

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biochimie et biologie  
Cellulaire et moléculaire  
الخلوية و الجزيئية

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم : والبيولوجيا  
الكيمياء الحيوية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Investigations concernant l'hémoglobine glyquée chez les sujets diabétiques

---

Présenté par : BOUKENI Aouatef  
ARAR Hiyam

Le 25/06/2022

Jury d'évaluation :

Encadreur : Mme SEMRA I. (MMA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Mme BOUTAGHANE N. (MCA -Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Mme MAAMERI Z. (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire  
2021 - 2022

## *Remerciements*

*En premier lieu, nous tenons à remercier le Bon Dieu tout puissant de nous avoir donné patience, courage et volonté pour réussir notre mémoire.*

*Nous adressons nos remerciements à Madame **SEMRA. I**, notre promotrice, pour son soutien, sa patience et sa sympathie.*

*Nous aimerions à cet effet exprimer notre gratitude aux honorables  
examinatrices : **Mme BOUTAGHANE N** et **Mme MAAMERI Z**. Nous tenons à les remercier d'avoir acceptée d'examiner notre travail.*

*Enfin, nous tenons à remercier tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce travail.*



*Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*A ma mère, la lumière de ma vie pour son amour, soutien et patience.*

*J'espère qu'un jour dieu me donnera l'occasion de l'honorer et de lui rendre ce qu'elle mérite.*

*A mon père, mon ange gardien, qui sans lui je ne pouvais ni vivre ni arriver  
à ce que je suis.*

*A mon mari qui ma soutenue tout au long de ce projet : **Adel Zermane***

*A mes chers enfants, ma joie et ma fierté, que dieu les garde et les protège  
**Youcef , Ahmed , Khadidja et Firas***

*Et bien sûr à ma chère binôme **Hiyam** et toute la famille .  
**Aouatef***



## *Dédicaces*

*Avant toute chose, je teints à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir donnée la force et la patience et permis d'en arriver là.*

*A mes parents*

*A mon père fATEH et ma mère SALIMA pour les soutient et encouragements.*

*A mon adorable cher frère : IYAD merci pour les moments de bonheur*

*A ma très cher sœur : HALA je la remercie pour sa patience. Tu m'as aidée toujours à avancer, tu es la mielleuse.*

*Ma chère binôme avec laquelle j'ai partagé ce travail : Aouatef*

*A mes meilleurs amie ; Hesna , Amel, Dalal ,Chaima, Yousra, Djihane,*

*Anfel , Hassiba et Ferial*

*Amon fiancé : Anoir*

*A tous les proches de mon cœur et à toute ma famille.*

*Hiyam*



## Résumé

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par une défaillance de l'organisme dans la régulation de la glycémie. Selon les derniers chiffres de la Fédération internationale du diabète, cette maladie touche aujourd'hui 371 millions de personnes dans le monde.

L'hémoglobine glyquée A1C est la forme la plus courante d'hémoglobine glyquée, et sa mesure est une partie importante de la gestion des patients diabétiques. Les tests HbA1c sont standardisés par rapport à une méthode de référence internationale.

Cette étude vise à examiner les effets de l'évaluation de divers paramètres biologiques (glycémie, HbA1c et triglycérides) chez les patients diabétiques et à relier ces résultats aux deux formes de diabète (type 1 et type 2), ainsi qu'au sexe des diabétiques, à leur âge, et la durée de leur maladie. L'étude a inclus 69 personnes diabétiques, dont 35 patients de type 1 et 34 patients de type 2. La glycémie, l'HbA1c et les triglycérides ont été dosés. Il apparaît dans notre travail qu'il y a plus de personnes atteintes de diabète de type 1 (50,72 %) que de type 2 (49,28 %), et il y a plus de femmes que d'hommes atteints de la maladie. Les taux d'hémoglobine glyquée chez les hommes sont légèrement augmentés par rapport aux femmes.

Les diabétiques présentent une HbA1c élevée, suggérant un diabète mal équilibré.

L'HbA1c est pareil chez les diabétiques hommes et les diabétiques femmes.

L'âge des diabétiques ne semblent pas avoir d'effet sur l'HbA1c.

La durée de la maladie ne semble pas être un facteur influençant l'HbA1c.

**Mots clés :** Hémoglobine glyquée ; Glycémie; Diabète ; Triglycéride

## **Abstract**

Diabetes is a metabolic disease characterized by a failure of the body in the regulation of blood sugar. According to the latest figures from the International Diabetes Federation, this disease now affects 371 million people worldwide.

Glycated hemoglobin A1C is the most common form of glycated hemoglobin, and its measurement is an important part of the management of diabetic patients. HbA1c tests are standardized against an international reference method.

This study aims to examine the effects of the evaluation of various biological parameters (glycaemia, HbA1c and triglycerides) in diabetic patients and to relate these results to the two forms of diabetes (type 1 and type 2), as well as to the sex of the patients, their age, and the duration of their illness. The study included 69 people with diabetes, including 35 type 1 patients and 34 type 2 patients. Blood sugar, HbA1c and triglycerides were measured. It appears in our work that there are more people with type 1 diabetes (50.72%) than type 2 (49.28%), and there are more women than men with diabetes. Glycated hemoglobin levels in men are slightly increased compared to women.

Diabetics have elevated HbA1c, suggesting uncontrolled diabetes.

HbA1c is the same in diabetic men and diabetic women.

The age of diabetics does not seem to have an effect on HbA1c.

The duration of the disease does not seem to be a factor influencing HbA1c.

**Keywords:** Glycated hemoglobin; blood sugar; Diabetes; Triglyceride

## ملخص

مرض السكري هو مرض أيضي يتميز بفشل الجسم في تنظيم نسبة السكر في الدم. وفقًا لأحدث الأرقام الصادرة عن الاتحاد الدولي للسكري ، فإن هذا المرض يصيب الآن 371 مليون شخص في جميع أنحاء العالم. الهيموجلوبين السكري هو الشكل الأكثر شيوعًا للهيموجلوبين السكري ، ويُعد قياسه جزءًا مهمًا من إدارة مرضى السكري. يتم توحيد اختبارات HbA1c مقابل طريقة مرجعية دولية.

تهدف هذه الدراسة إلى فحص آثار تقييم العوامل البيولوجية المختلفة (نسبة السكر في الدم ، HbA1c ، والدهون الثلاثية) في مرضى السكري وربط هذه النتائج بنوعين من مرض السكري (النوع الأول والنوع 2) ، بالإضافة إلى جنس المريض. مرضى السكر وأعمارهم ومدة مرضهم. اشتملت الدراسة على 69 شخصًا يعانون من مرض السكري ، بما في ذلك 35 مريضًا من النوع الأول و 34 مريضًا من النوع 2. تم قياس نسبة السكر في الدم و HbA1c والدهون الثلاثية. يبدو في عملنا أن هناك عددًا أكبر من الأشخاص المصابين بداء السكري من النوع الأول (50.72%) مقارنة بالنوع الثاني (49.28%) ، كما أن هناك عددًا أكبر من النساء المصابات بمرض السكري مقارنة بالرجال. تزداد مستويات الهيموجلوبين السكرية لدى الرجال زيادة طفيفة مقارنة بالنساء.

مرضى السكر لديهم ارتفاع في نسبة HbA1c ، مما يشير إلى مرض السكري غير المنضبط.

HbA1c هو نفسه عند الرجال والنساء المصابات بداء السكري.

لا يبدو أن عمر مرضى السكر له تأثير على HbA1c.

لا يبدو أن مدة المرض هي العامل الذي يؤثر على HbA1c.

الكلمات المفتاحية: الهيموجلوبين السكري. سكر الدم؛ داء السكري ؛ الدهون الثلاثية.

## Liste des abréviations

ADA: American Diabetes Association

AGE: (*Advanced Glycation-End products*)

AGJ : Anomalie De La Glycémie A Jeun

APP: Les Artériopathies Périphériques

ALAT : Alanine Amino Transférase

AVC : Accidents Vasculaires Cérébraux

CEL : Carboxyéthyllysine

CML : Carboxyméthyllysine

CPA: Cellules Présentatrices D'antigène

DCCT: Diabetes Control and Complication Trial

DID : Diabète Insulinodépendant

DT1 : Diabète De Type 1

EADS: European Association for the Study of Diabetes

EPO: érythropoïétine

GAD : Anti-Glutamate Décarboxylase

GPx : Glutathion Peroxydase

GSH : Glutathion Sulfhydryle

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HbA1c : Hémoglobine Glycosylée Ou Glyquée

HLA : Antigènes Des Leucocytes Humains

HGPO : Hyperglycémie Provoquée Par Voie Orale

HPLC : Hémoglobine Glyquée Par Chromatographie En Phase Liquide A Haute Performance

Hyperglycémie : Augmentation Du Taux De Glucose Au Niveau Sanguin

IDF: International Diabetes Federation

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry



IG : Intolérance Au Glucose

IRCT : Insuffisance Rénale Chronique Terminale

LDL: Low Density Lipoprotein

MCV: Les Maladies Cardiovasculaires

MODY: Maturity Onset Diabetes of the Young

NAD<sup>+</sup> : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

NADH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

PAL : Phosphatase Alkaline

ROS: Reactive Oxygen Species

SOD: Super Oxyde Dismutase

SSED : Société suisse d'endocrinologie

TG: Triglyceride

TTG : Test de Tolérance Au Glucose

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

UKPDS: United Kindom Prospective Diabetes Study

## Liste des figures

- Fig. 1** : Anatomie générale du pancréas.
- Fig. 2** : Physiopathologie du diabète de type 1.
- Fig. 3** : Complication du diabète de type 1.
- Fig. 4** : Physiopathologie du diabète de type 2.
- Fig. 5** : Structure de la molécule de l'hémoglobine à gauche et de la molécule d'hème contenant du fer à droite.
- Fig. 6** : L'hémoglobine glyquée : a: représentation schématique; b: structure 3D.
- Fig. 7** : La formation de l'hémoglobine glyquée HbA1c.
- Fig. 8** : Etapes de la réaction de glycation.
- Fig. 9** : Structure de quelques AGE caractérisés *in vivo*.
- Fig. 10** : Les liaisons cross-links permettant la réticulation de protéines
- Fig. 11** : Analyseur de l'hémoglobine glyquée HLC-723GX
- Fig. 12** : Répartition de la population étudiée selon le type de diabète.
- Fig. 13** : Répartition de la population étudiée selon le sexe
- Fig. 14** : Variation de la glycémie chez les sujets diabétiques et les témoins.
- Fig. 15** : Variation de l'HbA1c chez les sujets diabétiques et les témoins.
- Fig. 16**: Variation de la glycémie selon le sexe chez les sujets diabétiques
- Fig. 17** : Variation de l'HbA1c selon le sexe des patients diabétiques
- Fig. 18** : Variation de la glycémie selon l'âge des diabétiques.
- Fig. 19**: Variation de l'HbA1c selon l'âge des diabétiques.
- Fig. 20** : Variation de glycémie selon le type de diabète.
- Fig. 21** : Variation de l'HbA1c selon le type de diabète.
- Fig. 22** : Variation du taux de triglycérides selon le type de diabète.
- Fig. 23** : Variation de la glycémie selon l'ancienneté du diabète.
- Fig. 24** : Variation de l'HbA1c selon l'ancienneté du diabète.
- Fig. 25** : Variation des triglycérides selon l'ancienneté du diabète.

## **Liste des tableaux**

**Tab. 1 :** Différentes hémoglobines exprimées au cours de la vie

**Tab. 2 :** Répartition des différentes fractions de l'hémoglobine chez un sujet non diabétique

**Tab. 3 :** Comparaison de moyennes chez les sujets diabétiques et les témoins

**Tab. 4 :** Comparaison de moyennes selon le sexe des patients.

**Tab. 5:** Comparaison de moyennes selon l'âge des patients diabétiques

**Tab. 6:** Comparaison de moyennes selon le type de diabète

**Tab. 7 :** Comparaison de moyenne selon l'ancienneté du diabète.

## **Le sommaire**

### **Remerciements**

### **Dédicaces**

### **Résumé**

### **Liste des abréviations**

### **Liste des figures**

### **Liste des tableaux**

Introduction .....1

### **Etude bibliographique**

1. Le diabète sucré.....	2
1.1 Définition du diabète.....	2
1.2 Rappels anatomo-histologiques .....	2
1.3 Epidémiologie du diabète.....	4
1.4 Diabète de type 1.....	4
1.5 Diabète de type 2.....	9
1.6 Diabète gestationnel.....	12
1.7 Diabètes secondaires.....	12
1.8 Diagnostic du diabète .....	13
1.8.1 Glycémie .....	13
1.8.2 Hémoglobine glyquée (HbA1c) .....	13
1.8.3 Autres bilans.....	14
2. L'Hémoglobine glyquée (HbA1c) .....	14
2.1 L'hémoglobine .....	14
2.2 L'hémoglobine glyquée (HbA1c) .....	17
2.3 La glycation.....	19
2.3.1 Biochimie de la réaction de glycation non-enzymatique.....	19
2.3.2 Les produits de glycation avancée.....	20
2.4 Les facteurs influençant la glycation.....	21
2.4.1 Les conditions réactionnelles.....	21
2.4.2 La nature et la quantité des réactifs.....	22
2.5 Les conséquences de l'altération structurale des protéines lors de leur glycation .....	23
3. Dosage de l'HbA1c .....	24
3.1 Méthodes de dosage de l'HbA1c .....	24
3.2 Standardisation de dosage de l'HbA1c .....	25
4. Place de l'HbA1c dans le diagnostic du diabète sucré .....	27

## **Matériels et méthodes**

1. Echantillonnage .....	28
2. Prélèvement sanguin.....	28
3. Dosages .....	28
3.1 Dosage de la glycémie .....	28
3.2 Dosage des triglycérides (TG).....	29
3.3 Dosage de l'HbA1c .....	30
4. Test statistique .....	30

## **Résultats**

1. Description de la population étudiée .....	31
2. Les Comparaisons .....	32
2.1 Comparaison entre les sujets diabétiques et le groupe témoin .....	32
2.2 Effet sexe .....	33
2.3 Effet âge .....	35
2.4 Effet type de diabète (DT1, DT2) .....	37
2.5 Effet ancienneté de la maladie .....	39

<b>Discussion</b> .....	41
-------------------------	----

<b>Conclusion</b> .....	44
-------------------------	----

<b>Références bibliographiques</b> .....	45
--	----

## **Annexes**

## Introduction

---

### Introduction

Le diabète sucré est devenu un problème majeur de santé publique au cours de ces dernières décennies. Il y a 425 millions de personnes atteintes de diabète dans le monde. Près de 3,2 millions de décès sont enregistrés chaque année à travers le monde. On comptera 629 millions de personnes atteintes de diabète dans le monde en 2045 [1].

Le diabète se définit par un état d'hyperglycémie persistante. La fréquence de la maladie, la gravité de ses complications ainsi que l'impact sur la qualité de vie des personnes atteintes en font un problème majeur de santé publique, d'autant qu'elle connaît, dans toutes les parties du globe, une augmentation alarmante de sa prévalence [2, 3].

L'HbA1c ou hémoglobine glyquée correspond à l'ensemble des molécules d'hémoglobine modifiées par glycation non enzymatique [4].

L'HbA1c est exprimée en pourcentage et reflète la moyenne de toutes les glycémies passées sur 3 mois. Ce n'est pas une mesure instantanée et ponctuelle de la glycémie, comme celle que l'on obtient lors d'un dosage sur un échantillon de sang. Le test de l'HbA1c est à la fois une aide pour connaître la moyenne glycémique et permettre au médecin de moduler le traitement antidiabétique en fonction des résultats [5].

Toutes les recommandations actuelles font état de l'intérêt du dosage de l'HbA1c pour la surveillance de l'équilibre glycémique des diabétiques. Ce paramètre reflétant grossièrement la moyenne des glycémies des trois derniers mois est un indicateur fiable qui n'impose que peu de contraintes pour les malades puisqu'il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour se rendre au laboratoire. Nul ne conteste donc l'intérêt primordial de l'HbA1c dans la surveillance de l'équilibre glycémique de ces nombreux malades, mais chacun lui reconnaît certaines limites. [6].

De ce point de vue nous sommes intéressés à l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques afin d'illustrer l'importance de ce paramètre dans le suivi de la maladie. Egalement d'essayer d'établir un lien entre un diabète ancien ou avec des complications et ce paramètre.

Aussi d'explorer la variation de l'hémoglobine glyquée en rapport avec un déséquilibre glycémique.

# **Etude Bibliographique**



## 1. Le diabète sucré

---

### 1.1 Définition du diabète

Le terme diabète vient du grec « dia-baino » qui signifie « passer au travers », le diabète est défini comme une affection métabolique, caractérisée par une hyperglycémie (Augmentation du taux de Glucose au niveau sanguin) en rapport avec un dysfonctionnement métabolique se situant soit au niveau de la sécrétion du glucose soit liée à une altération anatomopathologique du pancréas endocrine responsable de la sécrétion insulinique par les cellules  $\beta$  de Langerhans[7].

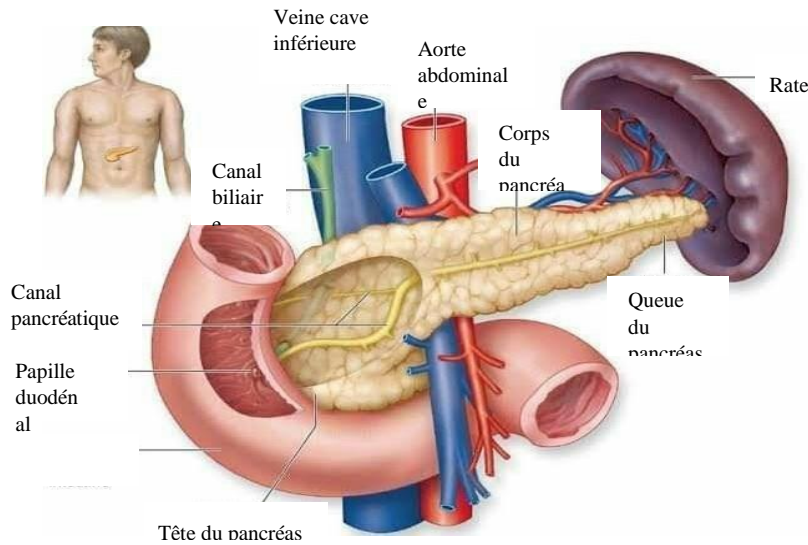
Il s'agit donc d'une pathologie chronique liée à des troubles de la régulation de l'équilibre glycémique. Cette hyperglycémie chronique est associée à terme avec des complications organiques spécifiques touchant particulièrement les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux [8].

### 1.2 Rappels anatomo-histologiques

Le pancréas est de forme triangulaire, comparé à celle d'un crochet ou d'un marteau aplati d'avant en arrière, de couleur blanc-rosée et de consistance assez ferme, il est situé horizontalement en avant des gros vaisseaux prévertébraux (aorte, veine porte...) et du rein gauche, depuis le deuxième duodénum à droite, jusqu'à la rate à gauche (Fig. 1) [9].

Le pancréas mesure 12 à 15 cm de longueur et 1,5 cm d'épaisseur et pèse environ 70 à 80 gramme chez l'homme [10].





**Figure 1** : Anatomie générale du pancréas [10]

Le pancréas, formé de tissu glandulaire exocrine et endocrine est constitué d'amas de cellules appelées acini produisant le suc pancréatique et d'amas de cellules appelées îlots de Langerhans sécrétant les hormones. Ces îlots de Langerhans sont composés de cellules alpha produisant le glucagon, de cellules bêta  $\beta$  produisant l'insuline, de cellules pp produisant les polypeptides pancréatiques, et de cellules delta produisant la somatostatine [10].

Le pancréas exocrine responsable de la sécrétion exocrine représente environ 80 % de la masse glandulaire du pancréas et comprend au moins deux unités fonctionnelles qui sont les acini et les canaux excréteurs [11].

Le pancréas endocrine est constitué d'îlots de Langerhans dispersés au sein du parenchyme pancréatique. Ces îlots sont constitués de différents types de cellules qui se distinguent par l'hormone qu'elles sécrètent (insuline, glucagon, somatostatine et polypeptide pancréatique)

Les cellules A ou  $\alpha$  qui représentent 20% de la population totale produisent le glucagon qui est une hormone hyperglycémisante stimulant la lipolyse et la conversion des acides gras libres en cétones dans le foie.

Les cellules B ou  $\beta$  qui représente 75% de la population totale et occupent le centre des îlots, produisent l'insuline qui représente la seule hormone hypoglycémisante permettant l'entrée du glucose dans les tissus périphériques.

Les cellules D ou  $\delta$  sont moins nombreuses et représentent 5% de la population totale. Elles sont situées en périphérie formant une couronne avec les cellules A. Ce sont des cellules qui produisent la somatostatine qui est une hormone inhibitrice de l'insulinosécrétion de nature polypeptidique, existant sous deux formes actives produites par un clivage alternatif d'une même pré-protéine, de 14 et 28 acides aminés [11].

Les cellules PP ou F mal connues produisent les polypeptides pancréatiques qui sont des hormones de 36 acides aminés, jouant un rôle dans le mécanisme d'inhibition de la sécrétion pancréatique exocrine [13].

### 1.3 Epidémiologie du diabète

En Algérie la prévalence du diabète a considérablement augmenté pour passer de 8% en 1998 à 16% en 2013. Cette hausse inquiétante, prouvée par plusieurs études menées en Algérie durant les 15 dernières années, a incité les spécialistes à tirer la sonnette d'alarme sur la progression inquiétante de cette pathologie qui pose un sérieux problème de santé publique. Si les estimations de l'OMS ont évalué en 2008 le nombre de diabétiques au Maghreb à 12% de la population totale, une récente étude réalisée dans la wilaya de Msila sur un échantillon de plus de 1000 personnes âgées entre 30 et 64 ans a révélé que le taux de prévalence du diabète de type 2 a atteint 16 %.

En 2005, une étude menée auprès d'un échantillon de plus de 48 000 sujets âgés entre 35 et 70 ans a démontré un taux de prévalence globale de plus de 12 % avec une prévalence urbaine de 13% et rurale de 9 % [14].

### 1.4 Diabète de type 1

Le diabète de type 1 est une maladie appelée également diabète insulino-dépendant (DID) ou encore diabète juvénile. C'est une forme de diabète sucré qui apparaît le plus souvent de manière brutale chez l'enfant ou chez le jeune adulte [15].

Il résulte d'une insuffisance totale en insuline liée à la destruction de la plupart des cellules  $\beta$  des îlots pancréatiques sécrétrices d'insuline [16].

Cette pathologie peut être classée en diabète de type 1 auto-immun et diabète de type 1 idiopathique :

- Diabète de type 1 auto-immun représente la forme la plus fréquente du diabète de type 1 [14,17] au cours de laquelle la destruction des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans par un processus auto-immun est authentifiée par la présence d'anticorps anti-cellules  $\beta$ , anti-insuline, anti-glutamate décarboxylase (GAD) et anti-tyrosine phosphatase IA2 et IA2  $\beta$ . Il s'agit habituellement d'un diabète à début brutale et cétosique survenant avant la quarantaine et nécessitant une insulinothérapie durant l'année du diagnostic [9].

Le diabète de type 1 idiopathique est un diabète insulino-pénique sans cause évidente immunitaire ou autre [9]. Cette forme à forte composante héréditaire est plus fréquente chez les sujets d'origine africaine ou asiatique [18].

### ➤ **Physiopathologie du diabète de type 1**

Le diabète de type 1 (DT1) est provoquée par la destruction auto-immune des cellules bêta productrices d'insuline des îlots pancréatiques. Le diabète est généralement diagnostiqué lorsque 70-80% des cellules bêta ont été détruites et que le reste est détruit ultérieurement [19].

La physiopathologie du diabète de type 1 est complexe et multifactorielle tels que la prédisposition génétique, les facteurs environnementaux et le processus auto-immun.

### ➤ **Facteurs génétiques prédisposant**

Il a été démontré que le diabète de type 1 présente un terrain génétique de susceptibilité et que cette maladie est polygénique. Des études du génome ont permis de localiser des régions génétiques impliquées dans la susceptibilité au diabète de type 1.

La région génétique de plus forte susceptibilité est située sur le bras court du chromosome 6, qui comprend les gènes HLA. La région promotrice de gène HLA est impliquée dans 40% de l'ensemble du risque génétique tandis que la région promotrice du gène de l'insuline contribue pour 10% à ce risque [20].

Cependant, ces facteurs génétiques ne peuvent expliquer à eux seuls le déclenchement du processus auto-immun, seuls 10% des cas de diabète de type 1 sont familiaux, et le taux de concordance entre jumeaux n'est que de 50%. Ceci implique que d'autres facteurs doivent se surajouter aux facteurs génétiques [9].

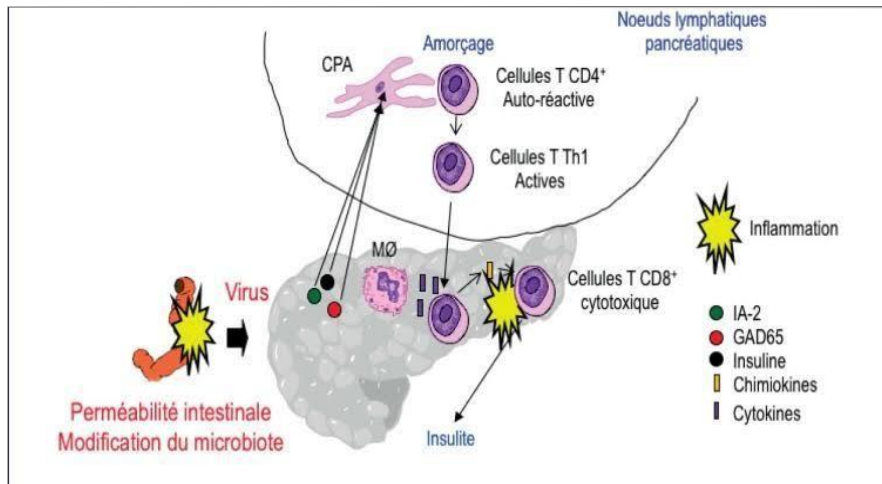
### ➤ **Facteurs environnementaux**

Les facteurs environnementaux tels que l'alimentation, le stress et les virus jouent un rôle important dans l'apparition et l'expression clinique de la maladie. Il a été démontré que l'absence d'exposition à des organismes pathogènes au cours de la période d'enfance, limite la maturation du système immunitaire et augmente la susceptibilité à développer une maladie auto-immune [21].

### ➤ **Processus auto-immun**

Le processus auto-immun a pour cible les cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas, où se développe une insulite avec infiltration lymphoplasmocytaire et réaction inflammatoire.

La destruction des cellules  $\beta$  pancréatiques par l'infection libère des antigènes qui seront reconnus par les cellules présentatrices d'antigène (CPA) au niveau des noeuds lymphatiques pancréatiques. Les lymphocytes T CD4+ activés par les CPA migrent vers les cellules bêta pancréatiques et relâchent des chimiokines attirant ainsi les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques. Ces derniers produisent des cytokines qui vont permettre le recrutement des macrophages et détruire les cellules  $\beta$  pancréatiques, induisant ainsi l'insuline (Fig. 2) [22].



**Figure 2 :** Physiopathologie du diabète de type 1[23].

### ➤ Complications de diabète type 1

Le diabète de type 1 est délétère par ses complications qui sont la conséquence de concentrations sanguines de sucre durablement trop élevées. On distingue les complications métaboliques aiguës et les complications chroniques.

### ➤ Complications métaboliques aiguës

Les complications métaboliques aiguës sont la cause de décès chez les diabétiques dont il existe deux types la céto-acidose et l'hypoglycémie.

La céto-acidose diabétique est due à la carence en insuline, qui peut être révélatrice d'un diabète ou survenir malgré l'insulinothérapie. Dans ce dernier cas, cela signifie que le traitement ne couvre pas les besoins en insuline de l'organisme, cette décompensation étant souvent due à un facteur déclenchant exogène.

L'hypoglycémie est une complication iatrogène, elle est due à une insulinothérapie excessive par rapport aux besoins en insuline. Tout comme dans le cas de la céto-acidose, le déséquilibre est souvent dû à un facteur déclenchant [24].

### ➤ Complications chroniques

Les complications chroniques comprennent les complications micro-vasculaires et les complications macro-vasculaires.

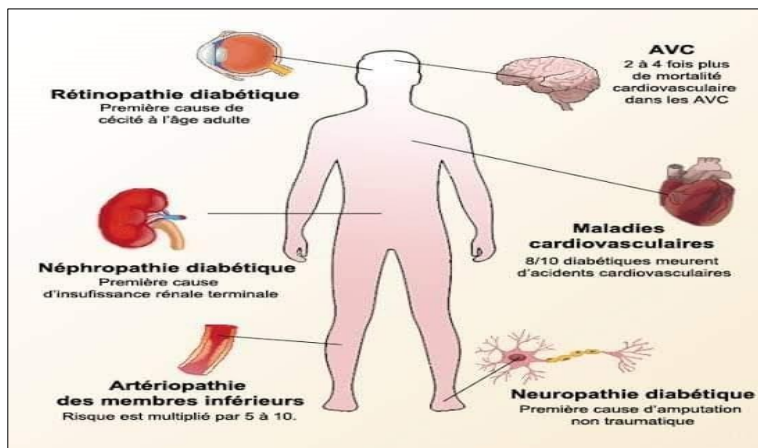
### ➤ Complications micro-vasculaires

L'hyperglycémie altère les parois des plus petits vaisseaux (capillaires) ; cela peut provoquer des maladies touchant principalement les yeux (rétinopathie), les reins (néphropathie) et les nerfs (neuropathie) :

- La rétinopathie diabétique est la première cause de cécité chez les adultes et correspond généralement à une atteinte oculaire bilatérale
- La néphropathie diabétique est la première cause d'insuffisance rénale terminale. Elle est définie, soit par la présence d'une protéinurie permanente, appelée macroalbuminurie caractérisée par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 300 mg par 24 heures, soit par l'association d'une protéinurie permanente et d'une altération de la fonction rénale marquée par une réduction du débit de filtration glomérulaire et une augmentation de la créatininémie.
- La neuropathie est la première cause d'amputation non traumatique suite à l'accumulation de glucose et de ses dérivés (sorbitol) au niveau des nerfs [25].

### ➤ Complications macro-vasculaires

Parmi les complications macro-vasculaires, on trouve principalement les maladies cardiovasculaires (MCV), les coronaropathies qui se traduisent en angine de poitrine ou en infarctus du myocarde, les artériopathies périphériques (APP) responsables des accidents vasculaires cérébraux (AVC), l'encéphalopathie diabétique et le pied diabétique (Fig. 3) [25].



**Figure 3 :** Complication du diabète de type 1 [25].

### 1.5 Diabète de type 2

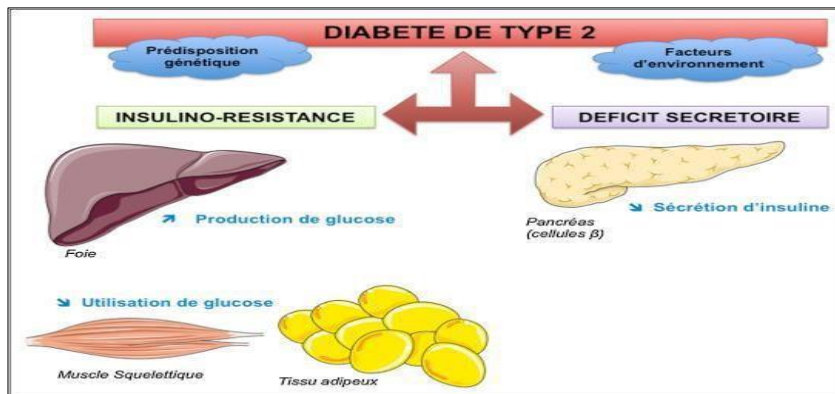
Diabète non insulino-dépendant ou diabète de la maturité, le diabète de type 2 touche environ 91% de la population diabétique. Il apparaît à un âge plus avancé, même s'il progresse aujourd'hui vers une population de plus en plus jeune.

Il est la conséquence d'une insulino-résistance (mauvaise utilisation de l'insuline) et/ou d'une insulino-pénie (une carence en insuline). Contrairement au diabète de type 1, le diabète de type 2 est le plus souvent asymptomatique, de ce fait un sujet atteint de ce type de diabète peut par conséquent vivre plusieurs années avec la maladie sans la ressentir [26].

#### ➤ Physiopathologie du diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie caractérisée par deux types d'anomalies : des anomalies des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulino-résistance) et des altérations de l'insulino-sécrétion (insulino-déficience). Le développement de diabète de type 2 se fait schématiquement en trois étapes, l'insulino-résistance, hyperinsulinisme et insulino-déficience :

- L'insulino-résistance est définie comme un défaut d'action de l'insuline sur ses tissus cibles (le muscle, le tissu adipeux et le foie), qui survient sur un terrain génétique puisqu'on la retrouve chez les enfants ayant une tolérance glucidique strictement normale mais ayant deux parents diabétiques non insulino-dépendants.
- Hyperinsulinisme est caractérisé par une augmentation importante de la quantité d'insuline produite par le pancréas afin de permettre aux cellules de recevoir le glucose dont elles ont besoin. Cette hyperinsulinisme secondaire à une insulino-résistance des tissus périphériques peut se prolonger de 10 à 20 ans et permettre de maintenir la glycémie pratiquement normale ;
- Insulino-déficience est l'augmentation initiale de la production d'insuline en réponse à l'insulino-résistance qui conduit chez les diabétiques de type 2 à l'épuisement progressif du pancréas, celui-ci ne parvient plus à sécréter les quantités d'insuline nécessaires à la régulation de la glycémie. La production excessive d'acides gras par le tissu adipeux chez les sujets qui ont un surpoids et l'élévation de la glycémie à laquelle conduit inévitablement l'insulino-résistance contribue d'ailleurs à la faillite de sécrétion d'insuline par le pancréas (Fig. 4) [27].



**Figure 4 :** Physiopathologie du diabète de type 2 [27]

### ➤ **Complication du diabète de type 2**

Parmi les complications souvent rencontrées chez les diabétiques de type 2 on distingue les complications métaboliques et les complications dégénératives chroniques.

#### ➤ **Complications métaboliques**

Le diabète de type 2 peut être responsable de multiples complications métaboliques tel que le coma acido-cétosique, coma hyperosmolaire, hypoglycémies et acidose lactique. :

- Le coma acido-cétosique est le témoin d'une carence en insuline, il convient de rechercher des corps cétoniques dans les urines dès que la glycémie  $> 2,5$  g/L[28].
- Le coma hyperosmolaire correspond à la décompensation classique du sujet âgé diabétique de types 2.Ce coma est la cause de 20 à 40 % de mortalité chez le sujet âgé. Les signes cliniques sont la déshydratation intense avec des troubles de la vigilance parfois révélateurs d'un diabète de type 2 méconnu [28].
- L'hypoglycémie survient notamment en cas de traitement par l'insuline ou sulfamides hypoglycémiant. La symptomatologie est variable selon les patients[28].
- L'acidose lactique est une complication iatrogène survenant lors d'un traitement par biguanides. Elle survient dans certains cas précis bien connu dont le plus classique est l'injection de produit de contraste iodé [28].



### ➤ **Complications dégénératives chroniques**

Le diabétique peut être touché par plusieurs complications dégénératives dont la néphropathie, la neuropathie, la rétinopathie et le risque cardiovasculaire.

#### **\* Néphropathie**

Le diabète de type 2 peut conduire à des stades avancés de détérioration de la fonction rénale allant jusqu'à l'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). Dans le diabète de type 2, la prévalence de la néphropathie diabétique est évaluée entre 20 et 40 % selon l'ancienneté des études et les ethnies étudiées, mais l'incidence dépend aussi de l'âge du sujet au moment de la survenue du diabète [29].

#### **\*Neuropathie**

La neuropathie est la complication la plus fréquente du diabète, dont la prévalence augmente avec l'âge, la durée du diabète et le déséquilibre glycémique. La neuropathie diabétique peut toucher le système nerveux périphérique et le système nerveux autonome ou végétatif [30].

#### **\*Rétinopathie**

La rétinopathie diabétique est la quatrième cause de perte de l'acuité visuelle chez les diabétiques de plus de 65 ans. Les diabétiques de type 2 présenteraient une rétinopathie relevant d'un traitement et 3,9 % auraient une atteinte sévère de l'acuité visuelle d'un œil. Elle est la conséquence de l'hyperglycémie chronique mais son évolution est aussi influencée par l'équilibre tensionnel et à un moindre degré lipidique [31].

#### **\*Risque cardiovasculaire**

Les maladies cardiovasculaires représentent la première cause de mortalité des patients diabétiques avant le cancer et en particulier chez les femmes. En effet, les patients diabétiques de type 2 ont un risque qui augmente d'un facteur 2 à 4 de développer des maladies cardiovasculaires par rapport à la population non diabétique d'âge équivalent. Ce risque est d'autant plus marqué si le patient cumule différents facteurs de risque : hypertension, tabagisme, LDL-cholestérol élevé, HDL-cholestérol bas, atteinte des organes cibles, antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires [29].

### 1.6 Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel correspond à tout trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie, débutant ou diagnostiqué pour la première fois pendant la grossesse, [32]. Cette définition de l'OMS est large puisqu'elle inclut à la fois, les diabètes réellement induits par la grossesse et les diabètes préexistants à la grossesse mais méconnus et diagnostiqués seulement à l'occasion de celle-ci (souvent de type 2, très exceptionnellement de type 1) [33].

#### ➤ Physiopathologie du diabète gestationnel

La grossesse s'accompagne de modifications du métabolisme glucidique afin de répondre aux exigences énergétiques de l'unité foeto-placentaire. Il se crée alors un état diabétogène physiologique, caractérisé par une insulino-résistance croissante, compensée par un hyperinsulinisme. Deux périodes successives sont distinguées : une phase d'anabolisme lors du 1er trimestre et une phase de catabolisme à partir du 2ème trimestre [34].

### 1.7 Diabètes secondaires

Les autres types de diabètes sont souvent appelés diabètes spécifiques, puisqu'ils sont liés à une cause bien définie. Ces causes peuvent être de nature génétique, comme le diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), et affecter la fonction des cellules  $\beta$ . Il est aussi appelé diabète monogénique et est responsable d'environ 1 à 5 % de tous les cas de diabète [35].

Le diabète secondaire peut aussi découler de l'évolution d'une autre maladie, telles que les maladies endocrines (Syndrome de Cushing ou acromégalie, hyperthyroïdie), les maladies du pancréas (pancréatite, cancer du pancréas) et les maladies du foie (cirrhose, hépatite C). Certains médicaments comme les corticoïdes peuvent aussi induire ce type de diabète. [36]

### 1.8 Diagnostic du diabète

#### 1.8.1 Glycémie

Le diagnostic du diabète repose sur la mesure de la glycémie (taux de sucre dans le sang), pour cela trois méthodes sont possibles en l'absence d'hyperglycémie sans équivoque. Le patient sera considéré comme diabétique dans les situations suivantes :

- Glycémie à jeun (absence d'apport calorique depuis au moins 8 heures) supérieure ou égale à 126 mg/dl ou 7mmol/l ;
- Glycémie à un moment quelconque de la journée en présence des signes cliniques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicée souvent associée à une polyphagie) supérieure ou égale à 200 mg/dl ou 11,1 mmol/l ;
- Glycémie à la 2<sup>ème</sup> heure d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) selon les recommandations de l'OMS en utilisant une charge orale en glucose anhydre égale à 75g dissout dans de l'eau supérieure ou égale à 200 mg/dl ou 11,1 mmol/l [37].

Les valeurs normales de glycémies sont inférieures à 100mg/dl à jeun et inférieures à 140 mg/dl à la deuxième heure d'une HPGO. Cependant il existe un groupe intermédiaire de sujets dont les niveaux de glucose sanguin, bien que ne répondant pas aux critères diagnostiques du diabète, sont néanmoins trop élevés pour être considérés comme normaux :

- Si la glycémie à jeun est comprise entre 100 et 125 mg/dl (ou entre 5,6 et 6,9 mmol/l) on parlera d'anomalie de la glycémie à jeun (AGJ) ;
- Si à la 2<sup>ème</sup> heure d'une HGPO la glycémie est comprise entre 140 et 199 mg/dl (ou entre 7,8 et 11,1 mmol/l) on parlera d'intolérance au glucose (IG).

L'intolérance au glucose et l'anomalie de la glycémie à jeun ne sont pas des entités cliniques en elles mêmes mais des facteurs de risque d'un futur diabète ou de maladies cardiovasculaires [38].

#### 1.8.2 Hémoglobine glyquée (HbA1c)

Le dosage de l'hémoglobine glyquée permet d'obtenir une estimation de la glycémie moyenne au cours des deux à trois derniers mois du suivi d'un patient. Sa valeur est généralement exprimée en pourcentage et permet la surveillance de l'équilibre

glycémique des patients diabétiques qui doit être inférieure à 6,5% d'HbA1c [39].

Le dosage de l'HbA1c est le reflet de l'équilibre glycémique sur une période de 4 à 8 semaines [38].

Un bon contrôle de la glycémie est représenté par une valeur d'HbA1c peu élevée et joue un rôle important dans la prévention de l'apparition des complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète ainsi que des complications cardiovasculaires.

### 1.8.3 Autres bilans

Il existe aussi d'autres bilans recommandés chez les diabétiques qui sont :

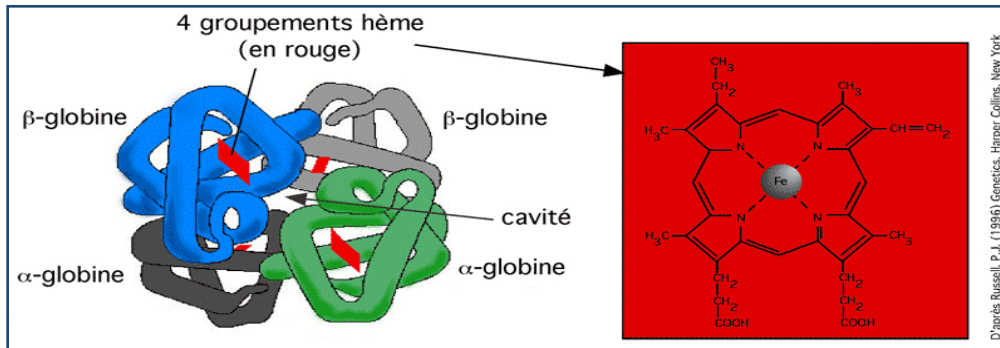
- \* Le bilan lipidique : dosage des taux de LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, Cholestérol total et triglycérides.
- \* Le bilan rénal : dosage des taux de créatinine, acide urique avec réalisation d'une chimie des urines.
- \* Le bilan hépatique : dosage des taux de : l'alanine Aminotransférase (ALAT), la phosphatase alcaline (PAL) et la bilirubine totale [40].

## 2. L'Hémoglobine glyquée (HbA1c)

### 2.1 L'hémoglobine

L'hémoglobine est un tétramère possède une structure quaternaire caractéristique de nombreuses protéines à sous-unités globulaires. La plupart de ses résidus d'acides aminés sont engagés dans des hélices  $\alpha$  reliées entre elles par des segments non hélicoïdaux. Les sections hélicoïdales sont stabilisées par des liaisons hydrogène qui confèrent à la protéine sa structure tridimensionnelle caractéristique, appelée repliement globine.

Ce repliement caractéristique présente une cavité dans laquelle est étroitement insérée une molécule d'hème constituant le groupe prosthétique de la protéine. L'hémoglobine contient donc une molécule d'hème par sous-unité. Chez l'homme adulte, le type d'hémoglobine le plus courant est l'hémoglobine A, constituée de deux sous-unités  $\alpha$  et deux sous-unités  $\beta$ , formées chacune de 141 et 146 résidus d'acides aminés respectivement. Cette structure est symbolisée par  $\alpha_2\beta_2$ . Chacune a une masse moléculaire d'environ 16 kDa, soit 64 kDa ( $64\,458\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) pour la protéine complète. Chez l'enfant, l'hémoglobine principale est dite hémoglobine F (foétale), de formule  $\alpha_2\gamma_2$ , les chaînes  $\gamma$  étant progressivement remplacée par des chaînes  $\beta$  au cours de la croissance (Fig. 5) [41].



**Figure 5 :** Structure de la molécule de l'hémoglobine à gauche et de la molécule d'hème contenant du fer à droite.

### Les différentes formes d'hémoglobines :

#### 1. Hémoglobine embryonnaire chez l'homme :

**Hb Gower-1**, de formule  $\zeta 2\varepsilon 2$ , est relativement instable et se décompose facilement.

**Hb Gower-2**, de formule  $\alpha 2\varepsilon 2$ , plus stable que la variante Gower-1, existe en petites quantités au cours de la vie embryonnaire et fœtale ; elle a été proposée comme traitement par réactivation du gène chez les patients souffrant d'hémoglobinopathies telles qu'une thalassémie  $\beta$  ;

**Hb Portland-1**, de formule  $\zeta 2\gamma 2$ , est présente en faibles quantités au cours de la vie embryonnaire et fœtale ;

**Hb Portland-2**, de formule  $\zeta 2\beta 2$ , est encore plus instable que la variante Gower-1 mais a été proposée comme traitement par réactivation du gène chez les patients souffrant de thalassémie  $\alpha$ . L'hémoglobine embryonnaire est parfois symbolisée par Hb $\varepsilon$ , qui ne doit pas être confondue avec l'hémoglobine E, notée HbE, laquelle est une variante pathologique d'HbA présentant une mutation délétère sur les sous-unités  $\beta$ , notées  $\beta E$  (Tab. 1) [42].

#### 2. L'hémoglobine fœtale :

L'hémoglobine fœtale HbF, de formule  $\alpha 2\gamma 2$ , remplace l'hémoglobine embryonnaire après 10 à 12 semaines de développement. Elle constitue jusqu'à 95 % du sang du nouveau-né, et est progressivement remplacée par l'hémoglobine adulte HbA à partir du sixième mois suivant la

## Etude bibliographique

naissance. Elle demeure cependant présente à l'état de traces chez l'adulte, où elle n'excède pas 1 % de toutes les variantes d'hémoglobine détectables.

Après 6 mois :

**Hémoglobine A2** ( $\alpha_2 \delta_2$ ) 1,5 à 3 %

**HbF** ( $\alpha_2 \gamma_2$ ) moins de 2 %

**Hémoglobine A3** : sous forme de traces

Les différences ne portent que sur des modifications du nombre ou de la composition des acides aminés des chaînes  $\beta$ ,  $\gamma$  [42].

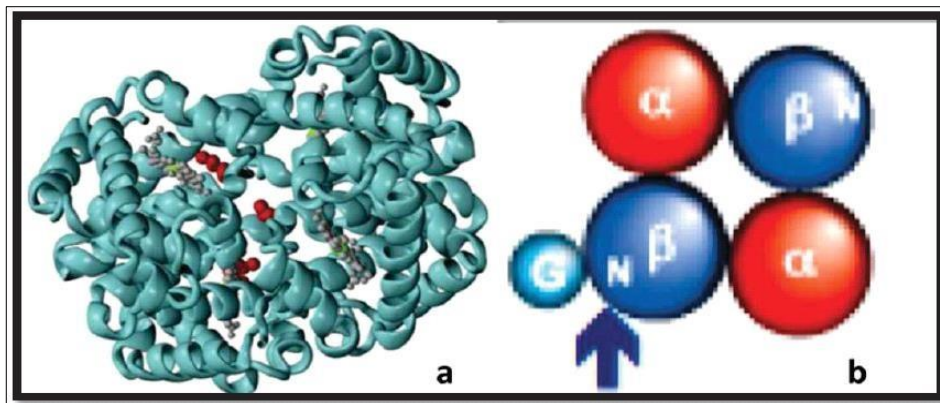
L'hémoglobine a un rôle physiologique, elle permet de fixer l'O<sub>2</sub> au niveau des poumons pour le transporter vers les différents tissus de l'organisme, en fixant quatre molécules d'O<sub>2</sub> par tétramère, une par groupement hème. Elle joue aussi un rôle dans le maintien du pH sanguin à 7.4 grâce à son pouvoir tampon. Au niveau des poumons, l'oxygène se fixe sur l'hémoglobine désoxygénée pour former l'oxyhémoglobine [43].

**Tableau 1** : Différentes hémoglobines exprimées au cours de la vie [4].

Age	Types d'hémoglobines rencontrées	Proportion des différentes hémoglobines	Chaînes de globine	Lieu de synthèse
Adulte	Hb A Hb A2 Hb F	97 % 2,2 – 3,2 % < 1 %	$\alpha_2\beta_2$ $\alpha_2$ $\delta_2$ $\alpha_2$ $\gamma_2$	La moelle osseuse.
Fœtus	Hb F Hb A	80 – 95 % 5 – 20 %	$\alpha_2\gamma_2$ $\alpha_2\beta_2$	Le foie et de la rate
Embryon	Hb Gower 1 Hb Gower 2 Hb Portland		$\xi_2\varepsilon_2$ $\alpha_2$ $\varepsilon_2$ $\xi_2\gamma$ 2	Le sac vitellin

### 2.2 L'hémoglobine glyquée (HbA1c)

L'HbA1c est le résultat d'une réaction générale connue sous le nom de glycation non enzymatique des protéines et qui se traduit par la fixation du glucose sur un résidu amine d'une protéine. Plus exactement, la fixation d'une unité de glucose sur la valine N-terminale d'une chaîne  $\beta$  de globine de l'HbA (hémoglobine n'ayant pas subi le phénomène de glycation). L'HbA peut également fixer des unités de glucose sur des résidus lysine qui se trouvent sur les quatre chaînes de globine entrant dans la structure de l'hémoglobine. C'est pour cette raison qu'il n'y a pas identité entre l'HbA1c et l'hémoglobine glyquée. Cette dernière regroupe toutes les formes d'hémoglobine ayant subi la glycation, quel que soit le site de cette réaction. Dans ces conditions, l'HbA1c n'apparaît que comme une forme particulière, bien que prépondérante, des hémoglobines glyquées (Fig. 6) [44].



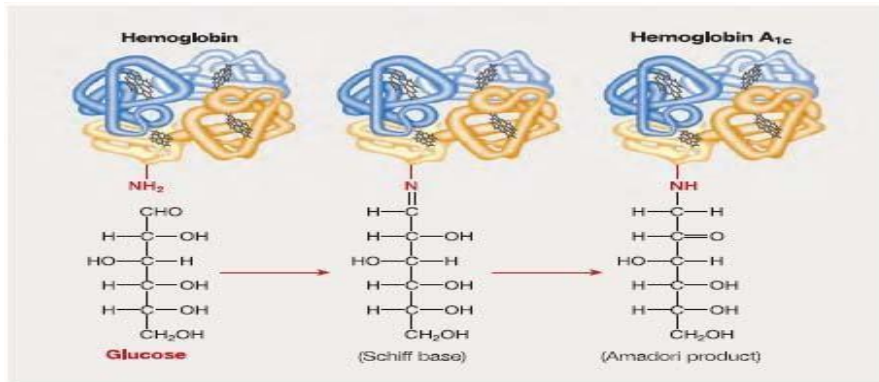
**Figure 6 :** L'hémoglobine glyquée : a: structure 3D; b: représentation schématique

Les hémoglobines HbA1a, HbA1b et HbA1c résultent d'une modification post-traductionnelle. HbA0, composant principal de l'HbA, est glyquée sur des sites qui n'entraînent pas de modification de son pHi. Les différents produits de glycation de l'HbA1 sur l'extrémité N-terminale des chaînes beta s'accompagnent d'une modification de leur pHi : il s'agit des HbA1a1, HbA1a2, HbA1b, HbA1c et HbA1d.

## Etude bibliographique

(Tab. 2).

Avant de donner la fonction cétoamine stable caractéristique de l'HbA1c, il se forme une fonction aldimine (base de Schiff) conduisant à une Hb pré-A1c, labile et minoritaire, qui ne doit pas être évaluée en même temps que l'HbA1c (Fig. 7) [45].



**Figure 7** : La formation de l'hémoglobine glyquée HbA1c [45]

**Tableau 2** : Répartition des différentes fractions de l'hémoglobine chez un sujet non diabétique [29]

Hémoglobine	% de l'Hb totale	Structure
<b>HbA0</b>	<b>90%</b>	Deux chaînes protéiques $\alpha$ et $\beta$ non glyquées.
<b>HbA1c</b>	<b>4%</b>	Glucose fixé sur le NH2 terminal du résidu valine situé à l'extrémité de la chaîne $\beta$ .
<b>HbA1a1</b>	<b>0.2%</b>	Fructose -1.6- diphosphate fixé sur le NH2 terminal du résidu valine situé à l'extrémité de la chaîne $\beta$ .
<b>HbA1a2</b>	<b>0.2%</b>	Glucose -6- phosphate fixé sur le NH2 terminal du résidu valine situé a situé à l'extrémité de la chaîne $\beta$ .
<b>HbA1b</b>	<b>0.5%</b>	Acide pyruvique fixé sur le NH2 terminal du résidu valine situé à l'extrémité de la chaîne $\beta$ .
<b>Hb glyquées diverses</b>	<b>1 à 1.5%</b>	Hb glyquées sur différents acides aminés des chaîne $\alpha$ et $\beta$ de l'HbA.
<b>HbA2</b>	<b>2.5%</b>	Deux chaînes protéiques $\alpha$ $\delta$ non glyquées.



<b>HbF</b>	<b>0.5%</b>	Deux chaîne $\alpha$ et $\gamma$ non glyquées
------------	-------------	---

### 2.3 La glycation

La glycation non-enzymatique connue aussi sous le nom de réaction de Maillard est décrite pour la première fois dans le brunissage des aliments lors du traitement thermique. Les adduits de glycation sont classés en 2 groupes : les adduits de glycation formés à un stade précoce et les produits finaux obtenus durant les stades avancés ainsi appelés produits de glycation avancée ou AGE (*Advanced Glycation-End products*) [46].

Ces produits formés à la fin de la réaction sont des composés irréversibles [47]

La glycation doit être distinguée de la glycosylation qui est une réaction enzymatique nécessaire à la maturation des protéines et correspondant à une fixation d'un ose comme le galactose sur un résidu d'hydroxylysine.

#### 2.3.1 Biochimie de la réaction de glycation non-enzymatique

Selon des études menées *in vivo*, la glycation est particulièrement impliquée dans diverses pathologies comme le diabète, l'insuffisance rénale chronique, l'athérosclérose, le Parkinson ou l'Alzheimer [48,49]

Il s'agit d'un processus moléculaire complexe dans lequel une série de réactions simples et complexes (à plusieurs étapes) ayant des cinétiques différentes sont impliquées. Au cours des étapes précoces de la réaction, les groupements carbonyles (C=O) des sucres réactifs (tel que glucose, ribose) réagissent avec les groupements amines libres (NH<sub>2</sub>) des résidus lysine ou arginine basiques des protéines (tel que collagène), formant une base de Schiff non stable (Fig. 8).

Un réarrangement moléculaire d'hydrogène conduit à la formation d'une cétoamine plus stable appelée produit d'Amadori. Les bases de Schiff et les produits d'Amadori sont des produits primaires de réactions réversibles. Cependant, durant la phase tardive ils peuvent subir des réactions irréversibles d'oxydation, de déshydratation, et

## Etude bibliographique

de fragmentation pour donner lieu à un large groupe de composés complexes, hétérogènes et irréversibles les AGE. Les espèces réactives d'oxygène (ROS) accélèrent la formation d'AGE. Ainsi, lorsqu'une étape d'oxydation a lieu, les produits finaux de la glycation sont appelés produits de glycoxydation avancée

[50,51]

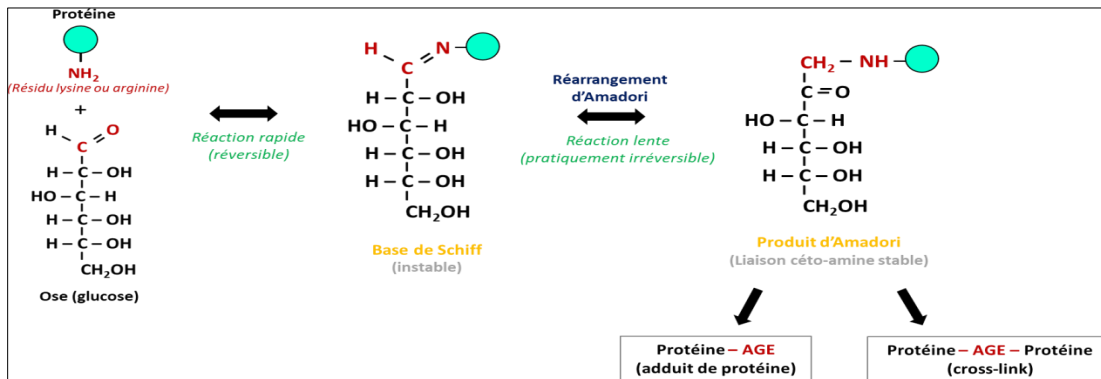


Figure 8 : Etapes de la réaction de glycation [52]

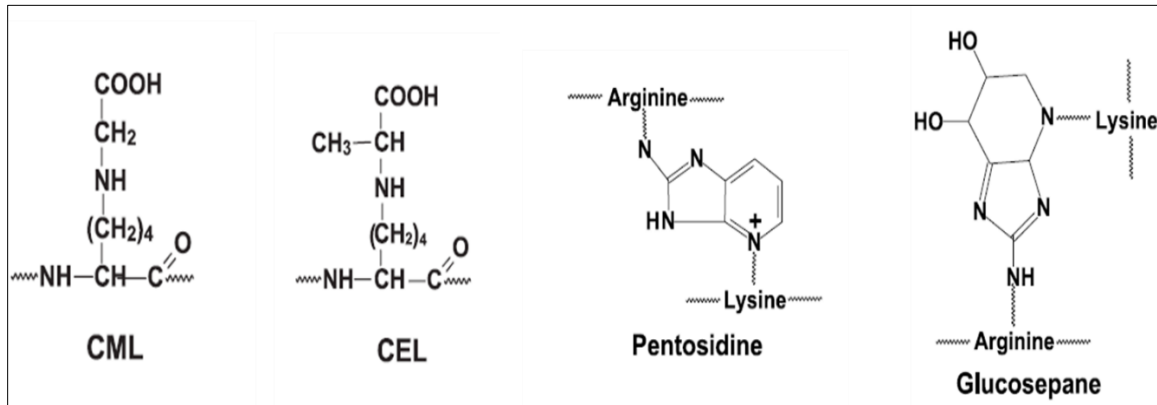
### 2.3.2 Les produits de glycation avancée

Le taux de formation d'AGE dépend de plusieurs facteurs, dont la réactivité et la concentration du sucre (*i.e.* diabète), la demi-vie des protéines (*turnover*), la présence d'espèces réactives d'oxygène, l'alimentation riche en protéines et en graisses et le tabagisme [49].

Les AGE peuvent être sous forme :

- d'adduit de protéines comme la CML (carboxyméthyllisine) ou la CEL (carboxyéthyllisine) correspondant à une modification des chaînes latérales des acides aminés à titre d'exemple la lysine (Fig. 9). La modification des chaînes latérales affecte le profil de charge de la molécule ce qui altère les interactions au sein de la fibre [53].
- de pontages non-enzymatiques qui correspondent aux *cross-links* intermoléculaires formés par des liaisons covalentes croisées. Un *cross-link* peut se produire entre deux molécules adjacentes et impliquer des résidus de lysine-lysine ou lysine-arginine comme la pentosidine et le glucosepane (Fig. 9). Il est possible que ces liaisons entraînent des modifications majeures des propriétés physiques, principalement la rigidification de la fibre,

dénaturation thermique et résistance aux enzymes [53].



**Figure 9** : Structure de quelques AGE caractérisés *in vivo* [54]

Les AGEs ont été retrouvés dans divers tissus d'origine humaine. La pentosidine par exemple a été retrouvée dans la peau, l'aorte, le muscle cardiaque, les poumons, le foie, les reins, le cristallin, les globules rouges et les protéines sanguines [55].

En outre, une étude menée sur un modèle animal diabétique a montré que les AGE sont distribués d'une façon hétérogène au sein d'un même tissu [56].

Dans le cas du diabète, diverses études ont souligné la forte association entre les AGE tissulaires et sériques et la complication de la maladie, notamment pour la CML et la pentosidine [57]. Par exemple, il a été montré que la CML, en particulier, peut causer un cycle pro-inflammatoire contribuant à la progression de la néphropathie [56].

La glycation de l'Hb se produit dès les stades érythropoïétiques, puis tout au long de la présence des globules rouges dans le courant circulatoire. Le processus est cumulatif et le taux d'HbA1c augmente avec l'âge des globules rouges.

## 2.4 Les facteurs influençant la glycation

### 2.4.1 Les conditions réactionnelles

Tout d'abord, la réaction de glycation est favorisée en présence d'une quantité faible en eau car l'étape initiale de la réaction est une déshydratation. Cependant, inversement, de trop faibles teneurs en eau réduisent la solubilité des réactifs et inhibent la réaction.

La réaction de Maillard est favorisée par des milieux alcalins, ceci étant lié à l'augmentation de la réactivité de l'amine libre de la protéine sous la forme basique. Par ailleurs, le pH favorise ou inhibe certaines étapes de la réaction [58].

La réaction de glycation peut avoir lieu à diverses températures, depuis des températures faibles inférieures à zéro degré jusqu'aux températures importantes que l'on peut retrouver lors de cuissons. Seulement, nous pouvons remarquer que la vitesse de réaction est fortement influencée par la température : la réaction est très ralentie en dessous de zéro degré, puis la vitesse de réaction augmente de façon exponentielle avec la température. La durée d'exposition à ces températures influence également la glycation, et elle s'intensifie lorsque la durée du chauffage augmente [58]. La température influe aussi la nature des composés formés. Par exemple, de fortes températures lors de cuissons participent à la formation de mélanoidines, produits qui ne peuvent pas être synthétisés à trente-sept degrés par la réaction de glycation endogène [59].

La présence d'antioxydants comme l'alpha-tocophérol au sein du milieu réactionnel diminue la réaction de glycation [60].

### 2.4.2 La nature et la quantité des réactifs

Les caractéristiques du réactif aminé influencent la réaction de glycation.- Dans le cas d'une protéine,- seuls les acides aminés en position N-terminale ou ceux ayant une fonction aminée en position latérale (lysine, arginine, histidine) sont des cibles de la glycation.

Parmi les protéines glyquées les plus connues, l'hémoglobine glyquée HbA1c et les fructosamines sont seulement des produits d'Amadori. Au contraire, la longue durée de vie de certaines protéines comme le collagène de type I, permet une réaction de glycation complète aboutissant à la formation des AGE [61].

La taille des oses influence aussi la glycation. En effet, il s'avère que la réactivité des glucides diminue avec l'augmentation de leur taille : les pentoses sont ainsi plus réactifs que les hexoses. De plus, le glucose est l'un des oses les moins réactifs, ce qui a l'avantage de limiter les effets délétères causés par l'ose le plus abondant chez l'Homme. La faible réactivité du glucose proviendrait de la grande stabilité de sa structure cyclique.

Les autres facteurs majeurs concernant les glucides sont la quantité de glucides et la durée d'exposition à ces sucres. Une hyperglycémie chronique telle qu'on peut la retrouver dans le

diabète, favorise les différentes étapes de la réaction, entraînant la formation de quantités importantes de produits d'Amadori et par la suite la production et l'accumulation d'AGE [61].

Les hyperglycémies aiguës qui sont provoquées lors de l'ingestion d'aliments riches en sucres simples (gâteaux, pâtisseries...) sont susceptibles d'accentuer le phénomène. Par ailleurs, les états pré-diabétiques (hyperglycémie modérée à jeun et intolérance au glucose) exposent aussi l'organisme à des glycémies élevées qui peuvent favoriser la glycation [62].

En effet, si l'exposition au sucre est moins importante chez le sujet non diabétique, elle est néanmoins continue, la formation et l'accumulation de produits glyqués sont donc inévitables et participent ainsi au vieillissement naturel de l'organisme [63].

### **2.5 Les conséquences de l'altération structurale des protéines lors de leur glycation**

La fixation du glucide sur une protéine va modifier sa structure et ses caractéristiques physiques. Ainsi, la protéine va perdre une partie de ses propriétés (propriétés mécaniques, propriétés chimiques...) et ses fonctions seront altérées. Elle pourra devenir résistante à certaines enzymes dont elle était auparavant le substrat, ce qui provoque son accumulation. Les protéines glyquées de la matrice extracellulaire deviennent moins sensibles à la protéolyse ; par exemple, les fibres de collagène glyquées au sein de la paroi artérielle deviennent résistantes aux enzymes qui sont responsables de son remodelage, ainsi, ces protéines s'accumulent provoquant l'épaississement irréversible de la paroi vasculaire [64].

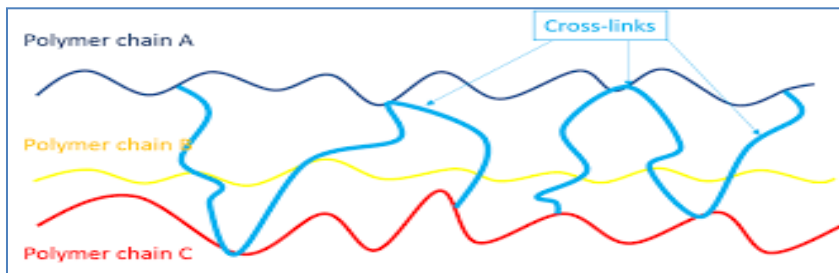
Au sein des tissus, la glycation est à l'origine d'agrégats protéiques dus à des liaisons qui opèrent par trois mécanismes distincts. Le premier mécanisme est la formation de liaisons covalentes entre produits terminaux de glycation. Le deuxième mécanisme est l'oxydation des groupements soufrés (groupements sulfhydriles) en ponts disulfures qui forment des liaisons entre protéines. La glycation peut également générer la formation de nouveaux groupements réactifs au sein d'une protéine, permettant le troisième mode d'agrégation protéique. C'est le cas des protéines plasmatiques qui se fixeront alors sur ces nouveaux sites réactifs formant des agrégats protéiques au niveau de la membrane basale.

N'oublions pas que les AGE pontants permettent aussi des liaisons entre différentes protéines. L'ensemble de ces modes de liaison reliant différentes molécules entre elles, sont des liaisons que l'on appelle cross-links (Fig. 10). Ces liaisons permettent la réticulation des protéines ou cross-linking (leur assemblage), un phénomène qui a lieu au sein de la matrice extracellulaire et qui augmente ainsi considérablement la rigidité de sa structure [66].

## Etude bibliographique

---

Ensuite, la glycation peut provoquer une inhibition des effets biologiques de certaines protéines : c'est le cas des hormones (insuline), des facteurs de croissance ainsi que des peptides à activité antibactérienne tels que le lysozyme ou la lactoferrine [67].



**Figure 10 :** Les liaisons cross-links permettant la réticulation de protéines

Par ailleurs, l'effet de la production accrue de ROS (espèces réactives de l'oxygène) est potentialisé par la réduction des défenses antioxydantes. Une diminution des défenses antioxydantes peut conduire à l'apparition d'un stress oxydant dans les tissus. De nombreuses études, chez des patients diabétiques de type 1 ou 2 ont montré une diminution significative de la capacité antioxydante dans le plasma.

Si la glycation des enzymes pourrait être en partie responsable de la diminution de l'activité antioxydante, l'augmentation suggère plutôt un mécanisme compensatoire des cellules en réponse à la production excessive de radicaux libres [69].

### 3. Dosage de l'HbA1c

L'hémoglobine glyquée A1c, dosée depuis une quarantaine d'années dans les laboratoires de biologie médicale, a gagné ses galons de paramètre de référence du suivi de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques [70].

#### 3.1 Méthodes de dosage de l'HbA1c

Des efforts considérables ont été faits depuis des décennies pour améliorer et standardiser ce dosage notamment par plusieurs sociétés savantes internationales. Une démarche particulièrement active et efficace a été faite en ce sens par le

Diabetes Control and Complication Trial [DCCT, 1993], l'United Kingdom Prospective Diabetes Study [UKPDS, 1998] et de l'International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) [71].

Le rapprochement des différentes standardisations est largement entamé mais pas tout à fait complet car ce sont encore actuellement les recommandations du DCCT qui font le plus souvent référence pour le suivi des patients [72].

Il existe actuellement sur le marché une vingtaine de techniques différentes pour ce dosage [73]. Malgré cette diversité, les résultats produits sont assez proches et quasiment commutables d'une méthode à une autre. Parmi ces méthodes :

- Méthode utilisant l'affinité du glucose pour l'acide phényl-boronique, c'est la plus ancienne et dose l'ensemble des hémoglobines glyquées
- Méthodes utilisant les variations de charge mettent en évidence l'HbA0, HbA1a, HbA1b et l'HbA1c. Il s'agit des techniques par électrophorèse, ou le plus souvent par chromatographie sur résine échangeuse d'ions, ou Chromatographie liquide haute performance (HPLC) ont acquis la reconnaissance de méthodes dites de référence. Elles ont de nombreux atouts : automatisation, spécificité, capacité à identifier les variants de l'hémoglobine.
- Méthodes utilisant le caractère immunologique de l'HbA1c, par immunoturbidimétrie ou immuno-inhibition, donnent des résultats variables selon les épitopes reconnus [74].

Indépendamment de la méthode de dosage, l'interprétation du résultat d'HbA1c doit tenir compte des éventuelles interférences physiopathologiques comme la présence d'hémoglobinopathies, d'anémies, d'hémorragies [74].

### 3.2 Standardisation de dosage de l'HbA1c

Au moment de la publication des études DCCT et UKPDS (en 1993 et 1998, respectivement), il n'y avait aucune cohérence dans la communication des résultats d'HbA1c. La diversité dans la biochimie de la glycation, les exigences cliniques et de gestion ont donné lieu à un large éventail de méthodes de dosage de l'HbA1c depuis les années 1960.

## Etude bibliographique

---

Deux groupes de travail, l'un nommé NGSP basé aux Etats-Unis et le second, l'IFCC ont mis en place parallèlement une standardisation de la méthode de dosage de l'HbA1c.

L'atout majeur du NGSP est de s'appuyer sur les travaux menés par le DCCT et UKPDS.

Ceci a abouti à la coexistence de deux valeurs différentes pour l'HbA1c avec un ordre de grandeur comparable, mais des valeurs usuelles d'HbA1c de 1 à 2% plus basses avec la méthode IFCC par rapport à DCCT/NGSP. Ces différences ont suscité un vaste débat sur la façon dont le dosage de l'HbA1c doit être exprimé et dès lors, les sociétés internationales de diabétologie et l'IFCC ont pris, en 2007, les décisions suivantes : toutes les méthodes de mesure d'HbA1c doivent être basées sur la méthode IFCC et exprimées en mmol/mol ou en unités dérivées (pourcentage d'Hb totale) par une conversion utilisant une équation directrice [76].

Les master équations pour la conversion des unités de l'IFCC en unités NGSP sont établis et contrôlées par les réseaux de l'IFCC et du NGSP .

$$\text{NGSP\%} = 0.0915 \times \text{IFCC mmol/mol} + 2.15$$

$$\text{Et vice versa IFCC mmol/mol} = 10,93 \text{ NGSP\%} - 23.5 \quad [77].$$

La connaissance de l'ensemble des facteurs pouvant influencé le dosage de l'HbA1c est essentiel pour pouvoir interpréter le résultat et pour une prise en charge optimale du patient diabétique [78].

La validité d'un résultat d'hémoglobine glyquée est conditionnée par :

\*Une durée de vie normale des globules rouges, soit 120 jours,

\*Et une synthèse normale de l'hémoglobine, soit 97 à 99 % d'HbA.

Si l'un de ces paramètres est modifié, l'équilibre entre réaction de synthèse/dégradation et réaction de glycation non-enzymatique est perturbé et l'interprétation du dosage devient délicate voire impossible [79].

On considère qu'un diabète est bien équilibré quand l'HbA1c est inférieure à 6,5 %. Le diabète est moyennement équilibré si l'HbA1c est compris entre 6,5 % et 7,5 %. Il est mal équilibré si HbA1c est au-delà de 8 %.

Malgré certaines limitations, la mesure de l'HbA1c reste le moyen le plus simple et le plus fiable actuellement pour obtenir un reflet de la glycémie moyenne [4].



### 4. Place de l'HbA1c dans le diagnostic du diabète sucré

Depuis plusieurs décennies, les critères diagnostiques du diabète sont basés sur des valeurs glycémiques comme la glycémie à jeun ou après prise de glucose (test de tolérance au glucose – TTG). En 2010, l'American Diabetes Association a approuvé l'utilisation de l'hémoglobine glyquée comme outil diagnostique pour le diabète et le prédiabète basé sur les recommandations d'un panel d'experts internationaux incluant des représentants de l'ADA, de l'International Diabetes Federation (IDF) et l'European Association for the Study of Diabetes (EADS) [80].

La Société suisse d'endocrinologie (SSED) a récemment approuvé l'application de ces recommandations en Suisse [81].

L'HbA1c est dorénavant un outil de dépistage pour le diabète validé par les sociétés d'experts en diabétologie et possède de nombreux avantages et caractéristiques intéressants. Cependant, le dosage de l'HbA1c doit être fait à l'aide d'une mesure standardisée et le résultat interprété en tenant compte des différentes limites d'interprétation [82].

Sur la base d'un lien épidémiologique entre le taux de glycémie et les complications microvasculaires (rétinopathie principalement), les seuils diagnostiques de diabète ont pu être établis à  $\geq 7$  mmol/l (126 mg/dl) pour la glycémie à jeun et  $\geq 11,1$  mmol/l (200 mg/dl) deux heures post-TTG. De même, les valeurs-seuils pour l'HbA1c ont été établies pour le diabète à  $\geq 6,5\%$  et pour le prédiabète entre 5,7 et 6,4% [80].

# **Matériel et méthodes**

### 1. L'échantillonnage

L'étude a été menée sur 69 personnes atteintes de diabète, provenant de différentes régions du pays.

Cet échantillon a été sélectionné au niveau de CHU Constantine, laboratoires d'analyses médicales privés : Dr. Mehrzi (Constantine), Dr. DOULA (Mila) ...

Pour chaque personne, nous connaissons : l'âge, le sexe, le type de diabète et la durée de la maladie, le bilan sanguin.

Un groupe témoin de 25 personnes a été également réuni.

### 2. Le prélèvement sanguin

Les tests sanguins sont généralement effectués après au moins 12 heures de jeun au niveau du pli du coude.

La collecte s'effectue sur deux types de tubes. Tube sec pour la glycémie et les triglycérides (TG). Un

tube à EDTA contenant l'anticoagulant pour l'HbA1c.

Afin de séparer le sérum des autres constituants sanguins, le sang est centrifugé à 1000 rpm pendant 5 minutes.

### 3. Les dosages

Les paramètres suivants ont été dosés : la glycémie, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et les triglycérides (TG).

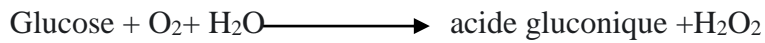
#### 3.1 Dosage de la glycémie

Le dosage de la glycémie est effectué manuellement grâce à un spectrophotomètre, en utilisant le Kit Biomaghreb (Annexe1)

Le dosage du glucose de plasma sanguin est réalisé par une méthode colorimétrique, en présence de la glucose-oxydase selon la réaction suivante :

## Matériel et méthodes

---



Puis en présence de la peroxydase et du phénol on obtient :

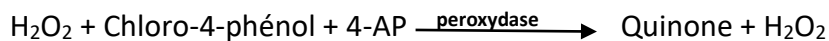
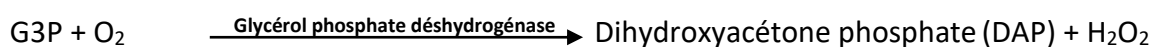
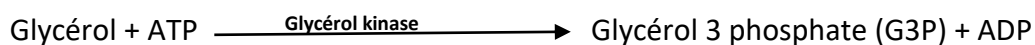


L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration en glucose.  
[83].

### 3.2 Dosage des triglycerides (TG)

C'est un dosage enzymatique et colorimétrique réalisé par la méthode de Foussati et Prencipe (1982).

L'intensité de la coloration rose est proportionnelle à la concentration en TG.  
[84].



[85].

L'intensité de la coloration rose est proportionnelle à la concentration en TG [86].

### 3.3 Dosage de l'Hba1c

L' HPLC est basé sur le principe de la chromatographie liquide haute performance avec une colonne échangeuse de cations utilisant les différences d'interactions ioniques entre les composants de l'hémoglobine pour les séparer.

Le dosage de HbA1c a été réalisé en utilisant l'analyseur HLC-723GX (Fig. 11)



**Figure 11** : Analyseur de l'hémoglobine glyquée HLC-723GX

## 4. Analyses statistiques

La moyenne est calculée selon l'équation :

$$X = \frac{1}{n} \sum x_i$$

Une comparaison de moyennes observées est réalisée par le test (t) de Student au moyen du logiciel Xlstat

# Résultats

## 1. Description de la population étudiée

La population étudiée regroupe 69 patients dont 35 sont des diabétiques de type 1 soit 50,72 % et 34 sont des diabétiques de type 2 soit 49,28 % (Fig. 12).

Le groupe témoin de personnes saines est de 25.

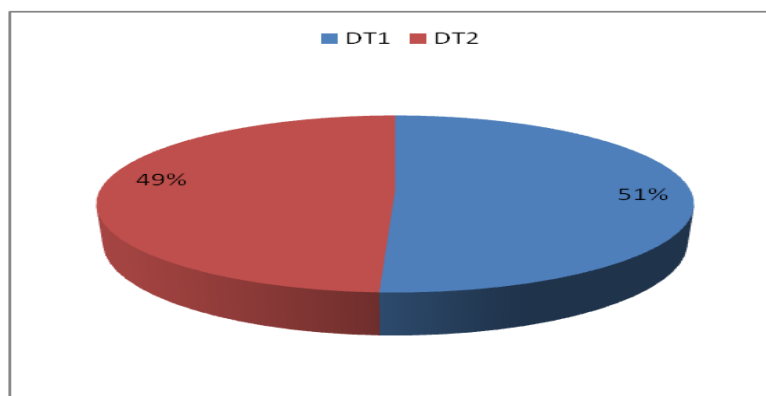
Parmi les diabétiques se trouve 33 hommes (48%) et 36 femmes (52%)(Fig. 13).

La moyenne d'âge du groupe de diabétiques est de 39 ans.

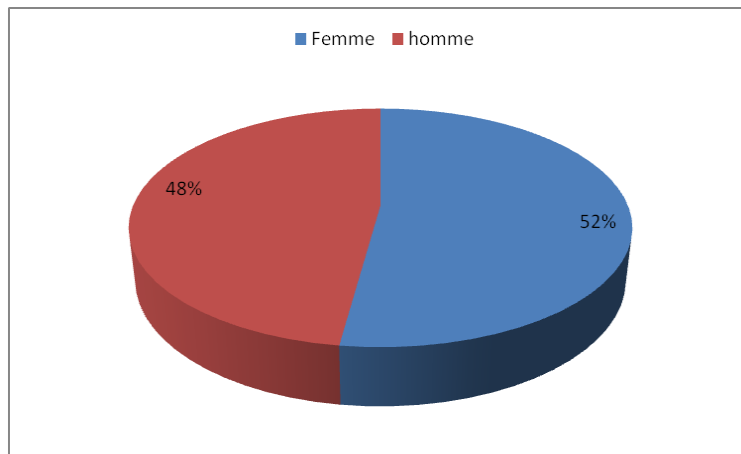
Le diagramme illustre la répartition de la population (n =69), qui comprend : Il y avait (35) cas de diabète de type 1 (50.72%) et 34 cas de diabète de type 2 (49.28%), ce qui indique que

le diabète de type 1 a la prévalence la plus élevée.

(Fig. 12)



**Figure 12 :** Répartition de la population étudiée selon le type de diabète.



**Figure 13** : Répartition de la population étudiée selon le sexe

## 2. Les comparaisons

### 2.1 Comparaison entre les sujets diabétiques et le groupe témoin

Les moyennes de la glycémie et de l'HbA1c du groupe de diabétiques (69) et du groupe témoin des sujets non malades (25) ont été comparées. Cela afin de pouvoir vérifier si une différence existe entre les deux groupes (Tab. 3).

**Tableau 3** : Comparaison de moyennes chez les sujets diabétiques et les témoins.

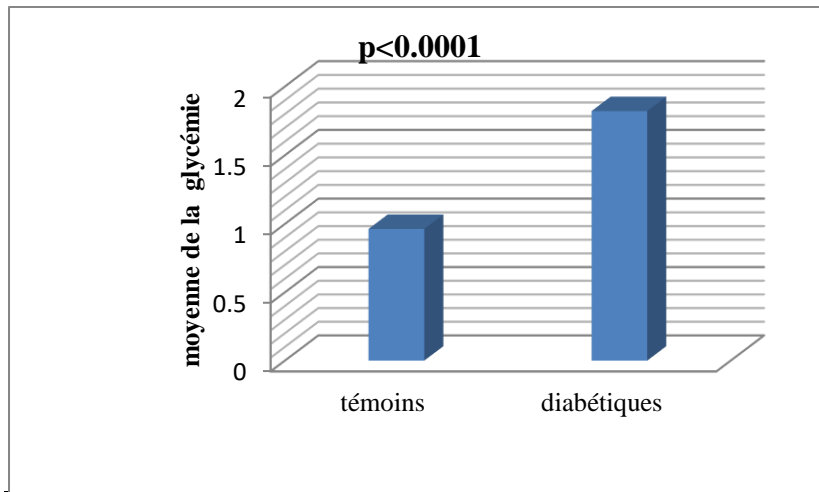
paramètre	diabétiques	témoins	P-value
Glycémie (g/l)	1.836±0.786	0.962±0.139	< 0.0001 S*
HbA1c %	9.354±2.280	4.780±1.216	< 0.0001 S*

\*S : Significatif P < 0.0001

- **la glycémie**

Les sujets diabétiques présentent une moyenne plus élevée de (1.836±0.786) (g/l) contre (0.962±0.139) (g/l) pour les témoins (Fig. 14). Ces deux valeurs présentent une différence significative selon le test statistique.



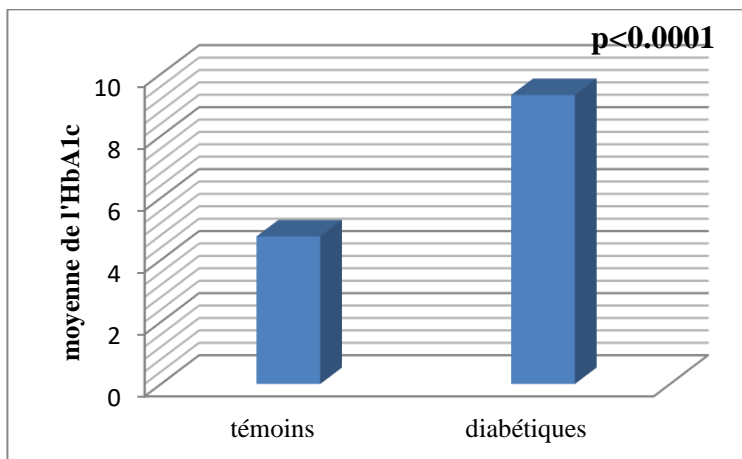


**Figure 14 :** Variation de la glycémie entre les sujets diabétiques et les témoins.

- **l'hémoglobine glyquée :**

Le taux moyen de l'hémoglobine glyquée est exprimé en pourcentage (Tab.3) .

Les résultats montrent normalement une valeur d'HbA1c plus élevée chez les diabétiques ( $9.354 \pm 2.280$ ) % que chez les témoins ( $4.780 \pm 1.216$ ) %. Cette différence est significative selon le test statistique de student . (Fig. 15).



**Figure 15 :** Variation de l'HbA1c chez les sujets diabétiques et les témoins.

### 2.2 Effet sexe

Les moyennes de la glycémie et de l'HbA1c du groupe de diabétiques partagés en groupe de femmes (36) et groupe d'hommes (33) ont été comparées. Cela afin de pouvoir vérifier si une différence existe entre les deux sexes (Tab. 4).

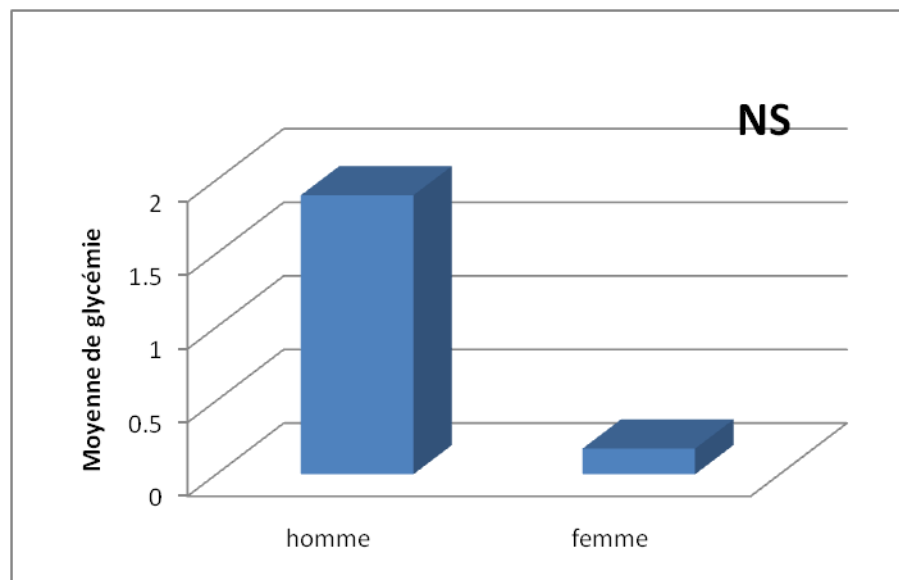
**Tableau 4** : Comparaison de moyennes selon le sexe des patients.

paramètre	Homme	femme	P-value
Glycémie (g/l)	1.896±0.827	0.174±0.773	0.434 NS*
HbA1c %	9.775±2.322	8.873±2.199	0.111 NS*

\*NS : Non Significatif

- **la glycémie**

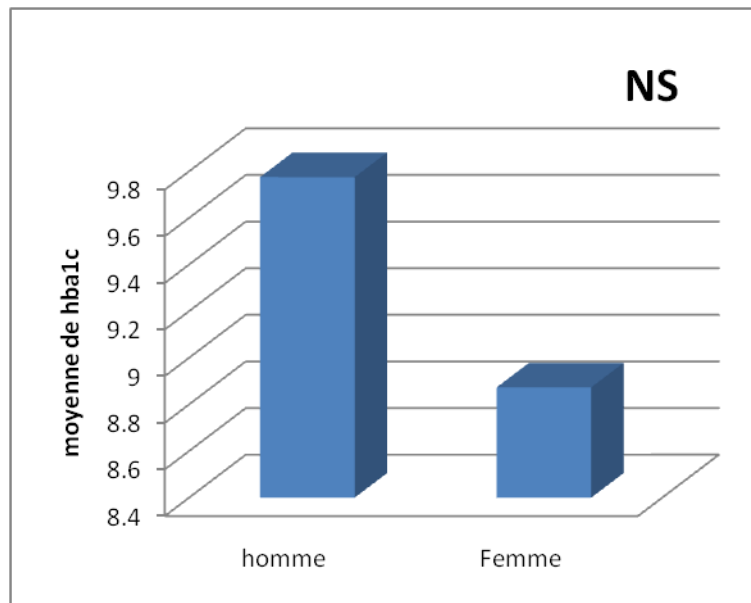
Les femmes diabétiques présentent une moyenne plus faible de (0.174±0.773) (g/l) contre (1.896±0.827) (g/l) pour les diabétiques de sexe masculin (Fig. 16). Ces deux valeurs ne présentent pas de différence significative.



**Figure 16:** Variation de la glycémie selon le sexe chez les sujets diabétiques

- **l'hémoglobine glyquée :**

Les résultats montrent une valeur d'HbA1c plus élevée chez les hommes (9.775±2.322) % que chez les femmes (8.873±2.199) %. Cette différence reste non significative selon le test statistique (Fig. 17).



**Figure 17** : Variation de l'HbA1c selon le sexe des patients diabétiques

### 2.3 Effet âge

Deux groupes de diabétiques ont été formés selon l'âge des patients. La tranche des 35 ans et moins et celle des plus de 35 ans.

Le tableau 5 représente la comparaison de moyenne entre les deux groupes.

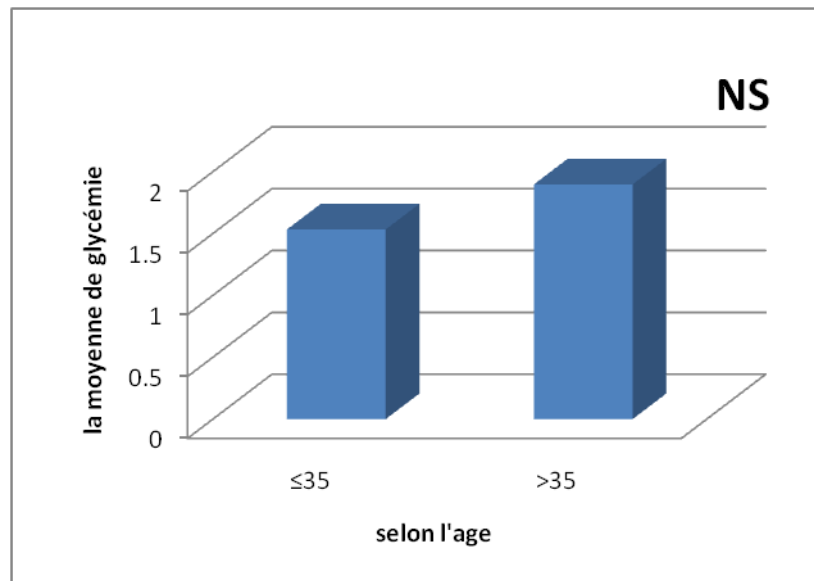
**Tableau 5**: Comparaison de moyennes selon l'âge des patients diabétiques

Paramètre	≤35 ans	>35ans	P-value
Glycémie (g/l)	1.387±0.813	1.291±0.554	0.580 NS*
HbA1c %	9.413±2.535	9.230±2.276	0.775 NS*

\*NS : Non Significatif

- **la glycémie :**

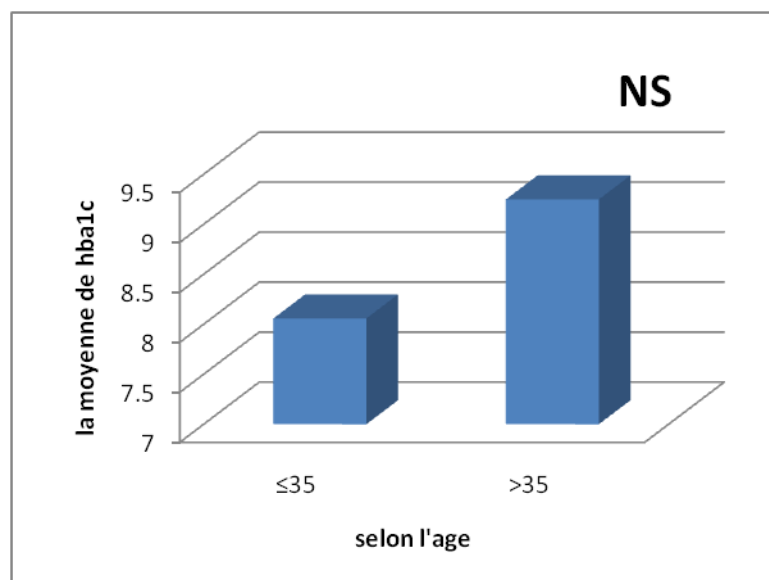
La moyenne glycémique chez les moins de 35 ans est de (1.387±0.831) (g/l), celle des plus de 35 ans est de (1.291±0.554) (g/l). La différence entre les deux n'est pas significative (Fig. 18).



**Figure 18 :** Variation de la glycémie selon l'âge des diabétiques.

- **l'hémoglobine glyquée :**

La valeur moyenne de L'HbA1c chez le groupe des 35 ans et moins est de  $(9.413 \pm 2.535)\%$ . Elle est légèrement plus élevée que celle des plus de 35 ans  $(9.230 \pm 2.276)\%$ . Toute fois cette différence reste non significative. (Fig. 19)



**Figure 19:** Variation de l'HbA1c selon l'âge des diabétiques.

# Résultats

## 2.4 Effet type de diabète (DT1, DT2)

Dans la population étudiée deux groupes de patients apparaissent selon le type de leur diabète. Les diabétiques de type 1 (35 malades) et les diabétiques de type 2 (34 malades).

Les moyennes de leurs glycémies, de leur HbA1c et leur taux de TG ont été comparées

(Tab. 6).

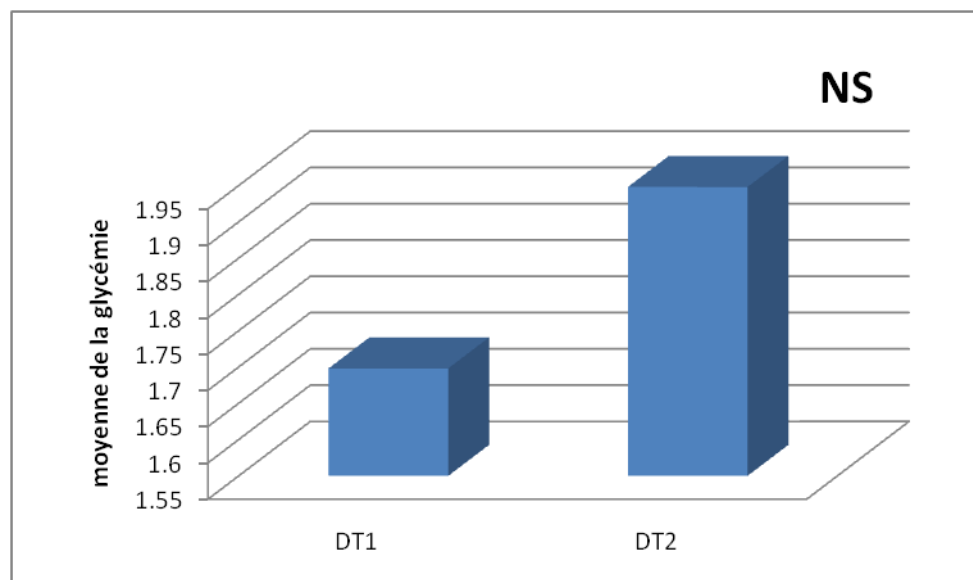
**Tableau 6:** Comparaison de moyennes selon le type de diabète

Paramètre	DT1	DT2	P-value
Glycémie (g/l)	1.311±0.677	1.315±0.602	0.981 NS *
HbA1c %	9.222±2.477	9.286±2.250	0.912 NS*
TG (g/l)	1.291±0.554	1.387±0.813	0.580NS*

\*NS : Non Significatif

- **La glycémie :**

Il apparaît que les diabétiques de type 2 ont une moyenne glycémique (1.315±0.602) (g/l) très proche de celle des diabétiques de type 1, (1.311±0.677) (g/l) (Fig. 20). La différence entre les moyennes n'est donc pas significative.



**Figure 20 :** Variation de glycémie selon le type de diabète.

- **L'hémoglobine glyquée**

## Résultats

Egalement concernant l'HbA1c, la différence entre les groupes des deux types de diabète n'est pas significative (Fig. 21). Les malades de type 1 ont une HbA1c moyenne de  $(9.222 \pm 2.477)$  %, ceux de type 2 ont une HbA1c moyenne de  $(9.286 \pm 2.250)$  %.

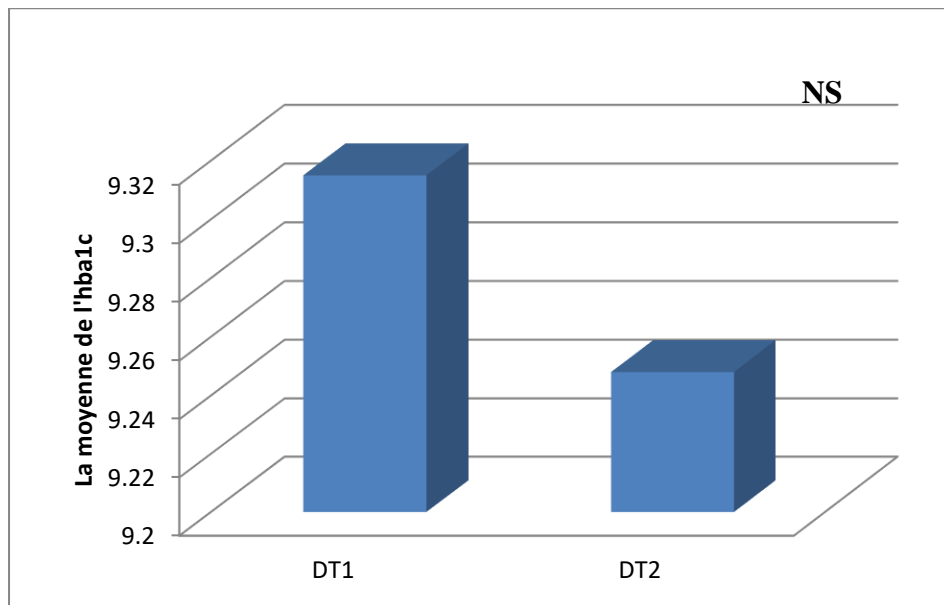


Figure 21 : Variation de l'HbA1c selon le type de diabète.

- **Les triglycérides (TG)**

Bien que les diabétiques de type 1 présentent un taux moyen de TG  $(1.291 \pm 0.554)$  (g/l) un peu plus faible que celui des diabétiques de type 2  $(1.387 \pm 0.813)$  (g/l), cette différence n'est pas statistiquement significative. (Fig. 22)

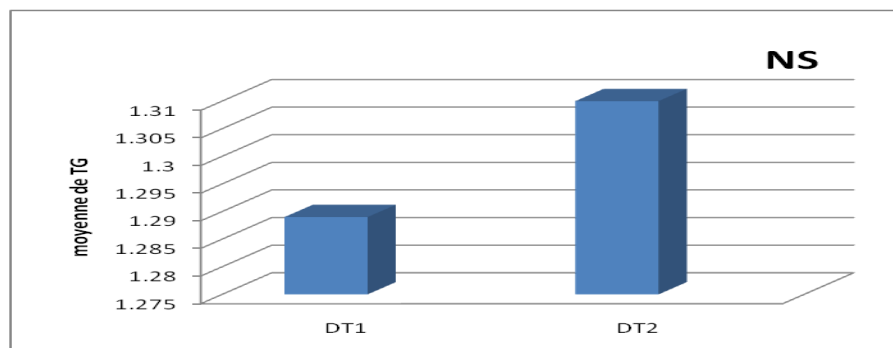


Figure 22 : Variation du taux de triglycérides selon le type de diabète.

## Résultats

### 2.5 Effet ancienneté de la maladie

Deux groupes de malades ont pu être formés. Ceux qui ont un diabète assez récent (moins de 5 ans) et ceux qui ont un diabète depuis plus de 5 ans. (Tab. 7)

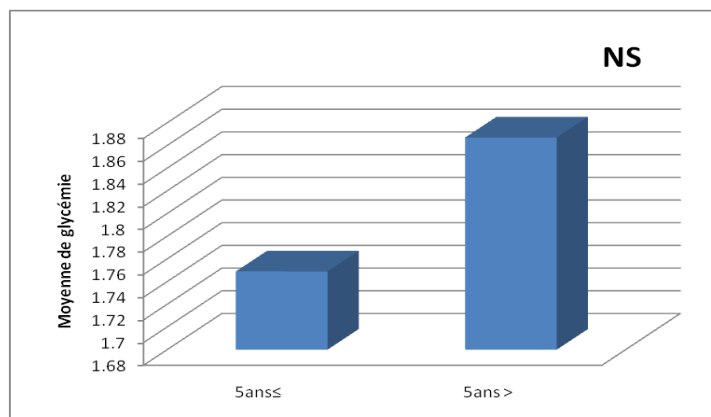
**Tableau 7** : Comparaison de moyenne selon l'ancienneté du diabète.

Paramètre	Diabétiques depuis moins de 5ans	Diabétiques depuis plus de 5ans	p-value
Glycémie (g/l)	1.783±0.796	1.892±0.784	0.579 NS*
HbA1c %	9.296±2.368	9.362±2.227	0.910 NS*
TG (g/l)	1.114±0.527	1.411±0.690	0.063 NS*

\*NS : Non Significatif

- **La glycémie :**

La glycémie moyenne des malades depuis moins de 5 ans (1.783±0.796) (g/l) est légèrement moins élevée que celle des malades depuis plus de 5 ans (1.892±0.784) (g/l). Selon le test t, cette différence n'est pas significative (Fig. 23).

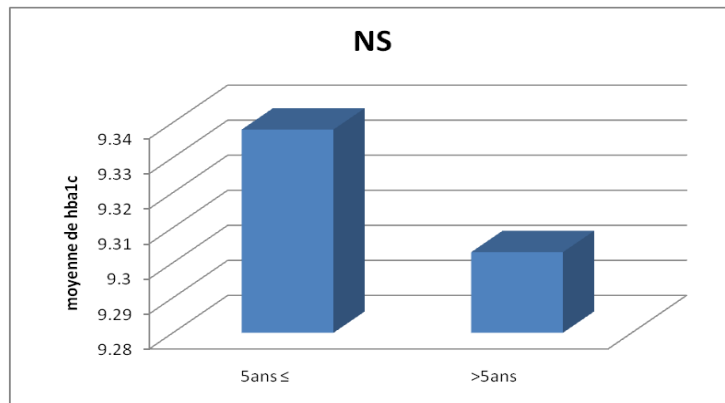


**Figure 23** : Variation de la glycémie selon l'ancienneté du diabète.

- **L'hémoglobine glyquée :**

Aucune différence significative entre les deux valeurs moyenne de l'HbA1c des deux groupes de malades n'a été relevée concernant la durée de la maladie.

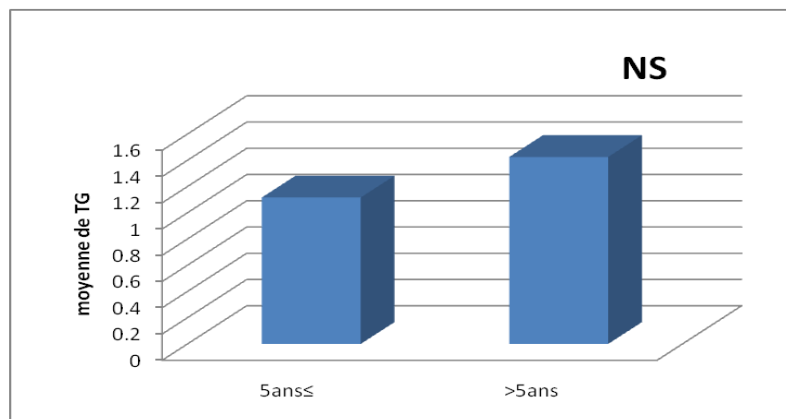
Effectivement, ceux qui sont malades depuis moins de 5 ont une HbA1c de (9.296±2.368) % et ceux qui sont malades depuis plus de 5 ans ont un taux de (9.362±2.227)%. (Fig. 24)



**Figure 24** : Variation de l'HbA1c selon l'ancienneté du diabète.

- **Les Triglycérides**

Le taux des TG chez les malades depuis plus de 5 ans ( $1.411 \pm 0.690$ ) (g/l) est légèrement plus élevé que celui des malades depuis moins de 5 ans ( $1.114 \pm 0.527$ ) (g/l). Cependant la différence reste statistiquement (Fig. 25) non significative.



**Figure 25** : Variation des triglycérides selon l'ancienneté du diabète.



# Discussion

Le but de cette étude est de mettre en évidence l'importance de l'HbA1c dans le suivi de la maladie. Egalement d'essayer d'établir un lien entre un diabète ancien ou avec des complications et ce paramètre.

La population étudiée est composée de 69 patients diabétiques. 52,17 % des patients sont des femmes et 47,83 % sont des hommes. Dans la littérature il est reporté une prévalence du diabète plus élevée chez les hommes (6,4 %) que chez les femmes (4,5 %) [87].

Les résultats du test statistique concernant la glycémie et l' HbA1c, en comparant le groupe des diabétiques et le groupe des témoins montrent une différence significative.

La population des diabétiques est partagée en deux groupes selon le type de diabète. Les patients ayant un diabète de type 1 représentent 50,72 % de la population étudiée. Ceux ayant un diabète de type 2 représentent 49,28%. Ces deux groupes de diabétiques sont presque équivalents dans notre population. Cependant, Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente puisqu'il représente environ 92 % des personnes diabétiques contre 6% pour le diabète de type 1. Cette pathologie est souvent observée dans le monde et touche même les enfants, cependant une estimation précise de la prévalence mondiale de ce type de diabète est difficile (OMS 2016).

Il est noté que les femmes diabétiques, dans notre travail, ont une moyenne glycémique supérieure à celle des hommes sans que cette différence soit significative. Cela est probablement lié au fait que les femmes sont plus sédentaires que les hommes, qu'elles peuvent être touchées par l'obésité ou l'angoisse et le stress plus que les hommes [88].

Afin de vérifier si d'autres facteurs ont un impact sur le taux d'HbA1c chez les personnes diabétiques, plusieurs comparaisons de moyennes ont été réalisées.

Il est noté qu'il n'y a aucune différence significative entre les valeurs d'HbA1c des femmes et des hommes diabétiques. Bien que la valeur de l'HbA1c moyenne relevée dans nos résultats est un peu plus élevée chez les hommes que chez les femmes malades.

## Discussion

---

De plus il est remarqué que ces deux groupes de malades présentent des valeurs de leur hémoglobine glyquée (HbA1c) non significativement différentes. Le taux de l'HbA1c étant plus faible chez les malades plus âgés (âge > 35 ans). Il est de 8% ce qui reflète un diabète pas bien équilibré.

Cependant, d'autres études ont montré que l'âge plutôt que le sexe affecte de manière significative les résultats du test HbA1c [89]

Par ailleurs, Charuruks et al. ont constaté que les valeurs moyennes d'HbA1c variaient de 4,79 à 6,15 % avec une médiane de 5,47 % pour la tranche d'âge de 19 à 78 ans. De plus, leur groupe d'étude comprenait 99 hommes et 45 femmes, et les résultats de l'HbA1c étaient significativement influencés par l'âge plutôt que par le sexe [90].

Effectivement, l'HbA1c est un marqueur important dans le diagnostic et le suivi du patient diabétique de type 1 et de type 2. Il est le reflet de l'équilibre glycémique sur une période moyenne de 2 à 3 mois. De là un chiffre qui se situe entre 4 et 6 % (20 à 42 mmol/mol) est souhaitable. La formation de l'hémoglobine glyquée est augmentée chez le patient diabétique mal équilibré et est corrélée à l'apparition des complications dégénératives à long terme de la maladie [91].

Cela pourrait amener à dire que probablement le taux d'HbA1c augmente avec un diabète mal équilibré. Cela reste à vérifier d'autant que nous n'avons pas relevé de différence dans le taux d'HbA1c chez les patients ayant un diabète depuis plus de 5 ans et ceux ayant un diabète récent (moins de 5 ans), et cela chez les patients de type 1 ou de type 2.

Contrairement à une autre étude, pour les facteurs non-génétiques, 1974 articles ont été répertoriés dont 78 ont été sélectionnés. La plupart de ces articles portent sur l'étude de l'effet d'un facteur particulier sur le taux d'HbA1c. Les principaux facteurs influençant le taux d'HbA1c sont : le statut pubertaire, le statut socio-économique, l'ethnie, la durée du DT1, l'adhérence et le type de traitement [91].

Pour diagnostiquer et surveiller l'hyperlipidémie, facteur d'augmentation du risque vasculaire, notamment chez les diabétiques, il est crucial de mesurer la concentration sanguine en triglycérides [92].

Il est noté que les TG chez les diabétiques de type 1 présentent un taux moyen légèrement plus faible par rapport aux diabétiques de type 2. Les valeurs moyennes des TG sont proches de la limite supérieure sans dépasser, pour autant, les normes (0.45 et 1.75 g/l pour les

## Discussion

---

hommes, 0.35 et 1.40 g/l pour les femmes). Cette différence n'est pas statistiquement significative.

Chez les diabétiques depuis plus de 5 ans, le taux de TG est un peu plus élevé que chez les diabétiques récents (moins de 5 ans). Cependant la différence reste non significative.

Le taux, chez les malades depuis plus de 5 ans, ne dépasse pas les normes mais est dans la limite supérieure. Cela est le signe d'un diabète mal équilibré noté également pour les valeurs de l'HbA1c. Ce qui pourrait suggérer l'apparition de complication vasculaires chez ces malades.

Plusieurs études, montrent qu'une augmentation des TG chez les diabétiques de type 2 est la conséquence d'une résistance à l'insuline et d'une augmentation de la synthèse hépatique de lipoprotéines de très basse densité (verylow-densitylipoproteins, VLDL) [93].

# Conclusion

## Conclusion

---

Le dosage de l'HbA1c représente un paramètre de référence pour la surveillance de l'équilibre glycémique.

L'objectif de ce travail consiste à établir un lien entre l'HbA1c, ainsi que la glycémie et les triglycérides des diabétiques vis-à-vis de leur sexe, âge, type de diabète et l'ancienneté de la maladie, également l'importance de l'HbA1c dans le diagnostic et le suivi du diabète.

De ce fait, le présent travail suggère une prévalence du diabète de type 1.

Le nombre de femmes diabétiques serait en augmentation.

Le bilan glycémique est clairement déséquilibré chez les patients malades. Leur HbA1c étant suffisamment élevée suggérant un diabète mal équilibré.

L'HbA1c est pareil chez les diabétiques hommes et les diabétiques femmes.

L'âge des diabétiques ne semblent pas avoir d'effet sur l'HbA1c.

La durée de la maladie ne semble pas être un facteur influençant l'HbA1c.

Actuellement, le taux de l'HbA1c est connu pour être corrélé au risque de complications du diabète cependant, l'HbA1c ne contient pas toutes les informations glycémiques et son dosage est influencé par différents paramètres indépendants de la glycémie.

Dans ce contexte, cette étude mérite d'être reconduite avec un échantillon plus grand en ciblant à titre d'exemple les étiologies des dysfonctions d'autres paramètres tels que les paramètres lipidiques.

**Références**

**Bibliographiques**

- [1] International Diabetes Federation (IFD). Diabetes. Atlas, 2006
- [2] Blickle J.F. 2014. Chapitre 17 - Diabète. Nutrition Clinique Pratique -pp 189-206.
- [3 ] Fédération Internationale de Diabète (FID) Atlas 2015 (septième édition)
- [4]Procopiou M. (2006). Hémoglobine glyquée : mise au point et nouveautés. Revue Médicale Suisse. 31392
- [5] Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global Burden of hypertension : analysis of worldwide data. Lancet 2005;365:217-23.
- [ 6 ] Bauduceau B., Bordier L., Dupuy C., Mayaudon H. 2010. La prise en charge du diabète type 2 : l'HbA1c reste-t-elle le seul objectif. Médecine Nucléaire 34. pp 561.
- [7]Guérin-Dubourg A. (2014). Étude des modifications structurales et fonctionnelles de l'albumine dans le diabète de type 2 : identification de biomarqueurs de glycoxydation et de facteurs de risque de complications vasculaires. Thèse de doctorat. Université de Toulouse. France : p 89
- [8] American Diabetes Association. (2008) Standards of Medical Care in Diabetes; Diabetes; 31 (1); S12-S54
- [9]Perlemuer L. et Perlemuter G. (2010). Cycle de la vie et grandes fonctions. ed. Elsevier Mosson. Paris : 342p.
- [10]Tortora G.J. et Derrickson B. (2009). Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. ed. de Boeck. Paris : 594p.
- [11]Marieb V. (2008). Biologie humaine principes d'anatomie et de physiologie. Ed .Pearson.France : 507p.
- [12]Dalamarche P., Dufour M., Perlemuter L. et Multon. (2002). Anatomie, physiologie, biomécanique en STAPS. Ed. Elsevier Masson, Paris : 287p.
- [13]Guinard H. (2001). Physiologie humaine. Ed. Pradel. Paris: 606p.



- [14]Dali-Sahi M., Benmansour D., Aouar A. et Karam N. (2012). Étude de l'épidémiologie du diabète de type 2 dans des populations endogames de l'ouest algérien. Les banes Science Journal, N°13 :17-26.
- [15]Langlois A. (2008). Optimisation de la revascularisation des îlots pancréatiques au cours de la transplantation : approche génétique ou pharmacologique. Thèse doctorat. Université Louis Pasteur Strasbourg. France : 231p
- [16]Baalbaki L. (2012). Les traitements innovants du diabète de type 1. Thèse doctorat en pharmacie, Université Joseph Fourier, France : 133p.
- [17] Bouchard P. (2010). Diabète sucré de type 1. Société française d'endocrinologie. Thèse doctorat. Université Toulouse, Paris : 24p.
- [18]Dubois-Laforgue D. (2000). Diabète type 1 et environnement médecine/ science. 16 (10) : 1045-1050.
- [19]Chassang M. et Gautier A. (2019). Les maladies chroniques. Conseil économique, social etenvironnement. Journal officiel de la république française. N° 7 : 71p.
- [20]Grimaldi A. (2000). Critères diagnostiques du diabète de Type 2. Ed. Masson. France. 467p
- [21]Steyn N.P., Mann J., Bennette P-H., Temple N., Zimmet P. et Tuomilehto J. (2004). Diet nutrition and the prevention of type 2 diabetes. Public Heath Nutrition. Vol 7. N°1A: 147-165
- [22]Tenenbaum M., Bonnefond A., Froguel P. et Abderrahmani A. (2018). Physiopathologie du diabète, Revue francophone des laboratoires, Vol 504 : 26-32.
- [23] Roger C. et Carlier M-C. (2018). Albuminurie, microalbuminurie et diabète. Revue Francophone Des Laboratoires N° 15: 44–47.
- [24] Fischer P., Ghassai E. et BARAUT C. (2017). Endocrinologie diabétologie-nutrition. Ed. Elsevier. Paris : 159p.
- [25]Anonyme (2009). Epidémiologie du diabète dans le monde. Montréal. [www.manidistrega.info](http://www.manidistrega.info)
- [26] Chevenne D. et Porquet D. (2003). Diabète sucré. Ed. Flammarion, France. 317p.

- [27]Chevalier N. et Fénichel P. (2016). Obésité, diabète de types 2 et perturbateurs endocriniens. La Presse Médicale. 48, (10)10 : 88-97.
- [28]Brassier A., Compain L., Coutant C., Lapidus N. et Tilleut J. (2008). Endocrinologie diabétologie nutrition. Edition Larousse. Paris : 129p.
- [29]Monnier L. et Collette C. (2017). Diabétologie : 55 démarches cliniques en pratique médicale courante ; Ed. Elsevier Masson.
- [30]Monnier L. (2019). Diabétologie, Ed. Elsevier Masson, Paris : 557p.
- [31]Schlienger J.L. (2013). Complications du diabète de type 2. La Presse Médicale, 42, N°5 :839-848.
- [32]Jayi S., Bouguern H., Chacara H., Banani A. et Malhouf MA. (2009). Diabète gestationnel. Espérance médicale. Tome16. N° 155 : 92-102.
- [33]Gauchera D., Saleha M., Sauera A., Averousb L., Bourciera T. et Speeg-Schatza C. (2010). Progression de la rétinopathie diabétique durant la grossesse. Journal français d'ophtalmologie, N°33, 355-361p.
- [34]Vambergue A., Valat G., Dufour H., Cazaubiel K., Fontaine D. et Puech J. (2002). Physiologie du diabète gestationnel. Journal de Gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. 31,(6) : 34-41.
- [35]Slingerland A., 2006. - Monogenic diabetes in children and young adults : Challenges for researcher, clinician and patient. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 7: 171–185. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s11154-006-9014-0>.
- [36]Fendler W., Borowiec M., Baranowska-Jazwiecka A., Szadkowska A., Skala-Zamorowska E., Deja G., Jarosz-Chobot P., Techmanska I., Bautembach-Minkowska J., Mysliwiec M., Zmyslowska A., Pietrzak I., Malecki M.T. & Mlynarski W., 2012. - Prevalence of monogenic diabetes amongst Polish children after a nationwide genetic screening campaign. Diabetologia, 55(10): 2631-2635. doi: 10.1007/s00125-012-2621-2.
- [37]Fagot Campagna A., Romon I., Fosse S. et Roudier C. (2010). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France – Synthèse épidémiologique. 120p.
- [38]Durand G. et Beaudeau J.L. (2011). Le diabète sucré. Dans Biochimie médicale. Marqueurs actuels et perspectives. Ed. Lavoisier. Paris. 546p.

- [39] Kowall B. et Rathmann W. (2013). HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* N°33 :470- 477p.
- [40] Chicha Abdelghani & El Kebir Oussama. Thèse Docteur en Pharmacie Comparaison de deux méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) par technique HPLC et technique immunoturbidimétrique 2019 p8 ,9
- [41] Baudin B, 2016. Les hémoglobines normales et pathologiques. *Revue Francophone Des Laboratoires.* 481: 27-34
- [42] Zhenning He et J. Eric Russell, 2001. « Expression, purification, and characterization of human hemoglobins Gower-1 ( $\zeta 2\epsilon 2$ ), Gower-2 ( $\alpha 2\epsilon 2$ ), and Portland-2 ( $\zeta 2\beta 2$ ) assembled in complex transgenic–knockout mice », *Blood*, vol. 97, no 4, 15 p. 1099-1105.
- [43] Wajcman H ,2013. Hémoglobines : structure et fonction, Hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-De-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex, France
- [44] Colette C., Monnier L. 2014. Désordres glycémiques dans les états diabétiques. Chapitre 14. Diabétologie ; 47–69.
- [45] Marchetti P. 2009. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptors (RAGE) in diabetic vascular disease. *Medicographia*; 31:257-265.
- [46] N. Rabbani, A. Ashour, P. J. Thornalley, *Glycoconj. J.* 2016, 33, 553.
- [47] S. Reddy, J. Bichler, K. J. Wells-Knecht, S. R. Thorpe, J. W. Baynes, *Biochemistry* 1995, 34, 10872.
- [48] A. Schmitt, J. Schmitt, G. Münch, J. Gasic-Milencovic, *Anal. Biochem.* 2005, 338, 201.
- [49] H. Dandia, K. Makkad, P. Tayalia, *Biomat. Sci.* 2019, 7, 3480.
- [50] S. Jaisson, P. Gillery, *Clin. Chem.* 2010, 56, 1401.
- [51] H. Ehrlich, T. Hanke, A. Frolov, T. Langrock, R. Hoffmann, C. Fischer, U. Schwarzenbolz, T. Henle, R. Born, H. Worch, *Int. J. Biol. Macromol.* 2009, 44, 51.
- [52] P. Gkogkolou, M. Böhm, *Dermato-Endocrinol.* 2012, 4, 259.
- [53] N. C. Avery, A. J. Bailey, *Pathol. Biol.* 2006, 54, 387.
- [54] N. Ahmed, O. K. Argirov, H. S. Minhas, C. A. A. Cordeiro, P. J. Thornalley, *Biochem. J.* 2002, 364, 1.
- [55] J. Hatfield, J. Young *Inves* 2005

- [56]S. Genuth, W. Sun, P. Cleary, D. R. Sell, W. Dahms, J. Malone, W. Sivitz, V. M. Monnier, *Diabetes* 2005, 54, 3103
- [57]S. D’Aronco, S. Crotti, M. Agostini, P. Traldi, N. C. Chilelli, A. Lapolla, *Mass Spectrom. Rev.* 2019, 38, 112.
- [58] Cheriou S. Rôle des produits de la réaction de Maillard dans l’inhibition de l’oxydation enzymatique des phénols et des lipides. Thèse de doctorat d’université. Paris : Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l’Environnement (Agro Paris Tech), 2007, p239
- [59]Tessier F. Conférence du 22 novembre 2012 du Fonds français pour l’alimentation et la santé « La réaction de Maillard ». [En ligne]. Disponible: <https://www.youtube.com/watch?v=3gHPkqTUAKY>
- [60]Yen G.-C., Lai Y.-H. Influence of antioxidants on Maillard browning reaction in a casein-glucose model system. *Journal of Food Science*, 1987, 52, 4, p. 1115–1116
- [61]Fournet Maxime. (2016) .Thèse docteur en pharmacie .La glycation, un mécanisme associé au diabète et au vieillissement p25, 26.
- [62]Chaillous L. Prédiabète. In : site web du CHU de Nantes, rubrique endocrinologie et maladies métaboliques et nutrition. [En ligne]. Disponible : <http://www.chunantes.fr/endocrinologie-maladies-metaboliques-et-nutrition-prediabete-14009.kjsp>
- [63]Trivin F., Chevenne D., Hautecouverture M. Produits de Maillard et complications chroniques du diabète sucré. *Annales de biologie clinique*. 1999, 57, 4, p. 445– 454
- [64]Rondeau P. Stress oxydant et glycation : relation structure et activités biologiques de l’albumine in vitro et in vivo dans le cadre de la pathologie diabétique. Thèse de doctorat d’université. Réunion : Université de La Réunion, 2009, 268 p.
- [65]Bertry R. Les mécanismes toxiques liés à l’hyperglycémie chronique chez le diabétique de type 2. Thèse de doctorat en pharmacie. Limoges : Université de Limoges, 2011, 101 p.
- [66]Goldin A., Beckman J.A., Schmidt A.M., et al. Advanced glycation end products sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*, 2006, 114, 6, p. 597–605
- [67]Laboratoire de biochimie et biologie moléculaire, INSERM 907 Faculté de médecine de Nice. Glycation des protéines, implications dans le développement du diabète de type 2. [En ligne]. Disponible : [www.carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=7264](http://www.carabinsnicois.fr/phpbb/download/file.php?id=7264)

- [68]Wassmann S, Wassmann K, Nickenig G (2004). Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells. *Hyperten.*, 44: 381-6
- [69]Maritim AC, Sanders RA, Watkins JB (2003). Diabetes, oxidative stress and antioxidants: a review. *J Biochem Mol Toxicol.*, 17: 24-38.
- [70]Joly P, Pondarre C, Badens C. Beta-thalassemias: molecular, epidemiological, diagnostic and clinical aspects. *Ann Biol Clin.* 2014;(6):639–668.
- [71] Jeppson J.A., Kobold U., Barr J., et al. 2002. Approved IFCC reference method for measurement of HbA1c in Human Blood. *ClinChem Lab Med*; 40:78–89
- [72]Miedema K. 2004. Towards worldwide standardisation of HbA1c determination. *Diabetologia*; 47:1143–8.
- [73]Little R.R., Rohlfing C.L., Hanson S., Connolly S., Higgins T., Weykamp C.W., D’Costa M., Luzzi V., Owwen W.E., Roberts W. 2008. Effects of Hemoglobin (Hb) E and HbD traits on Measurements of Glycated Hb (HbA1c) by 23 methods. *ClinChem*; 54(8):1277– 82.
- [74]Leblanc R.M. 2013. Le dosage des hémoglobines glyquées. *Pratique hémoglobine* ; 495 : 23–24.
- [75]Qiraouani-Boucetta H. (2015). Dosage de l’Hémoglobine glyquée (HbA1c). Mémoire de Licence, université Sidi Mohamed Ben Abdallah – FES, Maroc. Pp 1-9
- [76]Amemiya S, et al. *Rinsho Byori.* 2013 The worldwide standardization of hemoglobin A1c measurement.
- [77]Weykamp C, John WG, Mosca A, Hoshino T, Little R, Jeppson J-O, et al. The IFCC Reference Measurement System for HbA1c : a 6-year progress report. *Clin Chem.* 2008;54(2):240-8.
- [78]Dr. Edith Bigot, C. 2012, Méthodes de dosage de l’HbA1c surveillance du sujet diabétique, Université de NANTES, France. pp 30.
- [79]Fonfrede M. Un résultat d’hémoglobine A1c est-il toujours interprétable ? *Spectra Biol.* 2006;152:48.
- [80]Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2010;33(Suppl 1):S62-9.

- [81]Henzen C. Mesures du HbA1c pour le diagnostic du diabète sucré prise de position de la SSED/SGED. Forum Med Suisse. 2011;11:233.
- [82]Gariani K, Tran C, Philippe J. Hémoglobine glyquée : nouvel outil de dépistage . Rev Médicale Suisse. 2011;7(298):1238, 1240-2.
- [83]ADRIAN, Jean, R. Helias-Frangne, and M. Forestier. "LA RÉACTION DE MAILLARD: III: ÉTUDE DU COMPORTEMENT DU TRYPTOPHANE PUR." Annales de la nutrition et de l'alimentation. CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, 1965.
- [84]Fossati P, Prencpe L. Serum triglycérides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. Clinical Chemistry. 1982;28(10):2077-2080
- [85]Azzi, Rachid. Contribution a l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucre dans l'ouest algérien: enquête ethno pharmacologique, analyse pharmaco-toxicologique de figuier (ficus carica) et de coloquinte (citrulluscolocynthis) chez le rat WISTAR. Université Abou BekrBelkaid–Tlemcen,( Algérie), 2013, vol. 13.
- [86]Fossati P, Prencpe L. Serum triglycérides determined colorimetrically with an enzyme that produces hydrogen peroxide. Clinical Chemistry. 1982;28(10):2077-2080
- [87] (Fagot-Campagna et al. 2010 ; OCDE 2017).
- [88] (Ouhdouche et al,2009 ; Cicciolla et al, 2012; Morel et al 2012).
- [89]Symonides B, Solnica B, Pędzich Placha E, Rutkowski M, Bandosz P, et al. Age is the main determinant of glycated hemoglobin levels in a general Polish population without diabetes: The NATPOL 2011 Study. Adv Clin Exp Med . 2019 May: 28(5):659-664.
- [90]Charuruks N, Milintagas A, Watanaboonyoungcharoen P, Ariyaboonsiri C. Determination of reference intervals of HbA1c (DCCT/NGSP) and HbA1c (IFCC) in adults. J Med Assoc Thai. 2005 Jun; 88(6):810-6.
- [91] ( M.Zendjabil 73, Issue 5, September 2015, Pages 336-339)
- [92]Oulahiane A., El hadad N., El mazouni Z., Iraqui H., Dyslipidémie et risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2. Diabetes & Metabolism 2011 vol.37. Iss.1 : p,A78.
- [93]Bonnet F. (2013).Facteurs de risque de diabète de type 2 chez l'individu non obèse, Médecine des maladies Métaboliques, Vol. 7



# **Annexes**



N°	sexe	Age (ans)	DT1 (depuis)	DT2 (Depuis)	Gly (g /l)	Hba1 c %	TG (g/l)
1	M	20	15j		0.83	10.47	0.37
2	F	63	15ans		0.92	6.97	1.03
3	M	87		12 ans	1.53	7.02	0.83
4	F	59	10 ans		3.41	13.2	0.99
5	M	75		1ans	1.04	6.8	1.25
6	M	62		22ans	1.62	9.74	1.07
7	F	57		35ans	3.64	8.64	1.90
8	M	56	30ans		2.03	10.86	0.78
9	M	62		15ans	0.79	13.29	1.54
10	M	21		1mions	1.65	11.50	2.22
11	F	49		5ans	1.48	6.91	2.03
12	M	69		12 ans	4.08	8.62	1.05
13	M	53		18 ans	2.64	9.06	1.88
14	M	75		5ans	3.05	8.9	1.23
15	F	42	7j		3.03	7.1	0.51
16	M	76	12ans		1.77	13.05	1.00
17	M	62		9ans	1.87	14.8	0.7
18	F	70		15ans	1.44	7.33	0.98
19	F	76	8mions		1.01	6.75	1.56
20	F	55		5ans	1.11	9.49	0.61
21	F	20	1ans		1.34	6.53	3.9
22	M	54	12ans		2.22	8.5	1.3
23	F	46	12ans		0.9	6.9	0.95
24	M	57		8ans	2.12	7.86	1.98
25	F	43	20ans		1.12	7,1	0.48
26	M	32	7j		1.63	8.71	1.45
27	M	28	1mions		0.93	12.92	0.68
28	M	30	10j		1.80	14.29	0.7
29	F	45		14ans	1.17	13.82	2.58
30	M	52		20ans	3.48	11.03	0.84
31	F	32	10ans		1.01	7.5	1.56
32	M	35		5 ans	3.48	11.03	0.84
33	F	74		17 ans	2.2	11.5	1.74
34	F	23		2 ans	1.3	6.9	1.48
35	F	37		6ans	1.3	7.8	1.44
36	F	47		7ans	2.27	11.55	2.83
37	F	44		4ans	1.91	7.1	0.93
38	F	27	20ans		1.9	7.86	1.98
39	F	66	10ans		2.65	11	1.088
40	F	53	3ans		2.22	8.5	1.3
41	M	46		15ans	1.94	7.9	1.02
42	M	78		9ans	2	7.6	1.7
43	M	59		12ans	2.08	9.59	1.87
44	F	63	13ans		1.75	10.3	1.55
45	F	67	4ans		3.41	13.2	0.99
46	M	53	7ans		2.43	10.8	1.32

Liste des  
diabétique et leurs  
paramètres  
biochimiques

47	F	28		10ans	1.47	6.8	1.16
48	F	55		10ans	1.8	9.49	0.67
49	F	64		5ans	1.32	7.65	0.63
50	F	47		3ans	1.6	8	1.16
51	F	24	3ans		1.36	13	1.57
52	F	79	20 ans		1	9.2	2
53	H	35	5 ans		1.75	9.2	0.8
54	F	76	10 ans		0.98	7.6	1.1
55	H	27	4 ans		1.5	6	1.75
56	H	45		1 ans	0.9	9.14	1.12
57	H	64	12 ans		1.25	7.4	0.5
58	H	52	10 ans		1.3	6.9	2.21
59	H	44		4 ans	2	8.9	0.83
60	F	36	10 ans		1.47	6.9	1.6
61	H	32	20 ans		2.1	12	1.16
62	F	32	3 ans		1.9	9.7	0.69
63	H	38	3 ans		0.8	8	2.1
64	F	27	7 ans		0.75	8	1.55
65	H	30	7 ans		1.9	11.6	0.5
66	F	35		4 ans	2.3	7.3	0.36
67	F	42		1ans	2.9	12	0.69
68	H	41		5 ans	0.75	12	1.39
69	F	28	6ans		1.8	8	2.1

**Fiche d'exploitation des diabétiques (questionnaire) :**

Nom et prénom : .....

1) Sexe : Masculin  Féminin

2) Age : .....

3) Taille : ..... Poids (kg): .....

4) IMC (kg/m2): .....

5) Pression Artérielle (mm Hg) PAS : ..... PAD : .....

6) Date début du diabète : .....

7) Quel type du diabète sucré vous avez ? DT1  DT2

8) Etes-vous régulièrement suivi en consultation médicale? OUI  NON

9) Faites-vous les contrôles régulièrement (glycémie, glycosurie, hémoglobine glyquée) ?

OUI

NON

10) Est-ce que vous prenez régulièrement votre traitement ? OUI  NON

11) Avez-vous des antécédents familiaux diabétiques ? OUI  NON

12) Quel type de complications du diabète sucré vous avez ?

\* Cardiopathie diabétique.

\* Oculaire.

\* Pied diabétique.

\* Neuropathie.

\* Néphropathie.

13) Respectez-vous votre régime alimentaire ? OUI  NON

14) Glycémie à jeun (g/L): .....

15) Taux d'HbA1c (%) : .....

16) Taux de HDL/LDL.....

17) cholestérol :.....

18) TG : .....

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par :BOUKANI Aouatef  
ARAR Hiyam

## Investigations concernant l'hémoglobine glyquée chez les sujets diabétiques

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en biochimie appliquée

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par une défaillance de l'organisme dans la régulation de la glycémie. Selon les derniers chiffres de la Fédération internationale du diabète, cette maladie touche aujourd'hui 371 millions de personnes dans le monde.

L'hémoglobine glyquée A1C est la forme la plus courante d'hémoglobine glyquée, et sa mesure est une partie importante de la gestion des patients diabétiques. Les tests HbA1c sont standardisés par rapport à une méthode de référence internationale.

Cette étude vise à examiner les effets de l'évaluation de divers paramètres biologiques (glycémie, HbA1c et triglycérides) chez les patients diabétiques et à relier ces résultats aux deux formes de diabète (type 1 et type 2), ainsi qu'au sexe des diabétiques, à leur âge, et la durée de leur maladie. L'étude a inclus 69 personnes diabétiques, dont 35 patients de type 1 et 34 patients de type 2. La glycémie, l'HbA1c et les triglycérides ont été dosés. Il apparaît dans notre travail qu'il y a plus de personnes atteintes de diabète de type 1 (50,72 %) que de type 2 (49,28 %), et il y a plus de femmes que d'hommes atteints de la maladie. Les taux d'hémoglobine glyquée chez les hommes sont légèrement augmentés par rapport aux femmes.

Les diabétiques présentent une HbA1c élevée, suggérant un diabète mal équilibré.

L'HbA1c est pareil chez les diabétiques hommes et les diabétiques femmes.

L'âge des diabétiques ne semblent pas avoir d'effet sur l'HbA1c.

La durée de la maladie ne semble pas être un facteur influençant l'HbA1c.

**Mots-clefs :** Hémoglobine glyquée ; Glycémie; Diabète ; Triglycéride

**Laboratoires de recherche :**

Laboratoires de Constantine ; Mila

**Encadreur :** Mme SEMRA I. (MMA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 1 :** Mme BOUTAGHANE N. (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 2 :** Mme MAAMERI Z. (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).