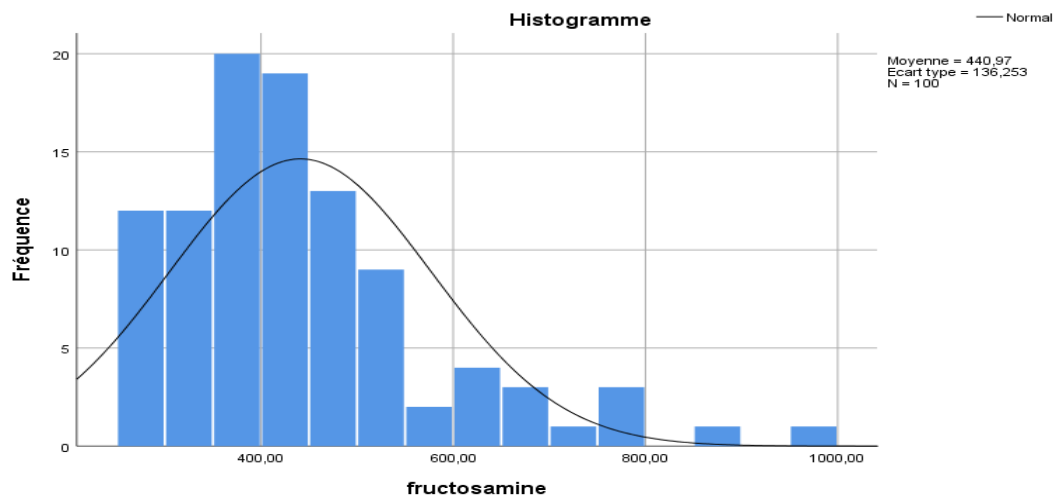


Figure 10 : Histogramme de la distribution de la fructosamine associé à sa courbe gaussienne.

La moyenne de l'hémoglobine glyquée de notre population d'étude est de 7,91% avec un écart type de 1,88% ; chez les cas celle-ci est de 8,05 % (écart type 2,11%) et de 7,77 % chez les témoins (écart type 1,64%).

La moyenne de la fructosamine de notre population d'étude est de 440,96 umol/dl avec un écart type de 136,25 umol/dl ; chez les cas celle-ci est de 432,82 umol/dl (écart type 126,21 umol/dl) et de 449,11 umol/dl chez les témoins (écart type 146,43 umol/dl).

Ainsi, les tests de Student et de Wilcoxon ont démontré l'inexistence de différence significative de ces deux paramètres chez les cas et les témoins avec un $p > 0,05$.

Tableau 26 : Moyennes de l'HbA1c et la fructosamine de la série d'étude, des cas et des témoins.

Paramètres	Patients	n	Moyenne	Ecart type	P Student	P Wilcoxon
HbA1c	PG	100	7,91	1,88	0,457	0,708
	Cas	50	8,0566	2,11303		
	Témoins	50	7,7742	1,64157		
Fructosamine	PG	100	440,96	136,25	0,553	0,813
	Cas	50	432,82	126,2139		
	Témoins	50	449,11	146,43		

3.2.3 Etude des paramètres du bilan lipidique :

• **Cholestérol :**

Le test de khi deux a démontré qu'il existe une différence significative des valeurs de cholestérol chez les cas et les témoins avec un p de 0,008 révélant que 40% des diabétiques non anémiques présentent une hypercholestérolémie (>2 g/l) contrairement aux diabétiques anémiques dont seulement 16% en sont affectés.

Tableau 27 : Tableau croisé Cholestérol*Malades.

		Malades		Total	P khi deux
		Témoins	Cas		
Cholestérol	Hypercholestérolémie	20	8	28	0,008
	Cholestérol normal	30	42	72	
Total		50	50	100	

Selon les tests Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk, la variation de cholestérol s'ajuste à la loi normale avec un $p > 0,05$.

Tableau 28 : Test de normalité de la distribution de cholestérol.

Tests de normalité						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistiques	Ddl	P	Statistiques	Ddl	P
Cholestérol	0,112	100	0,200	0,958	100	0,10

Dans notre série d'étude, le test de Student ne montre aucune différence significative entre les moyennes de cholestérol chez les cas et les témoins.

Tableau 29 : Moyennes des taux de cholestérol chez les cas et les témoins.

	Malades	n	Moyenne	Ecart type	Moyenne erreur standard	P Student
Cholestérol	Témoins	50	1,8572	0,5139	0,07268	0,504
	Cas	50	1,619	0,47693	0,06745	

D'après le test de khi deux, le tableau ci-dessous ne montre aucune différence significative des valeurs d'hémoglobines glyquées et de cholestérols chez les diabétiques de notre série, avec un $p > 0,05$.

Tableau 30 : Tableau croisé Hémoglobine glyquée * Cholestérol.

		Cholestérol		Total	P khi deux
		Hypercholestérolémie	Cholestérol normal		
HbA1c	HbA1c équilibré	14	29	43	0,378
	HbA1c non équilibré	14	43	57	
Total		28	72	100	

• **Triglycéride :**

D'après le test de Khi deux, le tableau présent ci-dessous ne montre aucune différence significative entre la variation des taux de triglycérides chez les cas et les témoins, avec un p de 0,061.

La majorité des sujets (62,24 %) présentent un taux de triglycéride normal.

Tableau 31 : Tableau croisé Triglycéride * Malades.

		Malades		Total	P khi deux
		Témoins	Cas		
Triglycérides	Hypertriglycéridémie	23	14	37	0,061
	Triglycéride normal	26	35	61	
Total		49	49	98	

La moyenne de la triglycéridémie dans la série est de 1,47 g/l (écart type 0,65g/l). Elle est de 1,28 g/l chez les cas (écart type 0,57g/l), et de 1,65 g/l chez les témoins (écart type 0,68 g/l).

Selon les tests Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk, la variation de triglycéride ne s'ajuste pas à la loi normale avec un $p < 0,05$.

Tableau 32: Test de normalité de la distribution de triglycéride.

Tests de normalité						
	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Statistiques	Ddl	P	Statistiques	Ddl	P
TG	0,161	100	0,000	0,917	100	0,000

Les tests de Student et de Wilcoxon ont démontré une différence significative de la variation de la triglycéridémie chez les cas et les témoins.

Tableau 33 : Moyennes des taux de triglycéride de la série d'étude, les cas et les témoins.

Malades		N	Moyenne	Ecart type	P Student	P Wilcoxon
TG	PG	100	1,47	0,65	0,004	0,01
	Cas	50	1,2862	0,57313		
	Témoins	50	1,6578	0,68754		

D'après le test de khi deux, le tableau ci-dessous ne montre aucune différence significative des valeurs d'hémoglobines glyquées et de triglycérides chez les diabétiques de notre série, avec un $p > 0,05$.

Tableau 34: Tableau croisé Hémoglobine glyquée * Triglycérides.

		Triglycérides		Total	P khi deux
		Hypertriglycéridémie	Triglycéride Normal		
HbA1c	HbA1c équilibrée	20	24	44	0,08
	HbA1c non équilibrée	17	39	56	
Total		37	61	100	

3.2.4 Etude des paramètres du bilan rénal :

- **Urémie :**

D'après le test de Khi deux, le tableau présent ci-dessous ne montre aucune différence significative entre la variation des taux de l'urémie chez les cas et les témoins, avec un p de 0,461.

La majorité des sujets (79 %) présentent une urémie normale.

Tableau 35 : Tableau croisé Urémie*Malades.

		Malades		Total	P khi deux
		Témoins	Cas		
Urémie	Hyper urémie	9	12	21	0,461
	Urémie normale	41	38	79	
		50	50	100	

Partie pratique

Dans cette série, la moyenne de l'urémie est de 0,36 g/l (écart type de 0,15g/l). Elle est de 0,39 g/l chez les cas (écart type de 0,17g/l) et de 0,32 g/l chez les témoins (écart type de 0,12g/l).

Selon les tests de Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk, la variation de l'urémie ne s'ajuste pas à la loi normale avec un $p < 0,05$.

Tableau 36 : Test de normalité de la distribution de l'urée.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistiques	ddl	p	Statistiques	ddl	p.
Urée	,448	100	,000	,176	100	,000

Les tests de Student et de Wilcoxon n'ont démontré aucune différence significative dans la variation des taux de l'urémie chez les cas et les témoins avec un $p > 0,05$.

Tableau 37 : Moyennes des taux d'urémie de la série d'étude, cas et témoins.

Malades		N	Moyenne	Ecart type	P Student	P Wilcoxon
Urémie	PG	100	0,3611	0,15790	0,06	0,502
	Cas	50	0,3962	0,17953		
	Témoins	50	0,3260	0,12501		

- **Créatinine :**

La moyenne de la créatinémie de la série est de 9,38 mg/l (écart type de 3,26 mg/l). Celle-ci est de 9,63 mg/l chez les cas (écart type de 3,71 mg/l), et de 9,14 mg/l chez les témoins (écart type de 2,74 mg/l).

Selon les tests Kolmogorov-Smirnov et Shapiro-Wilk, la variation de la créatinémie ne s'ajuste pas à la loi normale avec un $p < 0,05$.

Tableau 38 : Test de normalité de la distribution des taux de créatinine sanguine.

	Kolmogorov-Smirnov			Shapiro-Wilk		
	Statistiques	ddl	p.	Statistiques	ddl	p.
Créatinine	,168	100	,000	,876	100	,000

Les tests de Student (t) et de Wilcoxon n'ont démontré aucune différence statistiquement significative entre les taux de créatinémies chez les cas et les témoins avec $p > 0,05$.

Tableau 39 : Moyennes des taux de créatinine sanguine de la série d'étude, cas et témoins

Malades		N	Moyenne	Ecart type	P Student	P Wilcoxon
Créatinémie	PG	100	9,3896	3,2604	0,44	0,07
	Cas	50	9,6392	3,71467		
	Témoins	50	9,14	2,74799		

Ainsi, le débit de filtration glomérulaire « DFG » a été calculé par la formule « MDRD » (Modification of Diet in Renal Disease), démontrant l'absence d'insuffisance rénale chez les diabétiques anémiques ; et ce, en utilisant un logiciel en ligne via le site :

<http://www.sfndt.org/sn/eservice/calcul/eDFG.htm>

$$DFG (MDRD) = 175 \times (créatininémie [mg/dl]) - 1.154 \times \text{âge} - 0.203 \\ \times 0,742 \text{ (si sexe féminin)} \\ \times 1,210 \text{ (si sujet Afro - américain).}$$

Tableau 40 : Répartition du Débit de filtration glomérulaire chez les cas.

		Fréquence	Pourcentage	Pourcentage cumulé
Valide	>90 ml/mn	33	66	66
	60-90ml/mn	17	34,0	100
	Total	50	100	

3.2.5 Etude des variations de l'albumine :

Ce test a été effectué afin d'exclure une éventuelle hypo ou hyper-albuminémie. En effet une albuminémie normale au sein de notre population a permis d'éliminer la variation des taux de fructosamine.

3.2.6 Etude des variations de la protéine C réactive :

D'après le test de Fisher exact, le tableau présent ci-dessous montre une différence significative entre la variation des taux de la CRP chez les cas et les témoins, avec un p de 0,02.

La quasi-totalité des patients (93 %) présentent une CRP normale ce qui signifie l'absence d'un état inflammatoire.

Tableau 41 : Tableau croisé de la variation de la CRP * malades.

		Malades		Total	P Fisher exact
		Témoins	Cas		
CRP	6,00	43	50	93	0,02
	12,00	6	0	6	
	24,00	1	0	1	
Total		50	50	100	

3.2.7 Etude de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et la fructosamine :

- **Chez les diabétiques anémiques :**

Nous n'avons objectivé aucune corrélation entre l'hémoglobine glyquée et la fructosamine chez les diabétiques anémiques, avec un r de 0.130 et un p de signification de 0,186.

Tableau 42: Tableau de corrélation entre hémoglobine glyquée et la fructosamine chez les cas.

		HbA1c	Fructosamine
HbA1c	Coefficient de Corrélation	1	,130
	p.		,186
	N	50	50
Fructosamine	Coefficient de Corrélation	,130	1
	p.	,186	
	N	50	50

- **Chez les diabétiques non anémiques :**

Il y a une corrélation positive entre les deux variables « hémoglobine glyquée » et « fructosamine » chez les témoins avec un r de 0.479 et un p de signification inférieur à 0.0001.

Tableau 43 : Tableau de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et la fructosamine chez les témoins.

		HbA1c	Fructosamine
HbA1c	Coefficient de Corrélation	1	,479**
	p.		0,0001
	N	50	50
Fructosamine	Coefficient de Corrélation	,479**	1
	p.	0,0001	
	N	50	50

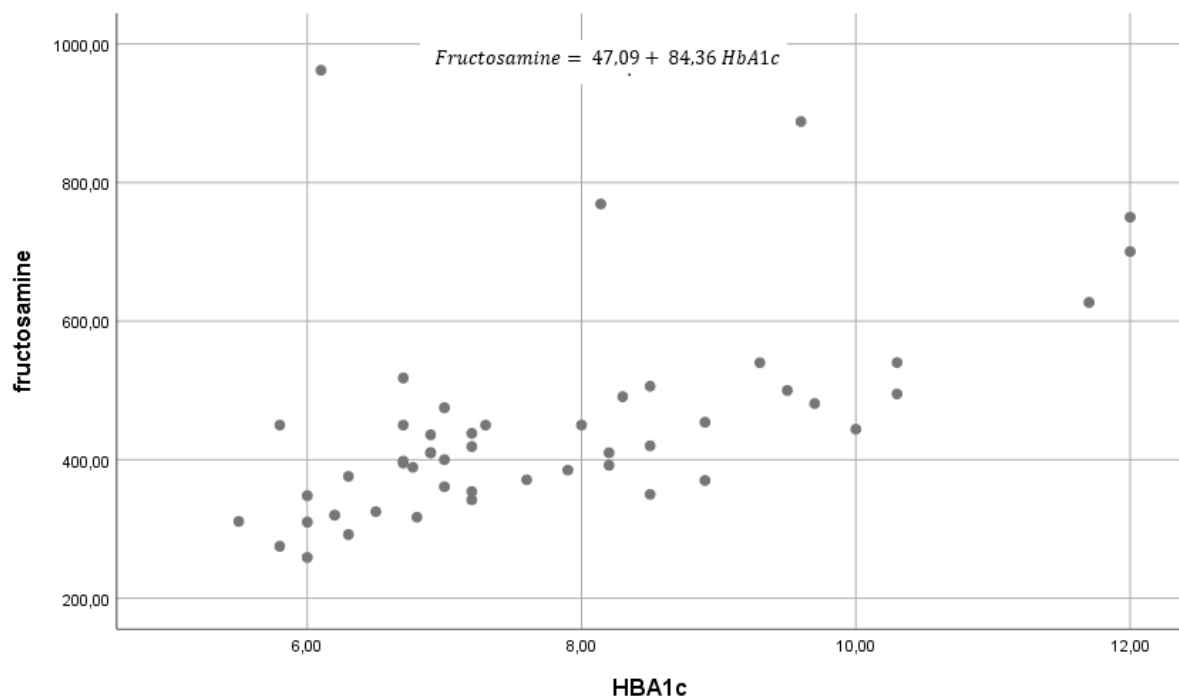


Figure 11 : Courbe de corrélation Hémoglobine glyquée, Fructosamine.

3.2.8 Etude de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et l'hémoglobine :

- **Chez les diabétiques anémiques :**

Il n'y a pas de corrélation entre les deux variables « hémoglobine » « hémoglobine glyquée » chez les diabétiques anémiques, avec un r de 0,031 et un p de signification de 0.756.

Tableau 44 : Tableau de corrélation entre hémoglobine glyquée et l'hémoglobine chez les cas.

		HbA1c	Hémoglobine
HbA1c	Coefficient de corrélation	1	0,031
	P.		0,756
	N	50	50
Hémoglobine	Coefficient de corrélation	0,031	1
	P.	0,756	
	N	50	50

- **Chez les diabétiques non anémiques :**

Il n'y a pas de corrélation entre les deux variables « hémoglobine glyquée » et « hémoglobine » chez les témoins avec un r de 0,082 et un p de signification de 0.411.

Tableau 45 : Tableau de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et l'hémoglobine chez les témoins.

		HbA1c	Hémoglobine
HbA1c	Coefficient de corrélation	1	0,082
	P.		0,411
	N	50	50
Hémoglobine	Coefficient de corrélation	0,082	1
	P.	0,411	
	N	50	50

3.2.9 Etude de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et ferritine :

- **Chez les diabétiques anémiques :**

Aucune corrélation entre l'hémoglobine glyquée et la ferritine n'a été constatée chez les diabétiques anémiques, avec un r de -0,077 et un p de signification de 0.431.

Tableau 46 : Tableau de corrélation entre hémoglobine glyquée et la ferritine chez les cas.

		HbA1c	Ferritine
HbA1c	Coefficient de corrélation (r)	1	-,077
	P.		,431
	N	50	50
Ferritine	Coefficient de corrélation (r)	-,077	1
	P.	,431	
	N	50	50

- **Chez les diabétiques non anémiques :**

Chez les témoins, il n'existe aucune corrélation entre l'hémoglobine glyquée et la ferritine sérique, avec un r égale à 0,161 et un p de signification de 0.102.

Tableau 47 : Tableau de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et la ferritine sérique chez les témoins.

		HbA1c	Ferritine
HbA1c	Coefficient de corrélation	1	0,161
	P.		0,102
	N	50	50
Ferritine	Coefficient de corrélation	0,161	1
	P.	0,102	
	N	50	50

3.2.10 Etude de la relation entre l'hémoglobine glyquée et l'ancienneté du diabète :

Chez les anémiques, nous n'avons retrouvé aucune corrélation entre l'hémoglobine glyquée et l'ancienneté de diabète, avec un r de 0,147 et un p de signification égale à 0.146.

Tableau 48 : Tableau de corrélation entre l'hémoglobine glyquée et l'ancienneté de diabétique chez les cas.

		Ancienneté du diabète	HbA1c
Ancienneté du diabète	Coefficient de corrélation	1	,147
	p		,146
	N	50	50
HbA1c	Coefficient de corrélation	,147	1
	p	,146	
	N	50	50

DISCUSSION

4 Discussion :

Dans notre étude, 50 diabétiques anémiques ont été recensés, 18 d'entre eux étaient traités pour anémie et 32 non traités ; un questionnaire a ainsi permis de les comparer à une série équivalente de diabétiques non anémiques, en se basant sur leurs caractéristiques démographiques, cliniques et biologiques.

L'analyse des données hématologiques et biochimiques a été effectuée, démontrant que les valeurs d'hémoglobine, de CCMH, du VGM, du fer sérique et de ferritine étaient positivement différentes entre les cas et les témoins ; le dosage de la protéine C réactive a décliné la présence d'une éventuelle anémie inflammatoire chez les cas.

L'âge moyen de nos patients était d'environ 61 ans, avec une nette prédominance féminine notamment chez les anémiques.

De plus, il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les cas et les témoins, en ce qui concerne : la consommation du tabac, le respect du régime alimentaire, l'indice de masse corporel (IMC) et l'ancienneté du diabète.

Par ailleurs, les taux de cholestérol ne présentaient aucune différence significative entre les deux groupes.

45% de la population a admis ne pas suivre son régime alimentaire, ce qui a été à l'origine d'un surpoids chez 41% des témoins, expliquant ainsi l'hypercholestérolémie rencontrée au sein de cette catégorie.

Le bilan rénal a décelé une différence négligeable d'urémie et de créatinémie chez les cas et les témoins ; De plus, le débit de la filtration glomérulaire calculé chez les diabétiques anémiques a exclu l'influence de l'insuffisance rénale sur la fluctuation des taux d'hémoglobines glyquées.

En effet, l'analyse des paramètres ci-dessus à confirmer que ces deux populations ne différaient que par la présence d'une anémie ferriprive.

Les résultats du test « t » de Student n'ont démontré aucune différence entre les moyennes glycémiques des cas et des témoins.

La différence des valeurs d'hémoglobines glyquées, quant à elles, étaient certes statistiquement non significative, toutefois, celles-ci étaient plus élevées chez les anémiques que chez les témoins renforçant de ce fait, l'hypothèse rapportée par notre étude.

Nos résultats s'accordent ainsi à ceux des études de « Hong et all » (8) , réalisée entre 2011-2012, sur des patients normo glycémiques et prédiabétiques, et de « Tarim et all » (5), réalisée en 2002 sur des diabétiques de type « 1 », lesquels ont révélé que la présence de l'anémie ferriprive augmentait lentement les taux d'hémoglobines glyquées indépendamment du niveau de glycémie à jeun.

L'ancienneté du diabète étant un facteur de confusion, l'analyse de sa corrélation avec le taux d'hémoglobine glyquée n'a montré aucune association significative, éliminant de ce fait son impact sur la hausse de celui-ci.

L'étude de corrélation réalisée entre l'hémoglobine et l'hémoglobine glyquée chez les patients anémiques n'a prouvé aucune association entre ces deux paramètres, et ce, en rapport avec l'existence d'un groupe de patient traité pour anémie (6,67% traités à 8,83% non traités).

Des résultats similaires ont été rapportés en 2004, par « Coban et all » (106) , sur des patients non diabétiques montrant que le taux moyen d'HbA1c chez les anémiques non traités était supérieur à celui des anémiques traités.

De plus, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les taux d'hémoglobines glyquées et de ferritines sériques chez les diabétiques anémiques, telle que rapportée par les études de « Sharifi et Sazandeh » (6) et « Alap et all » (6). Bien que le mécanisme exact reste mal élucidé, celui-ci peut être expliqué par une augmentation des taux d'HbA1c et une baisse de ferritine au cours de l'anémie ferriprive.

La fructosamine n'a pas été affectée par le taux d'albumine, étant donné l'inexistence d'une hyper ou d'une hypo-albuminémie au sein de notre population ; le test de Student a démontré, par ailleurs, l'absence de différence significative des valeurs de la fructosamine chez les cas et les témoins.

Chez les anémiques, nous n'avons objectivé aucune corrélation entre ce paramètre et les taux d'hémoglobines glyquées ; néanmoins, une association positive a été retrouvée chez les témoins ; tel que rapporté par « Maun-jan-Lin et all » (107), nos résultats confirment que, les valeurs de fructosamine évoluent parallèlement à celles de l'hémoglobine glyquée, mais ne sont pas sujettes aux variations encourues par cette dernière.

Limites : plusieurs limites ont été rencontrées au cours de la réalisation de notre travail, notamment en termes de taille de l'échantillon, de durée d'étude et de notre incapacité à réeffectuer un deuxième dosage de la fructosamine.

CONCLUSION

Conclusion

Le diabète sucré représente un enjeu majeur de santé publique en perpétuel essor, dont le diagnostic et la prise en charge doivent être assurés par des méthodes rigoureuses.

Ainsi, l'hémoglobine glyquée constitue le paramètre clé pour la surveillance de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques ; néanmoins, la présence de certaines pathologies associées, telles que les anomalies du métabolisme de l'hémoglobine ou des globules rouges, peut fausser l'interprétation des résultats en pratique clinique, comme il a été rapporté au cours de notre étude.

En conclusion, une carence martiale devra être envisagée avant de modifier le schéma thérapeutique de ces patients ; la fructosamine constituerait donc un outil biologique alternatif utile, dont les applications cliniques méritent d'être réévaluées.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

1. Biominis, « Précis de Biopathologie Analyses médicales spécialisées », 2012.
2. Abdellatif Keddad « Epidémiologie du diabète dans le monde et en Algérie », 2août , 2017.
3. Algérie : le taux de prévalence du diabète est de 14% . Santé new dz . 2018.
4. Pr Sigismond Lasocki «metabolisme du fer et ses importances diagnostiques et thérapeutiques» ,19 Avril 2016.
5. Tarim et all «Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabete », 1996.
6. Alap et all «Influence of iron deficiency anemia on HbA1c in Diabetic Individuals with Controlled Plasma Glucose Levels », 2013.
7. Solomon et all, « Effect of iron deficiency anemia on HbA1c in diabetic patients at Tikur Anbessa specialized teaching hospital, Addis Ababa, Ethiopia », 2016.
8. Hong et all,« Association Between the Presence of Iron Deficiency Anemia and Hemoglobin A1c in Korean Adults », 2011-2012.
9. S. Rodriguez et all, « corrected fructosamine improves both correlation with HBA1C and dignostic performance »,2016.
10. Organisation Mondiale De Santé OMS [Citation : 02 février 2019.]
<https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs138/fr/> .
11. L. Monnier, C. Colette, « Définitions et classifications des états diabétiques », 2014.
12. Grimaldi, A. « Diabétologie » Questions d'internat faculté de médecine pierre et marie curie, 1999 - 2000.
13. The International Diabetes Federation (IDF), « le diabète concerne chaque famille », 2018.
14. P.Boittiaux,« L'essor du diabète dans le monde » journée mondiale du diabète,14 nov, 2016.
15. Santé news DZ. [Citation : 01 février 2019.]
<http://www.santenews-dz.com/algerie-le-taux-de-prevalence-du-diabete-est-de-14/> .
16. Azzegag, Samira,« Diabète : hausse inquiétante du taux de prévalence en Algérie ». 2018.
17. « Diabète de type 1 : épidémiologie - physiopathologie - diagnostic- dépistage ».
18. « Diabète de type 1 » , diabète et endocrinologie Méga Guide Stages IFSI. 2015.
19. Philips, J-C, « le diabete de type 1 : de la prédisposition génétique à un contexte environnemental hypothétique »,Revu Med Liège, 2012.
20. Spina, G. A. « Diabète sucré : Diagnostic, classification et pathogenèse » ,Forum Med Suisse, No 20, 16 mai 2001.

Références Bibliographiques

21. Boitard, Christian. « diabète de type 2 un trouble du métabolisme principalement lié au mode de vie ». [INSERM,] 2014.
22. Pillon, François. « Diabète de type 2 : l'essentiel sur la pathologie » Suivi du diabétique de type 2 à l'officine. 2014.
23. « Diabète de type 2 » Diabète Méga Guide Stages IFSI. 2015.
24. Duparc, Thibaut, « Communication inter-organes dans le contrôle du métabolisme glucidique », 13 Avril 2012.
25. Guillausseau, P.-J, « Physiopathologie du diabète de type 2 » . la revue de médecine interne, 20 juin 2003.
26. Dalle, Stéphane, « Effets du glucose sur la cellule bêta pancréatique mature » . Correspondances en Métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition- Vol. XIII - n° 1 - 9, janvier-février 2009.
27. « Le diabète gestationnel » . Médecine des maladies Métabolique sVol. 5, Février 2011 .
28. Boullu-Sanchis, S. « Les diabètes monogéniques : caractéristiques cliniques et génétiques du diabète de type MODY et du diabète mitochondrial », n° 6 métabolismes Hormones Diabètes et Nutrition (VII). novembre-décembre 2003.
29. Médecine sorbonne chapitre 22 « Epidémiologie, clinique et traitement des diabètes ». [Citation : 02 février 2019.] <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.1.2.html> .
30. Ardigo, J. Philippe,. « Hypoglycémie et diabète » ,Revue Médicale Suisse, 4 juin 2008 .
31. J.-C. Orban, C. Ichai, « Complications métaboliques aiguës du diabète » Réanimation, 2008.
32. Sigrist, Sarah. « Urgences hyperglycémiques chez l'adulte » . SWISS MEDICAL FORUM – FORUM MÉDICAL SUISSE, 2015 .
33. Sylvie Tenoutasse, Thierry Mouraux, Harry Dorchy. « Diabetic ketoacidosis : diagnosis, management, prevention », Rev Med Brux, 2010.
34. A. Lucas-amichi, m. andronikof,. « coma hyperosmolaire ». les urgences endocriniennes. 2015 .
35. Andronikof, M. « Coma hyperosmolaire ou syndrome d'hyperosmolarité hyperglycémique, urgences », 2008.
36. Nawfel Ben-Hamouda, Laurence Haesler, Lucas Liaudet. « Hyperlactatémie et acidose lactique chez le patient critique », Revue Médicale Suisse, décembre 2013.
37. Montini, Florent, « Acidose lactique à la metformine ». la Presse Médicale, tome 41, n810 , octobre 2012.
38. Centre hospitalier de Bligny, « Les complications chroniques du diabète » 2012.
39. Colloque des Enseignants d'Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (CEEDMM), « Complications dégénératives et métaboliques du diabète », 2010-2011.

Références Bibliographiques

40. Ducrey, N. « Les complications ophtalmologiques du diabète à l'exclusion de la rétinopathie diabétique », Journal Français d'Ophtalmologie .
41. Colloque des Ophtalmologistes Universitaires de France (COUF), « Rétinopathie diabétique (RD) », 2013.
42. Gariani, K. « Néphropathie diabétique », Revue Médicale Suisse, 29 février 2012.
43. Joly, Dominique, « les néphropathies des diabètes de type 1 et 2 : physiopathologie et perspectives thérapeutiques émergentes », 2012 .
44. Gillery, P, « Stress oxydant et glycation des protéines au cours du diabète sucré », Vol 64, n0 4 Annales de Biologie Clinique, Juillet-Août 2006.
45. Association Suisse du Diabète SDG. « Néphropathie diabétique, Le diabète peut endommager vos reins ». 2012.
46. Raccach, D, « Physiopathologie des neuropathies diabétiques. Exploration fonctionnelle des atteintes périphériques » Diabètes et Métabolismes N° 3 Vol 24 ,juin 1998 .
47. [Citation : 22 février 2019.]
<https://www.diabete-abd.be/le-diabete-cest-quoi/complications.aspx>.
48. D.Sacks. « Définition, classification et diagnostic du diabète, du prédiabète et du syndrome métabolique » ,Canadian Journal of Diabetes, 2013.
49. Pr. M.belhadjannée, « bonnes pratiques en diabétologie à l'usage des praticiens », guide comité d'experts en diabétologie, 2015.
50. Hopital Universitaire de genève HUG Service de médecine de premier recours «Diabète de type 2 »
51. [Citation 22 février 2019]
<https://www.e-sante.fr/hgpo-hyperglycemie-provoquee-par-voie-orale/guide/375>.
52. Scheen, J. « L'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) revisitée » . Tolérance au glucose, diabète gestationnel et hypoglycémie réactive Médecine des maladies Métaboliques . octobre 2010 , Vol. 4, pp. 569-574, N° 5.
53. M.Genest. M. Genest « Cœur et diabète de type 2 Recommandations récentes française recommandations récentes française européenne sur le diagnostic, le pronostic et le traitement des troubles du métabolisme glucidique » . Service de Cardiologie, Centre Hospitalier. PROVINS.
54. [Citation : 23 février 2019.]
<https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/surveillancefondamentaux/surveillancefondamentaux>
55. Boye, Florence, « Stress oxydant et pathologie diabétique : impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses ». HAL.
56. [Citation : 18 février 2019.]
<https://www.institut-numerique.org/3-diabete-et-stress-oxydant-526fce18a61ac> .

Références Bibliographiques

57. M. Procopiou, « Hémoglobine glyquée : mise au point et nouveautés », Rev Med Suisse 2006. Vol. 2 .
58. [Citation : 23 février 2019.]
http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S11.
59. bigot, Edith. « Méthode de dosage de HbA1c et surveillance du patient du diabétique » ,congres maghrébin d'endocrinologie , Novembre 2012.
60. Salek.khayya, « l'HbA1c et le diabète type 2 » thèse ,2015.
61. Boucetta, H. Qiraouani,« Dosage de l'Hémoglobine glyquée (HbA1c) »,17Juin 2015.
62. Mouterau, S. « Intérêt du dosage de HbA1c ». Toulouse , 2012.
- 63.[Citation : 05 janvier 2019.]
<https://lyc-cuvier.ac-besancon.fr/wordpress/drepanocytosetpe/depistage-de-la-maladie/?ticket=>.
64. Amine, Mr Habi Mohammed. « Dosage de l'hémoglobine glyquée dans une population de Tlemcen : Étude transversale». Tlemcen .
65. Michel Fet et all, « L'hémoglobine glyquée : un marqueur diagnostique du diabète revisité » Publication de l'Institut Central des Hôpitaux à l'intention du corps médical, Janvier 2017, Vol. 19, 01.
66. Deom, Mathias Maitrejean et André. « Glucose et hémoglobine glyquée (HbA1c) : mesure et référence ». centre suisse ce contrôle de qualité. Septembre 2008 .
67. Standardisation des dosages de l'HbA1c et de l'HbA2 : quelles voies d'évolution ? SPECTRA BIOLOGIE, Novembre 2007, 162.
68. Wojtuszczyzn, A. « Les pièges de l'HbA1c ». Revues générales Département d'Endocrinologie, Diabète et Nutrition, Institut de Recherche en Biothérapie, Laboratoire de Thérapie Cellulaire du Diabète, CHRU. MONTPELLIER.
69. Fonrede, Michèle. « Un résultat d'hémoglobine A1c est-il toujours interprétable ? » . COLLOQUE DU SNBH. 2005.
70. E.Sepulchre, « à propos de l'hémoglobine glyquée : les limites de son interprétation », Revu Med Liège ,2014.
71. Gillery et all, « Dosage de l'hémoglobine A1C et hémoglobinopathies : problèmes posés et conduite à tenir » Annales de Biologie Clinique.Revues générales, Juillet - Août 2000, Vol. 58, 4.
72. [Citation : 11 février 2019.]
<https://www.labcerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0255F.pdf> .
73. Gillery, Philippe. Médecine des maladies Métaboliques . « Quelles perspectives pour le dosage des fructosamines en 2014 ? ». Juin 2014, Vol. 08, 03.

- 74.** [Citation : 22 février 2019.]
http://www.sentinelles971.com/equivalencehba1cfructosamine/?fbclid=IwAR3OWgAKeIr6lSnSXa_cELnD_kptaLJRnZagPvYvh6mm_WHu9-4qqMuP0w .
- 75.** Lab Test online [Citation : 23 février 2019.]
<http://www.labtestsonline.fr/tests/Fructosamine.html?tab=3>.
- 76.** [Citation : 01 mars 2019.]
<https://www.labcerba.com/files/live/sites/Cerba/files/documents/FR/0255F..>
- 77.** [Citation : 01 mars 2019.]
<http://www.sfendocrino.org/article/394/item-233-c-ndash-complications-degeneratives-et-metaboliques-du-diabete> .
- 78.** [Citation : 01 mars 2019.]
<http://www.sfendocrino.org/article/394/item-233-c-ndash-complications-degeneratives-et-metaboliques-du-diabete> .
- 79.** « Anémie » - Service de médecine de premier recours – DM CPRU – Hôpital Universitaire de Genève HUG - 2017.
- 80.** « Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l’anémie et d’en évaluer la sévérité ». OMS [Citation : 15 janvier 2019.]
https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_fr.pdf?fbclid=IwAR1TLIOG7d15pQGV0gGTo16D46Ky6UQbeAPQcF9B1L0IvOouoTAHr9aawe.
- 81.** Dr.T.wuillemin,« anémie », service de médecine de premier recours Hôpital universitaire de Genève HUG,2016 .
- 82.** Dogoni, L, « Etude épidémiologique et thérapeutique de l’anémie », 2014/2013.
- 83.** [Citation : 17 janvier 2019.]
http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_297/site/html/4.html .
- 84.** Quessar, A. Faculté de Médecine et de Pharmacie Casablanca « cours de 3ème Année »,2014.
- 85.** Asma, Ayed « classifications des anémies » thèse,Tunis, 2015.
- 86.** argumenter les principales hypothèses diagnostiques et justifier les examens Complémentaires pertinents, argumenter l'attitude thérapeutique dans les anémies carencielles et planifier leur suivi, . « Anémie chez l'adulte et l'enfant ». 209.
- 87.** SOTTO, Professeur Jean-Jacques. « Anémies macrocytaires et mégalo-blastiques » . Faculté de Médecine de Grenoble, Juillet 2005.
- 88.** HEMATOCELL. [Citation : 23 janvier 2019.]
<http://www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/globules-rouges-et-leur-pathologie/29-anemies-macrocytaires>.
- 89.** [Citation : 23 janvier 2019.]
<https://www.sante-sur-le-net.com/maladies/metabolisme/carence-en-fer/> .

Références Bibliographiques

- 90.** Item 222 : « Anémie par carence martiale » Université Médicale Virtuelle Francophone, 2010.
- 91.** « Anémie », Université Médicale Virtuelle Francophone 2008-2009.
- 92.** Santé chez nous, « Anémie ferriprive » [Citation : 24 janvier 2019.] <https://santecheznous.com/condition/getcondition/anemie-ferriprive>.
- 93.** A.Bouhmou, « Aspects épidémiologiques et étiologiques des anémies »,2015 .
- 94.** N.Temmam, H.Taieb Ben Abbas, « des examens biologiques dans le diagnostic des anémies en milieu hospitalier à l'EPH Ain Defla » Thèse de mémoire, 2017.
- 95.** Haute Autorité de Santé, Service évaluation des actes professionnels. mars 2011.
- 96.** Nouvelles médecine/sciences . « Régulation par le fer de la biosynthèse de la ferritine et du récepteur de la transferrine », 1988 .
- 97.** Pr Hervé Puy, « : Métabolisme du fer » . Cours n°3.
- 98.** [Citation : 27 janvier 2019.] https://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin_fr.pdf .
- 99.** HAS. bon usage des technologies de santé, « Diagnostic biologique d'une carence en fer : en première intention, doser la ferritine seule »,Juillet 2011 .
- 100.** [Citation : 30 janvier 2019.] <http://clinchem.aaccjnls.org/content/49/1/175.long> .
- 101.** [Citation : 28 janvier 2019.] <http://www.labtestsonline.fr/tests/Transferrin.html?mode=print>.
- 102.** « Revue Néphrologie », 2003, Vol. 24, 7.
- 103.** [Citation : 30 janvier 2019.] <https://www.revmed.ch/RMS/2013/RMS-373/Marqueurs-diagnostiques-de-la-carence-en-fer-lequel-choisir>.
- 104.** [Citation : 30 janvier 2019.] <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-313/Anemie-ferriprive-inflammatoire-ou-mixte-comment-orienter-le-diagnostic#rb15-17> .
- 105.** Celi, K. Samii, A. Perrier, J.-L. Reny, « Anémie ferriprive, in Revue Médicale Suisse. inflammatoire ou mixte : comment orienter le diagnostic ? ». 19 octobre 2011.
- 106.** Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Acta Haematol, «Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients, 2004.
- 107.** Maun-jan-Lin et all, « Technical performance evaluation of BM/Hitachi 747-200 serum fructosamine assay»,1996.

ANNEXES

ANNEXE 1

1.1 Fiche de renseignements de patient :

Code :

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : Masculin : Féminin :

Poids :

Taille :

IMC :

Ancienneté du diabète :

Tabagisme : Oui : Non :

Régime alimentaire : Oui Non

Traitement actuel :

Résultats

		Taux	Norme
FNS	Réticulocytes %		
	Hémoglobine		
	Hématies		
	Leucocytes		
	TCMH		
	CCMH		
	VGM		
Bilan Martial	Fer sérique		
	Ferritine		
	Transferrine		
	CRP		
Bilan Glycémique	Glycémie		
	HbA1c		
	Fructosamine		
Bilan Lipidique	Cholestérol		
	TG		
	Urée		
	Créatinine		

1.2 Matériels du Laboratoire :



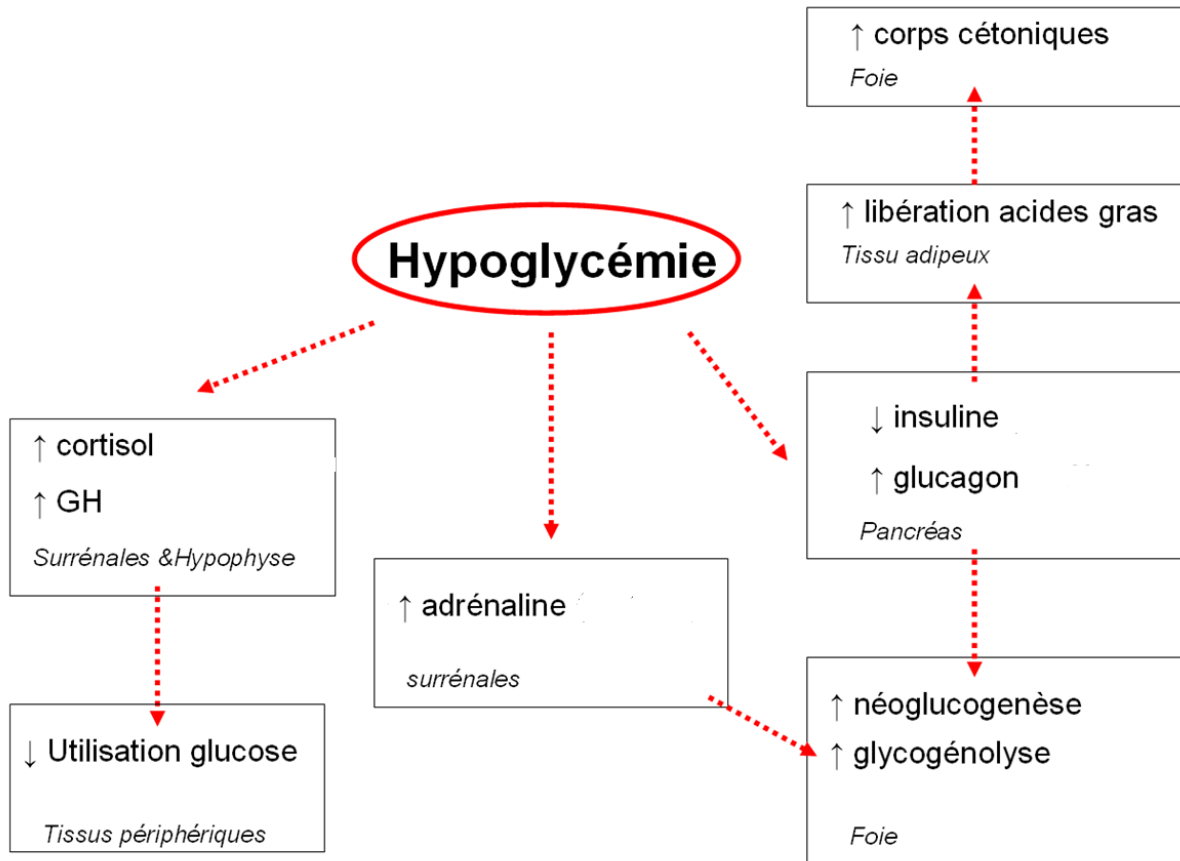
1.2.1 Automate Selectra Pro M

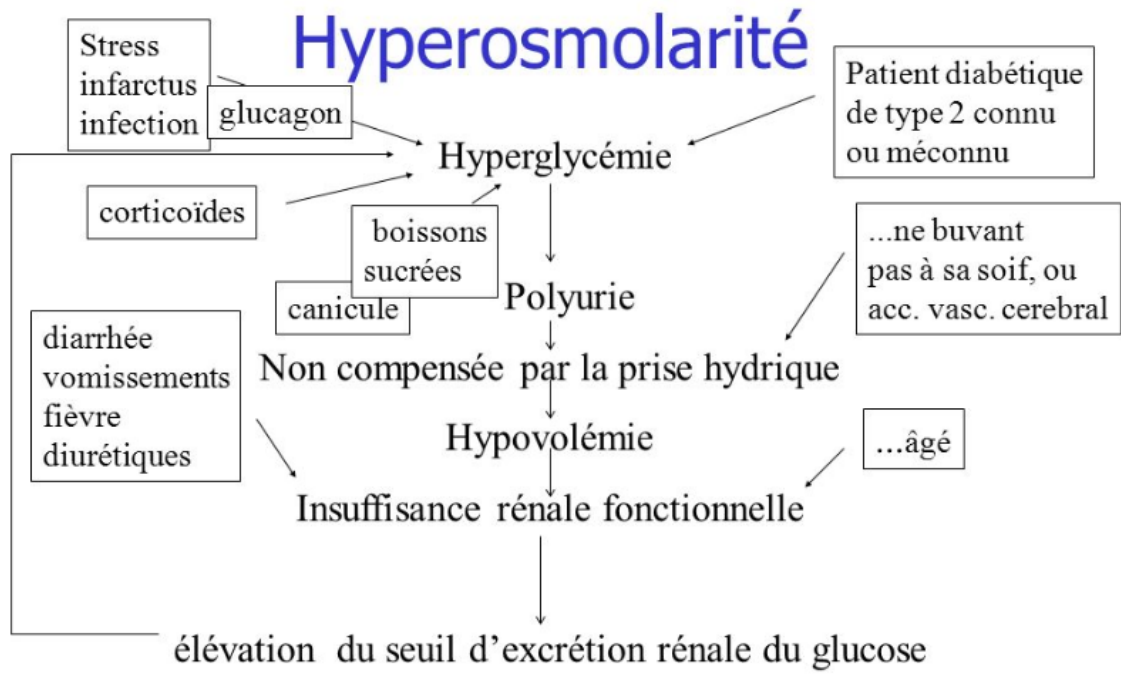


1.2.2 Centrifugeuse ROTOFIX 32 A d'Hettich

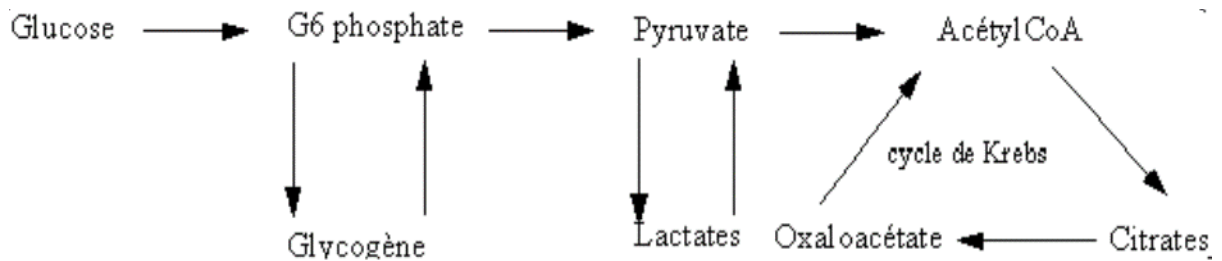
ANNEXE 2

2. Mécanismes physiopathologiques des complications du diabète

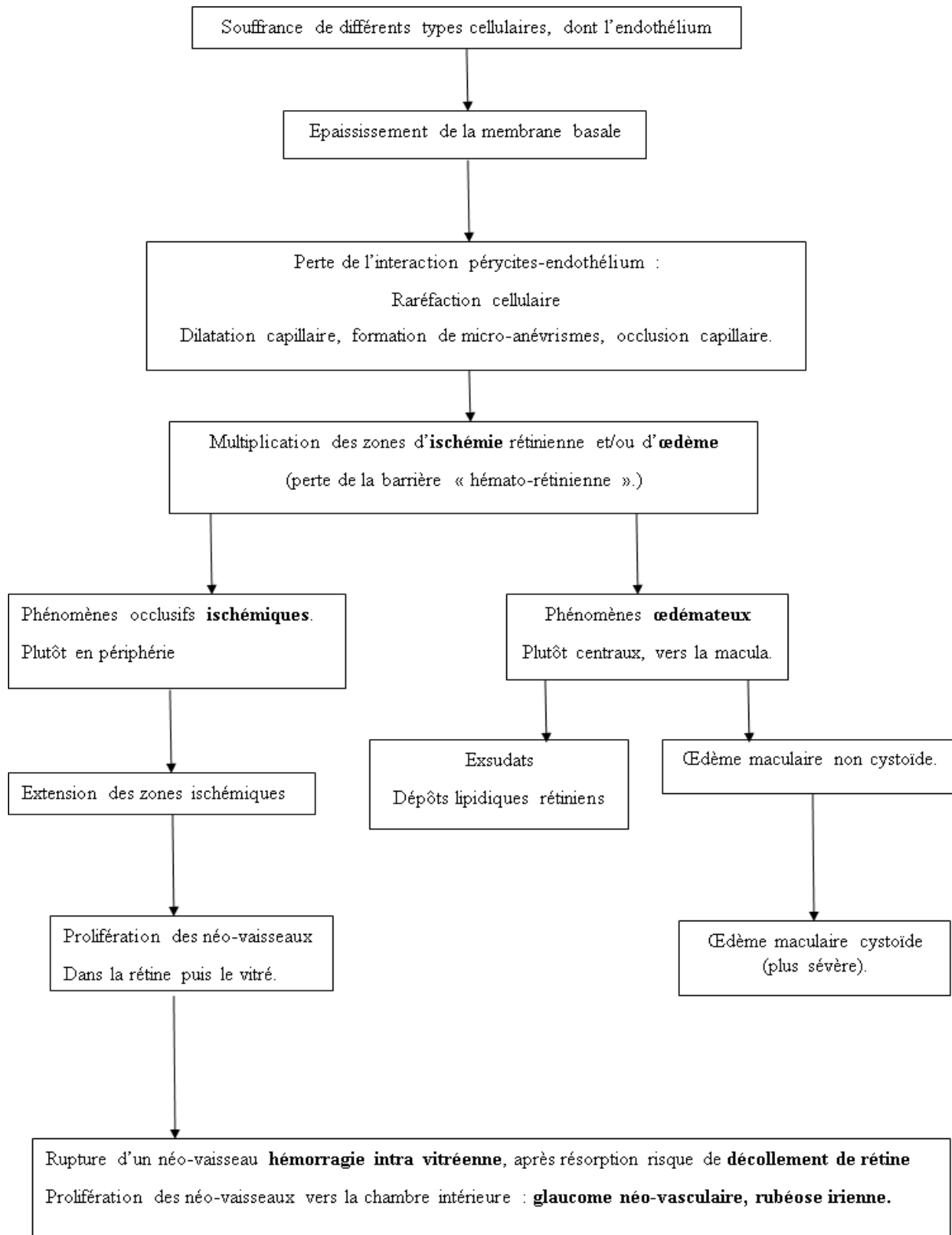
**2.1 Schéma représentatif des conséquences physiopathologiques de l'hypoglycémie chez les diabétiques.**



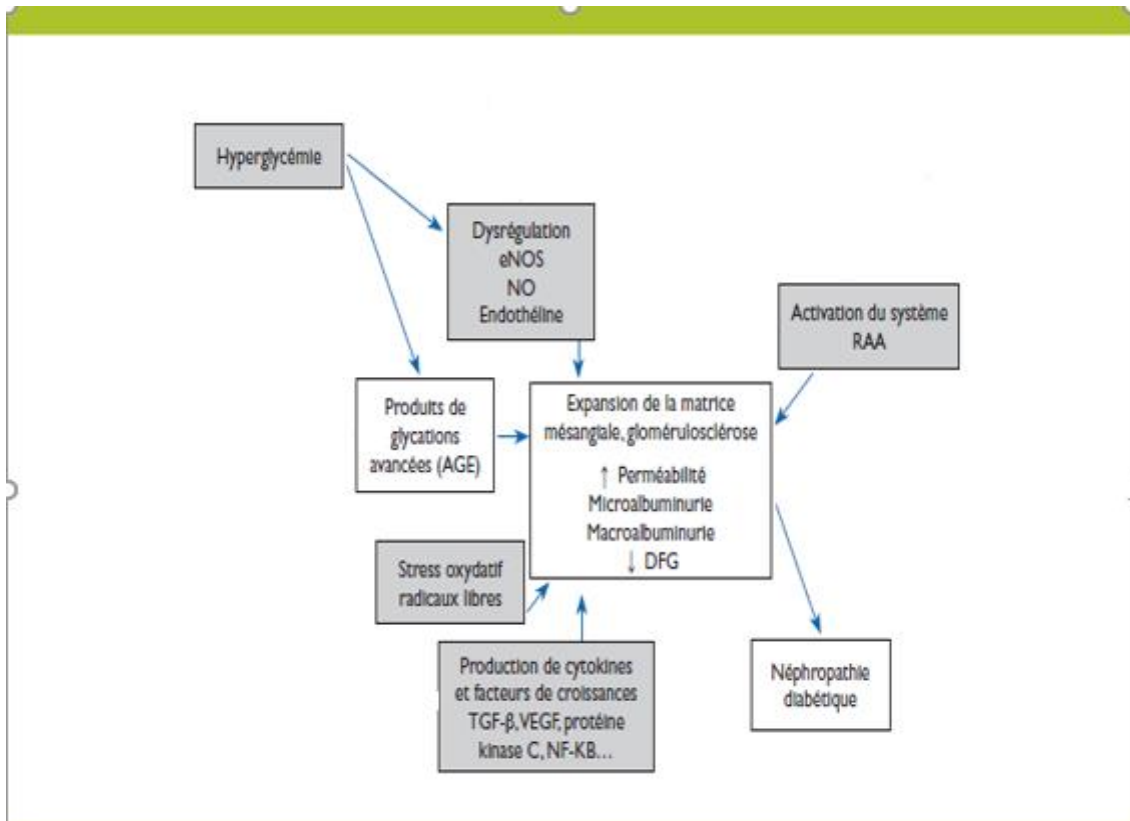
2.2 Schéma représentatif de la physiopathologie de l'hyperosmolarité chez les patients diabétiques.



2.3 La glycolyse et le métabolisme du pyruvate-lactate



2.4 Mécanismes impliqués dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique.



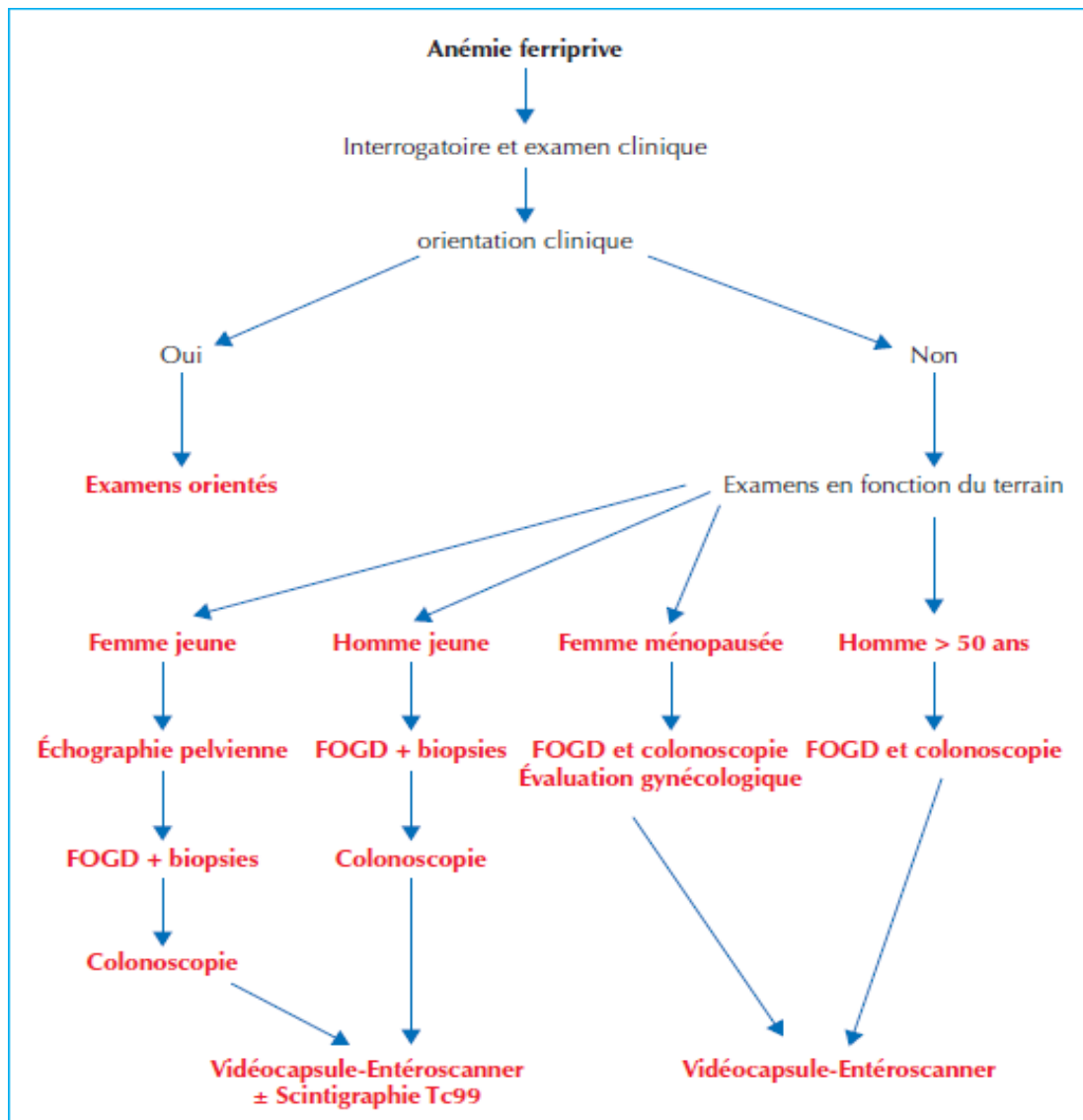
2.5 Schéma récapitulatif de la physiopathologie de la néphropathie diabétique.

ANNEXE 3

3. Anémie ferriprive

Oesophage
Oesophagite Cancer de l'oesophage Érosions intra-herniaires Ulcère de Barrett Varices oesophagiennes
Estomac/Duodénum
Érosions gastriques médicamenteuses Ulcère gastrique ou duodéal Cancer de l'estomac Ectasies vasculaires antrales Polype gastrique, duodéal ou ampullaire Ulcère anastomotique après gastrectomie
Intestin Grêle
Ulcérations médicamenteuses (AINS) Tumeurs (bénignes ou malignes) Lymphome Angiodysplasies Maladie de Crohn Grêle radique Parasitoses (ankylostomiase) Diverticule de Meckel
Côlon/Rectum/Anus
Cancer colique Angiodysplasies Rectocolite hémorragique Maladie de Crohn Polype colique > 15 mm Colite radique Hémangiomes Maladie hémorroïdaire

3.1 Tableau récapitulatif des principales causes de saignement occulte d'origine digestive chez l'adulte



3.2 Arbre décisionnel étiologique devant une anémie ferriprive. « Fibroscopie œsogastroduodénale » (FOGD).

RESUME

Résumé :

Introduction : Chez les patients diabétiques et prédiabétiques, l'anémie ferriprive met en défaut les résultats d'hémoglobine glyquée, imposant de ce fait le recours à d'autres marqueurs.

Objectifs : notre étude vise à déterminer l'impact de l'anémie ferriprive sur les taux d'hémoglobines glyquées, ainsi que l'intérêt du dosage de la fructosamine au cours de cette situation.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective (cas-témoins), réalisée sur 100 patients diabétiques de type 2, dont 50 étaient anémiés. Plusieurs paramètres ont été évalués notamment : la glycémie à jeun, l'HbA1c, la fructosamine, les triglycérides, le Cholestérol total, l'urée et la créatinine sanguines, l'albumine et la CRP, en utilisant des trousse de réactifs chimiques.

Résultats : les valeurs d'hémoglobines glyquées, chez les anémiques, étaient plus élevées que chez les témoins, toute fois cette différence était non significative ; une corrélation positive a été retrouvée entre la fructosamine et l'HbA1c chez les témoins ; néanmoins, celle-ci n'a pas été constatée chez les cas.

Conclusion : au revers des résultats obtenus, une prudence particulière doit s'imposer lors de l'interprétation des résultats d'HbA1c notamment chez les patients prédiabétiques. La fructosamine serait donc un recours de premier choix dans cette situation.

Mots clés : Diabète de type 2, anémie ferriprive, hémoglobine glyquée, fructosamine.

Abstract:

Introduction: In diabetic and prediabetic patients, iron deficiency anemia defaults the glycated hemoglobin results, imposing the use of other markers.

Objectives: Our study aims to determine the impact of iron deficiency anemia on glycated hemoglobin levels, as well as the interest of the determination of fructosamine during this situation.

Materials and methods: This is a retrospective (case-control) study of 100 type 2 diabetic patients, 50 of whom were anemic. Several parameters were evaluated including: fasting blood glucose, HbA1c, fructosamine, triglycerides, total cholesterol, blood urea and creatinine, albumin and CRP, using chemical reagent kits.

Results: Glycemic hemoglobin values in anemic patients were higher than in controls, , however, this difference was not significant; a positive correlation was found between fructosamine and HbA1c in the controls, nevertheless this was not found in the cases.

Conclusion: On the flip side of the results obtained, particular caution must be exercised when interpreting HbA1c results, especially in prediabetic patients. Fructosamine is therefore a first choice in this situation.

Key words: Type 2 diabetes, iron deficiency anemia, glycated hemoglobin, fructosamine.

TAIAR Yasmine Meriem

yasmine.tr94@gmail.com

KEBOUR Abla

benzine.abla@gmail.com

Résumé :

Introduction : Chez les patients diabétiques et prédiabétiques, l'anémie ferriprive met en défaut les résultats d'hémoglobine glyquée, imposant de ce fait le recours à d'autres marqueurs.

Objectifs : notre étude vise à déterminer l'impact de l'anémie ferriprive sur les taux d'hémoglobines glyquées, ainsi que l'intérêt du dosage de la fructosamine au cours de cette situation.

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude prospective (cas-témoins), réalisée sur 100 patients diabétiques de type 2, dont 50 étaient anémiés. Plusieurs paramètres ont été évalués notamment : la glycémie à jeun, l'HbA1c, la fructosamine, les triglycérides, le Cholestérol total, l'urée et la créatinine sanguines, l'albumine et la CRP, en utilisant des trousse de réactifs chimiques.

Résultats : les valeurs d'hémoglobines glyquées, chez les anémiques, étaient plus élevées que chez les témoins, toute fois cette différence était non significative ; une corrélation positive a été retrouvée entre la fructosamine et l'HbA1c chez les témoins ; néanmoins, celle-ci n'a pas été constatée chez les cas.

Conclusion : au revers des résultats obtenus, une prudence particulière doit s'imposer lors de l'interprétation des résultats d'HbA1c notamment chez les patients prédiabétiques. La fructosamine serait donc un recours de premier choix dans cette situation.

Mots clés : Diabète de type 2, anémie ferriprive, hémoglobine glyquée, fructosamine.