

SOMMAIRE

	Pages
INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : RAPPELS	3
I. Classifications étiologiques	3
I.1. Le diabète de type 1	3
I.1.1. Le diabète auto-immun	4
I.1.2. Le diabète de type 1 de nature idiopathique	5
I.2. Le diabète de type 2	5
I.3. Les autres types de diabète	6
I.3.1. Le diabète lié à des défauts génétiques de l'insulinosécrétion	6
I.3.2. Le diabète lié à des défauts génétiques de l'action de l'insuline	8
I.3.3. Les atteintes anatomiques du pancréas exocrine	8
I.3.4. L'inhibition fonctionnelle de l'insulinosécrétion	8
I.3.5. Les endocrinopathies	8
I.3.6. Les diabètes iatrogènes	9
I.3.7. Les infections	9
I.3.8. Les formes auto-immunes rares	9
I.3.9. Les autres syndromes génétiques.....	9
I.4. Le diabète gestationnel	10
II. Diagnostic du diabète sucré	10
II.1. Les signes cliniques	10
II.1.1. Les signes de dysfonctionnement métabolique	11
II.1.2. Les signes de complications à long terme	11
II.2. Le diagnostic biologique	12
II.2.1. Glycémie à jeun	12

II.2.2. Epreuve d'Hyperglycémie par voie orale sur 2H (ou HGPO COMPLET) ..	12
II.2.3. Dosage de l'HbA _{1c}	13
DEUXIEME PARTIE : MATERIELS ET METHODE, RESULTATS	16
I. MATERIELS ET METHODE	16
I.1. Patients	16
I.2. Paramètres à évaluer	16
I.2.1. Glycémie à jeun	16
I.3. Analyse statistique	20
II. RESULTATS	22
II.1. Caractéristiques de la population retenue	22
II.1.1. Age	22
II.1.2. Sexe	22
II.1.3. Répartition des demandes selon l'origine.....	23
II.1.4. Répartition de la population selon le renseignement clinique.....	23
II.2. Répartition des demandes de glycémie à jeun seule selon le renseignement clinique et le type de demande	24
II.3. Répartition des demandes d'HbA _{1c} selon le renseignement clinique et l'origine de la demande.....	25
TROISIEME PARTIE : COMMENTAIRES ET DISCUSSION	27
I. Lieu d'étude	27
II. Age	27
III. Sexe	28
IV. Renseignements cliniques	29
IV.1. Suivi	29
IV.2. Bilans divers	30
IV.3. Autres pathologies	31
V. Paramètres analysés	31
V.1. Glycémie à jeun.....	31

V.2. Dosage de l'HbA _{1c}	33
V.3. HbA _{1c} et Glycémie à jeun.....	37
PERSPECTIVES ET CONCLUSION	39
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	

LISTE DES TABLEAUX

	Pages
Tableau I. Résultats et interprétation d'une HGPO	13
Tableau II. Critères diagnostiques du diabète	14
Tableau III. Répartition de la population selon l'âge	22
Tableau IV. Répartition de la population selon le sexe	22
Tableau V. Répartition selon le type de demande	23
Tableau VI. Répartition des demandes selon le renseignement clinique.....	23
Tableau VII. Répartition de la population selon l'âge et les renseignements cliniques	24
Tableau VIII Répartition de la population selon le sexe et les renseignements cliniques.....	24
Tableau IX. Répartition des demandes de glycémie à jeun selon les catégories de renseignement clinique et le type de demande.....	25
Tableau X. Répartition des demandes d'HbA1c seule selon le renseignement clinique et l'origine de la demande.....	25

LISTE DES FIGURES

	Pages
Figure 1. Evolution de la masse de cellules bêta au cours de l'histoire naturelle des diabètes	4
Figure 2. Tubes avec antiglycolytique	17
Figure 3. Automate Autohumalyzer A5 (Société Human, Wiesbaden)	18
Figure 4. Culot globulaire lavé.....	18
Figure 5. Système semi- automatique pour l'électrophorèse Hydrasys® (Sebia)	19
Figure 6. Densitomètre Hyrys® (Sebia).....	20
Figure 7. Les différentes fractions de l'hémoglobine après séparation sur gel d'agarose	20

LISTE DES SIGLES ET ABREVIATIONS

ADA	: American Diabetes Association
AMADIA	: Association Malgache de Diabète
AVC	: Accident Vasculaire Cérébral
CHU	: Centre Hospitalier Universitaire
CMV	: Cytomégalovirus
DCCT	: Diabetes Control and Complications Trial
EDTA	: Ethylène diamine tétracétique
GAD	: Glutamate décarboxylase
GOD	: Glucose oxydase
HbA1c	: Hémoglobine A1c
HGPO	: Hyperglycémie provoquée par voie orale
HLA	: Human Leucocyt Antigen
IMC	: Indice de Masse Corporelle
MIDD	: Maternally Inherited Diabetes and Deafness
MODY	: Maturity Onset Diabetes of the Young
NGSP	: National Glycohemoglobin Standardization Program
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
POD	: Peroxydase
SIDA	: Syndrome d'Immunodéficience Humaine
UPFR	: Unité Paraclinique de Formation et de Recherche
USFR	: Unité de Soins de Formation et de Recherche

INTRODUCTION

Le diabète est une maladie chronique qui survient lorsque le pancréas ne produit pas assez d'insuline ou lorsque l'organisme n'est pas capable d'utiliser efficacement l'insuline qu'il produit. Il s'agit donc d'un dysfonctionnement du système de régulation de la glycémie, caractérisé par la présence d'une hyperglycémie chronique accompagnée d'une perturbation des métabolismes glucidique, lipidique et protidique. Cette hyperglycémie chronique est associée à terme à des complications organiques spécifiques qui touchent particulièrement les yeux, les reins, le cœur et les vaisseaux sanguins (1), (2), (3), (4).

On est en présence d'une épidémie mondiale émergente de diabète, imputable aux augmentations rapides enregistrées dans la fréquence du surpoids, de l'obésité et de la sédentarité (4), (5), (6). En effet, le poids du diabète augmente à l'échelle mondiale, en particulier dans les pays en développement. Plus de 220 millions de personnes sont diabétiques dans le monde et d'après les projections, le nombre total de décès par diabète devrait augmenter de plus de 50% au cours des dix prochaines années. Cette maladie a tué 1,1 million de personnes en 2005 et il pourrait devenir selon l'OMS la septième principale cause de décès dans le monde d'ici 2030. La majorité des décès (environ 80%) dus au diabète se produit dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. Près de la moitié des décès par diabète se produit chez des gens âgés de moins de 70 ans et 55% d'entre eux sont des femmes (4).

Madagascar compte environ 15 millions d'habitants (dont 2 millions à Antananarivo) et selon l'estimation la plus précise, 6% environ de la population est atteinte du diabète. L'OMS prévoit un doublement de ce pourcentage d'ici 2015 (source AMADIA) (4). Selon une étude menée au CHU Joseph Raseta Befelatanana d'Antananarivo (CHU-JRB) en 2004, le taux de mortalité des diabétiques est de 4,87%. Cette mortalité est souvent rattachée à des complications dégénératives qui touchent majoritairement la tranche d'âge représentant la population active (30 à 60 ans) (6).

Or, ce désordre métabolique peut être dépisté ou diagnostiqué précocement. La glycémie est utilisée pendant longtemps dans ce but mais elle peut être normale (à cause

de nombreux facteurs). L'HbA_{1c} ou les autres protéines glyquées qui reflètent véritablement l'équilibre glycémique (ou la glycorégulation) ont été utilisées au cours des vingt cinq dernières années comme un marqueur de référence de l'équilibre glycémique pour le suivi des patients diabétiques. En effet, les experts en diabétologie n'ont pas recommandé son utilisation comme critère de diagnostic du diabète sucré à cause de manque de standardisation du test (1), (2), (5), (7), (8), (9).

Ayant fait l'objet de réflexions clinico-biologiques qui ont porté sur sa prescription, sur la qualité des méthodes de dosages et sur leur standardisation, le comité des experts internationaux en diabétologie recommande actuellement l'utilisation de l'HbA_{1c} pour diagnostiquer le diabète (9).

Notre objectif est d'évaluer la prescription de la glycémie à jeun et du dosage de l'HbA_{1c} vue à l'UPFR Biochimie du CHU-Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU-JRA) dans le cadre de dépistage et/ou du diagnostic du diabète sucré. En effet, la prescription des analyses de biologie médicale est un acte médical qui relève de la compétence exclusive du clinicien et du médecin biologiste, ce dernier doit aider les cliniciens à utiliser efficacement le laboratoire. (7), (8), (9). Le travail du biologiste ne doit pas s'arrêter à simplement effectuer des analyses et à rendre des résultats.

Notre travail est exposé en trois grandes parties :

- la première partie est consacrée aux rappels (épidémiologies, étiologies et pathogénèse, physiopathologie et signes cliniques, et diagnostic du diabète sucré),
- la deuxième partie décrit les matériels et méthode que nous avons utilisée et expose les résultats
- la troisième partie est consacrée aux commentaires et discussions ainsi qu'aux perspectives et conclusion.

PREMIERE PARTIE

PREMIERE PARTIE

RAPPELS

Plusieurs mécanismes pathogéniques sont impliqués dans le développement du diabète et ce qui est à la base des perturbations métaboliques est surtout le déficit d'action de l'insuline sur ses tissus cibles. Ce déficit d'action de l'insuline résulte lui-même d'une insuffisance de sécrétion d'insuline et/ou d'une perturbation des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance). Ces deux types de perturbation peuvent coexister chez un même patient. (1), (2), (3), (7), (10), (11).

I. Classification étiologique (1), (2), (3), (7), (10), (11)

Le diabète peut être secondaire à d'autres pathologies (comme la pancréatite chronique...) mais la plupart des diabètes sucrés sont primaires et on distingue principalement, selon l'étiologie, quatre grandes catégories :

- le diabète de type 1 qui regroupe environ 10% des diabétiques
- le diabète de type 2 qui est la forme la plus répandue (soit 90%)
- les autres types de diabète sucré
- le diabète gestationnel

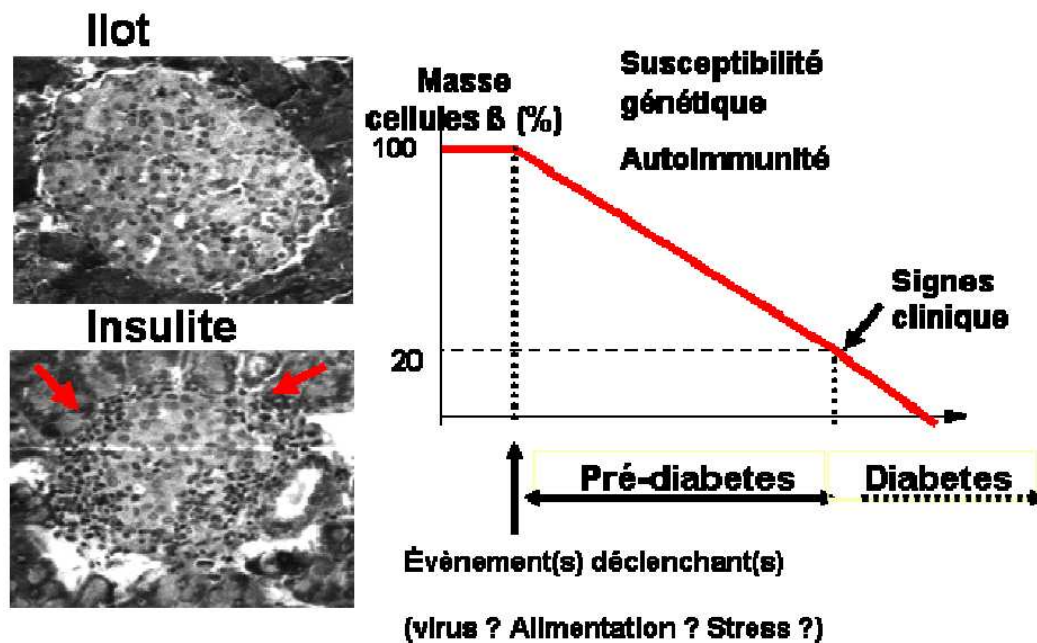
Mais en général, il est difficile de classer de façon catégorique un individu dans l'un ou l'autre type puisque, cette classification dépend en principe des signes présents au moment de la découverte du diabète.

I.1. Le diabète de type 1 (1), (2), (3), (7), (10), (11)

Ce type de diabète peut survenir à tout âge, mais généralement avant 20 ans (avec un pic de fréquence vers 12 ans), de façon aiguë avec une symptomatologie qui se développe en quelques jours ou semaines. Quoi qu'il en soit, ces signes cliniques sont précédés de phase dite « pré-diabétique » au cours de laquelle on peut dépister une

diminution de la réponse insulinique au glucose et différentes anomalies immunologiques.

Très difficile à équilibrer, il est dû à une destruction des cellules β des îlots de Langerhans, entraînant un déficit absolu de l'insulinosécrétion.



Photos et graphique : Evolution de la masse de cellules Bêta au cours de l'histoire naturelle des diabètes (P.Y. Benhamou)

Figure 1. Evolution de la masse de cellules bêta au cours de l'histoire naturelle des diabètes (7), (11)

Deux grands mécanismes physiopathologiques caractérisent ce type de diabète : le diabète auto-immun et le diabète de type 1 de nature idiopathique.

I.1.1. Le diabète auto-immun (1), (2) (7), (11)

La destruction auto-immune des cellules β des îlots de Langerhans, médiée par le système immunitaire, entraîne une carence absolue en insuline (par rupture de la tolérance immunitaire vis-à-vis des antigènes du soi). Le processus peut être précipité par des facteurs externes tels qu'une infection virale, prise d'aliments toxiques ou même de laits de vache chez des sujets génétiquement prédisposés.

Plurigénique donc avec une part génétique de l'ordre de 25 à 30%, ce type de diabète survient surtout chez un terrain génétique de susceptibilité. Actuellement, une vingtaine de loci jouerait un rôle potentiel dont :

- les gènes du système HLA de classe I (B8, B15, B18), et du système HLA de classe II (DR3 et/ou DR4). On note également la forte association de ce type de diabète avec différents allèles DQ en particulier les allèles DQA et DQB, eux même sous l'influence de l'allèle DRB. L'allèle DQ b-asp aurait un rôle protecteur.
- la région promotrice du gène de l'insuline.

Le processus auto-immun ou la vitesse de destruction de ces cellules β est très variable. Il débute en général plusieurs années avant la clinique (5 à 10 ans). Chez les enfants et les adolescents, elle est le plus souvent rapide, amenant souvent la découverte de la maladie à un stade d'hyperglycémie importante accompagnée d'acidocétose. En revanche, chez l'adulte, le phénomène peut être beaucoup plus lent, une sécrétion résiduelle d'insuline pouvant se poursuivre pendant plusieurs années. On observe d'abord :

- une infiltration des cellules β (insulite) par des lymphocytes helpers CD4 et des lymphocytes cytotoxiques CD8,
- une production de cytokines inflammatoires,
- puis installation d'un cercle vicieux : déficit insulaire-hyperglycémie-cytotoxicité aggravant le processus auto-immun.

La traduction clinique du diabète de type 1 auto-immun est considérée comme la phase tardive de ce phénomène de destruction progressive des cellules de Langerhans.

I.1.2. Le diabète de type 1 de nature idiopathique

Cette forme de diabète de type 1 n'a pas d'étiologies connues. Certains patients présentent une insulinopénie permanente et sont sujets aux acidocétoses mais sans preuve d'auto-immunité (1), (7), (11).

I.2. Le diabète de type 2 (1), (2) (7), (11)

Le diabète de type 2 est une maladie chronique multifactorielle qui résulte à la fois d'une prédisposition génétique et de facteurs environnementaux. Cependant, les bases génétiques sont complexes et encore mal définies.

Il survient après 40 ans mais les rapports font état d'un diabète de type 2 chez les enfants de plus en plus nombreux. Dans certains pays, ce type de diabète représente près de la moitié des nouveaux cas diagnostiqués chez l'enfant et l'adolescent.

Deux anomalies majeures sont rencontrées chez les individus mais on ne sait pas exactement quel est le défaut primitif :

- une perturbation de la sécrétion des hormones pancréatiques,
- une perturbation des effets de l'insuline sur ses tissus cibles (insulinorésistance) qui entraîne une diminution du captage du glucose par les muscles et une augmentation de la néoglucogenèse hépatique.

La plupart des diabétiques de type 2 sont obèses, et l'obésité en elle-même entraîne un certain degré de résistance à l'insuline. L'insulinorésistance peut diminuer avec la perte de poids et/ou l'exercice physique et/ou les médicaments hypoglycémiants mais la glycémie ne revient que rarement à la normale.

Une autre hypothèse étiologique est le faible poids à la naissance. Le diabète est probablement lié à la notion de dysfonctionnement des cellules β pancréatiques induit par la malnutrition fœtale.

Le diagnostic de cette forme de diabète est souvent retardé de plusieurs années car l'hyperglycémie se développe de façon insidieuse et ne donne au début que peu de signes cliniques pouvant alerter le malade. Mais le contexte familial avec le degré de concordance supérieur à 90% chez les jumeaux homozygotes et un risque individuel supérieur à 50% si deux parents sont atteints doivent conduire à dépister cette forme de diabète dans la population à risque.

I.3. Les autres types de diabète (1), (2) (7), (11)

Ce groupe étiologique considéré comme des sous catégories de diabète de type 2 comprend principalement :

I.3.1. Le diabète lié à des défauts génétiques de l'insulinosécrétion

Plusieurs formes de diabète sont associées à des défauts (ou déficits) monogéniques de la fonction des cellules β pancréatiques. Ces diabètes sont à transmission autosomique dominante et sont associés à une insulínémie normale ou basse (révélant

un trouble primaire de l'insulinosécrétion), par un certain degré d'hyperglycémie mais généralement asymptomatique.

Ces formes de diabète sont fréquemment caractérisées par un début d'hyperglycémie à un âge précoce (généralement avant l'âge de 25 ans) d'où l'appellation MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young).

- **Les diabètes MODY** sont les diabètes de la maturité qui surviennent chez le jeune. Ils sont les conséquences d'anomalies génétiques d'origine maternelle des mitochondries de la cellule β . La plus fréquente est la mutation du gène de la glucokinase (enzyme clé de la régulation de l'insulinosécrétion pancréatique et qui agit en outre comme détecteur de glucose dans la cellule β).
- **Le diabète mitochondrial :** Différentes anomalies du génome mitochondrial, mutations et délétions, sont responsables de syndromes comportant un diabète sucré. Le MIDD (Maternally Inherited Diabetes and Deafness) caractérisé par sa transmission maternelle et par les troubles de l'audition associés, est la forme la plus fréquemment rencontrée de diabète mitochondrial chez l'adulte. Sa prévalence est de l'ordre de 0,1% des diabètes. Le MIDD est associé à une mutation ponctuelle 3243A>G de l'ADN mitochondrial au niveau du gène MTTL1 codant pour l'ARN de transfert de la leucine [ARNt Leu(UUR)]. Le MIDD est caractérisé par une transmission maternelle et des atteintes multiviscérales.

I.3.2. Le diabète lié à des défauts génétiques de l'action de l'insuline

C'est un syndrome d'insulinorésistance dit de type A (primitive et profonde) par :

- Mutation IRéc associé à une obésité, acanthosis nigricans,
- Anomalie ou absence de récepteurs de l'insuline,
- Anomalies primitives des postrécepteurs,
- Diabète lipoatrophique congénital, sporadique,
- Lepréchaunisme,
- Syndrome de Robson Mendenhall.

I.3.3. Les atteintes anatomiques du pancréas exocrine

- Pancréatite chronique (calcifiée ou non),
- Pancréatectomie totale,
- Traumatisme/chirurgie du pancréas,
- Pancréatectomie,
- Cancer du pancréas,
- Hémochromatose,
- Mucoviscidose.

I.3.4. L'inhibition fonctionnelle de l'insulinosecretion

- Hypokaliémies diurétiques sulfamidés, laxatifs, hyperaldostéronismes...),
- Diabète transitoire induit par un jeûne prolongé avec dénutrition,
- Phéochromocytome (rare; l'hypersécrétion de catécholamines entraîne aussi une insulinorésistance),
- Somatostatine (rarissime).

I.3.5. Les endocrinopathies

- Diabète du glucagonome (rarissime) qui s'accompagne de lésions cutanées spécifiques,
- Hypercorticisme (corticoïdes, plus rarement syndrome de Cushing),
- Acromégalie,
- Phéochromocytome,

- Insulinorésistance secondaire.

I.3.6. Les diabètes iatrogènes

C'est un diabète induit par un toxique ou un médicament. On cite :

- Corticoïdes (sous toutes les formes),
- Diurétiques hypokaliémiants, laxatifs,
- Progestatifs de synthèse de type norstéroïdes,
- Sympathicomimétiques (Salbutamol),
- Antiprotéases utilisés dans le traitement du SIDA,
- Vacor, pentamidine,
- Interféron (discuté).

I.3.7. Les infections

- Rubéole congénitale,
- Coxsackie B, CMV,
- Adénovirus, oreillons.

I.3.8. Les formes auto-immunes rares

- Syndrome de Hirata (hypoglycémie autoimmune > diabète),
- Syndrome insulinorésistance de type B (Ac anti Réc Ins),
- Syndrome de Stiff-Man.

I.3.9. Les autres syndromes génétiques

- Trisomie 21,
- Syndrome de Klinefelter,
- Syndrome de Turner,
- Ataxie de Friedrich,
- Chorée de Huntington,
- Dystrophie myotonique,
- Syndrome de Wolfram, Laurence-Moon, Prader-Willi,
- Porphyrisme.

I.4. Le diabète gestationnel (1), (2) (7), (11)

C'est un trouble de l'homéostasie du glucose qui se traduit par une hyperglycémie survenant pour la première fois au cours d'une grossesse. Son mécanisme physiopathologique n'est pas encore bien précisé mais un blocage de l'insuline maternelle par les hormones placentaires a été retenu. Le glucose ne peut plus pénétrer dans les tissus pour être brûlé dans le cycle de Krebs d'où l'hyperglycémie.

Environ 7% des grossesses (1 à 14% selon la population étudiée et les méthodes diagnostiques utilisées) dans le monde sont compliquées par le diabète sucré (1). Mais il peut s'agir d'un diabète non diagnostiqué existant avant la grossesse ou un diabète déclenché par la grossesse.

Le diabète gestationnel disparaît après la délivrance avec retour à une normoglycémie (environ 90% des formes de diabète lors de la grossesse).

Les facteurs de risque de diabète gestationnel sont l'âge (>25 ans), l'ethnie, la race, l'obésité, les antécédents familiaux de diabète sucré et les antécédents personnels d'intolérance au glucose. Ces sujets doivent être dépistés dès la première consultation prénatale.

II. Diagnostic du diabète sucré (1), (2), (3), (7), (10), (11)

Le diagnostic de diabète sucré est suspecté par la clinique quand la symptomatologie est présente mais il repose surtout sur la mise en évidence de l'hyperglycémie.

II.1. Les signes cliniques

Les symptômes relatifs à une hyperglycémie marquée incluent habituellement une polyurie, polydipsie, perte de poids quelquefois associés à une polyphagie, une vision floue et une sensibilité aux infections.

Ces signes sont en fait classés en deux catégories distinctes :

- les signes en relation avec le dysfonctionnement métabolique
- et, les signes qui correspondent aux complications à long terme du diabète

II.1.1. Les signes de dysfonctionnement métabolique

Le diabète sucré est une pathologie métabolique caractérisée par la présence d'une hyperglycémie chronique, avec des perturbations des métabolismes glucidique, lipidique et protidique, en relation avec un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline. Quand l'hyperglycémie est supérieure à 9 à 10mmol/l (seuil rénal variable chez les individus), il y a saturation des mécanismes de réabsorption tubulaire du glucose à l'origine de la glycosurie qui elle-même va déterminer une diurèse osmotique. Cette diurèse osmotique entraîne l'augmentation de l'excrétion d'eau (polyurie) et l'augmentation de l'osmolalité plasmatique. Cette dernière stimule à son tour le centre de la soif (polydipsie).

Mais ces signes peuvent être absents pendant longtemps et leur apparition traduit une destruction déjà évoluée des cellules bêta. Il serait intéressant de pouvoir intervenir sur ce processus de destruction chez les individus prédisposés et de prévenir ou du moins retarder le développement d'un diabète clinique.

En effet, des marqueurs qui n'ont pas de rôle pathogène propre peuvent être utilisés pour dépister ou diagnostiquer l'insulite dans le diabète de type 1 en particulier. Il s'agit des anticorps anti-îlots (ICA), anti-GAD (glutamate décarboxylase), anti-insuline et anti-IA2 (protéine tyrosine phosphatase). La présence d'anticorps anti-cellules bêta est un facteur prédictif.

II.1.2. Les signes de complications à long terme

Les complications qui peuvent survenir à la fois chez les diabétiques de type 1 et 2 sont de deux types :

- les complications de type microvasculaire (la néphropathie, la neuropathie et la rétinopathie).
- et les complications de type macrovasculaire en relation avec l'athérosclérose

La prévalence des complications augmente avec la durée de la maladie et le risque est surtout lié à l'insuffisance de l'équilibre glycémique. Leur prise en charge implique une collaboration étroite entre les cliniciens et les biologistes.

II.2. Le diagnostic biologique (1), (2), (3), (5), (7), (8), (10), (11)

Depuis longtemps, en plus des symptômes cliniques, le diagnostic de diabète était basé sur le critère de glycémie aussi bien la glycémie à jeun que la glycémie après HGPO. L'HbA1c, largement utilisé comme un paramètre de référence pour le suivi du diabète n'était pas recommandé par les anciens comités des experts en diabétologie pour le diagnostic du fait du manque de standardisation. Cependant, grâce à la standardisation des méthodes de dosage utilisées actuellement, après une révision étendue de toutes les données scientifiques et des études épidémiologiques, les nouveaux Comités des Experts Internationaux en Diabétologie dans leur récent rapport 2009 recommandent l'utilisation de l'HbA1c pour le diagnostic du diabète sucré, avec un seuil supérieur ou égal à 6,5%.

II.2.1. Glycémie à jeun

C'est la mesure de la concentration plasmatique du glucose après un jeun strict de dix heures minimum. Il existe différentes méthodes de dosage dont les plus utilisées sont :

- Le glucomètre dont le principe de fonctionnement repose sur la transformation du glucose par une glucose oxydase contenue dans la bandelette réactive avec pour résultat une production d'électrons. Dans les appareils de première génération, les électrons agissent sur un composé colorimétrique (mesure par réflectométrie) tandis que dans les appareils modernes, l'électrode mesure directement les électrons.
- Les méthodes enzymatiques avec :
 - ❖ La méthode à l'hexokinase qui est actuellement la méthode de référence,
 - ❖ La méthode au glucose oxydase, méthode alternative la plus couramment utilisée par les laboratoires.

II.2.2. Epreuve d'Hyperglycémie par voie orale sur 2H (ou HGPO COMPLET)

L'hyperglycémie par voie orale sur 2 heures est une épreuve au cours de laquelle on va étudier la tolérance du patient à une charge orale de glucose.

Cette épreuve permet de rechercher un diabète sucré quand la glycémie à jeun classe le sujet dans un état contradictoire, les intolérances aux hydrates de carbones (au glucose) qui font partie des états pré-diabétiques (tableau 1) ainsi que les hypoglycémies. Mais c'est une épreuve rarement indiquée car elle est manquée de standardisation quant à la quantité de glucose à administrer. De plus, des conditions strictes doivent être respectées au moment de sa réalisation (**Annexe**).

Tableau I. Résultats et interprétation d'une HGPO

	A jeun (T0)	2 heures (T120)
Sujet normal	< 6,10 mmol/l	< 7,80 mmol/l
Hyperglycémie à jeun (GAJ) ou Impaired fasting glucose (IFG)	≥ 6,10 et < 7,00 mmol/l	< 7,80 mmol/l
Intolérance au glucose (IG) ou Impaired glucose tolerance (IGT)	< 7,00 mmol/l	≥ 7,00 mais < 11,00 mmol/l
Diabète patent	≥ 7,00 mmol/l	≥ 11,00 mmol/l
Hypoglycémie fonctionnelle		< 2,20 mmol/l (2 à 5h après ingestion de glucose)

II.2.3. Dosage de l'HbA_{1c}

L'Hémoglobine glyquée et notamment sa fraction majeure HbA_{1c} est une HbA (alpha 2- bêta2) ayant fixée un glucose à une extrémité N-terminale (valine) d'au moins une chaîne β de la globine.

Cette glycation est une réaction non enzymatique qui dépend de la concentration intra érythrocytaire du glucose. Puisque la durée de vie d'un globule rouge est de 120 jours, l'HbA_{1c} reflète l'équilibre glycémique moyen c'est-à-dire trois mois précédant l'examen.

Il existe plusieurs méthodes de dosage mais d'après les recommandations, l'HbA_{1c} doit être dosée par une méthode certifiée et validée par les sociétés internationales de standardisation telles que la NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) (1), (8). On distingue :

- Les méthodes basées sur la réactivité chimique du sucre lié à l'hémoglobine qui sont :
 - ❖ La méthode colorimétrique à l'acide thio-barbiturique permettant le dosage direct des sucres liés,
 - ❖ La méthode chromatographique sur phényl-boronate-agarose qui permet le dosage d' HbA_{1c} et des fractions mineures glyquées.
- Les méthodes basées sur des procédés physiques
 - ❖ La chromatographie liquide haute performance, méthode de référence. Cette technique permet la séparation des fractions mineures, ainsi que de l'HbF,
 - ❖ La chromatographie sur colonnes de résines échangeuses de cations. Ces techniques sont souvent thermodépendantes et sont sensibles aux interférences liées aux lipides,
 - ❖ L'électrophorèse de l'hémoglobine en gel de polyacrylamide : la focalisation isoélectrique permet la séparation des hémoglobines en fonction de leur pH isoélectrique,
 - ❖ L'électrophorèse de l'hémoglobine sur gel d'agarose en milieu acide, technique utilisée par notre laboratoire (12).

Tableau II. Critères diagnostiques du diabète (1), (2), (3), (5), (7), (8), (10), (11)

HbA_{1c} ≥ 6,5%. Le test doit être exécuté dans un laboratoire utilisant une méthode certifiée par le NGSP et standardisé selon le DCCT

Glycémie à jeun ≥ 7.00 mmol/l (126mg/dl). (Etat de jeune : absence de prise alimentaire calorique depuis au moins 8 heures)

Glycémie ≥ 11,10 mmol/l soit 200 mg/dl à la deuxième heure d'une HGPO (dans les conditions définies par l'OMS c'est-à-dire 75 g de glucose dissous dans 250 à 300 ml d'eau)

Symptômes cliniques de diabète (polyurie, polydyspie, perte de poids inexplicée) associés à une glycémie aléatoire ≥ 11,10 mmol/l (200mg/dl) (c'est-à-dire à tout moment de la journée sans tenir compte du délai écoulé après le dernier repas)

Chez un patient avec une symptomatologie typique :

- le diagnostic est suspecté par la présence d'une glycosurie qui doit être confirmée par une glycémie à jeun
- une simple glycémie à jeun $> 7,00$ mmol/l ou une glycémie aléatoire $> 11,10$ mmol/l suffit au diagnostic.

En absence de symptomatologie ces anomalies doivent être observées sur des dosages répétés. Et, quand une hyperglycémie importante est rencontrée lors d'une infection sévère, d'un traumatisme ou stress importants, le diagnostic de diabète ne doit pas être porté immédiatement, une confirmation ultérieure est nécessaire (hyperglycémie transitoire des situations de choc en relation avec les hormones du stress).

DEUXIEME PARTIE

DEUXIEME PARTIE

MATERIELS ET METHODE

RESULTATS

I. MATERIELS ET METHODE

I.1. Patients

Il s'agit d'une étude prospective réalisée à l'Unité Paraclinique de Formation et de Recherche (UPFR) Biochimie, au CHU/JRA. C'est un laboratoire d'analyses médicales qui effectue des analyses biochimiques de base (ou de routine) et des examens biochimiques spécialisés mis à la disposition des formations sanitaires privées et publiques d'Antananarivo et de Madagascar. Elle reçoit des patients hospitalisés et des patients vus en consultation externe et adressés au centre de prélèvement du CHUA-HJRA.

Durant une période de six mois (janvier – juin 2010), toutes les demandes d'analyses parvenues à l'UPFR Biochimie ont été étudiées. Ont été retenues pour l'étude, les demandes avec une prescription de glycémie à jeun et/ou d'HbA_{1c} quelque soit l'âge et le sexe.

Les femmes enceintes sont exclues de cette étude.

I.2. Paramètres à évaluer

Les paramètres évalués dans notre étude sont la prescription de la glycémie à jeun et/ou du dosage de l'HbA_{1c}.

I.2.1. Glycémie à jeun

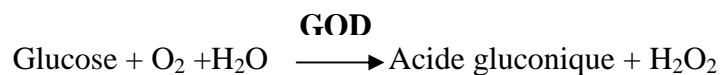
L'état de jeun strict de dix heures minimum est un préalable indispensable avant le prélèvement pour le dosage de la glycémie à jeun. Le sang a été prélevé dans un tube contenant un antiglycolytique (fluorure de sodium) ce qui permet de conserver le prélèvement jusqu'à 24 heures à +2 à +8°C. Après centrifugation des tubes pendant

10 mn à 3500 tours, la mesure de la glycémie est réalisée sur l'automate de Biochimie Clinique (Autohumalyzer A5, Société *Human*).



Figure 2. Tubes avec antiglycolytique

Le principe de la mesure de la glycémie repose sur le dosage de substrat par une méthode enzymatique en point final. En présence de glucose oxydase (GOD), le glucose en solution aqueuse est oxydé par le dioxygène dissout en acide gluconique, avec formation de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Celui-ci oxyde, en le colorant, un chromogène en présence de peroxydase (POD). Le chromogène est dosé finalement par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 505 nm et l'absorbance ainsi obtenue est proportionnelle à la quantité de glucose.



La validité des mesures est garantie par le passage avant chaque série d'analyse de standards, de témoins normal et pathologique.

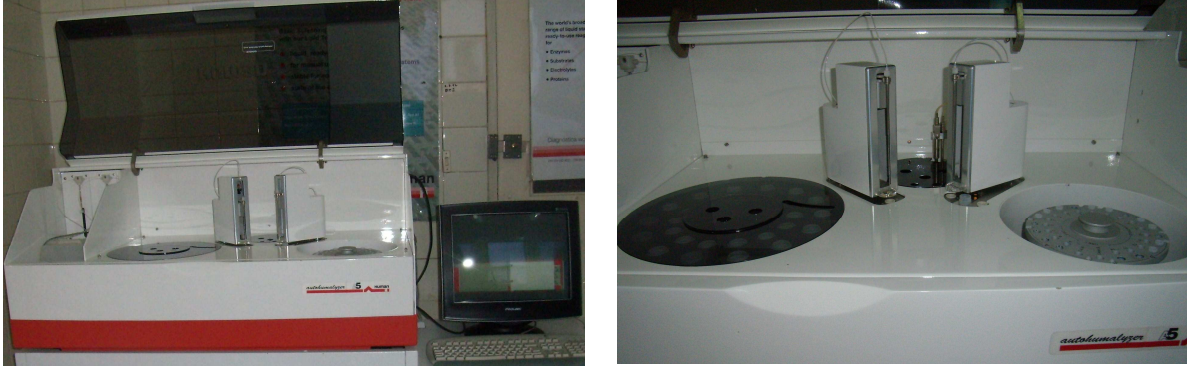


Figure 3. Automate Autohumalyzer A5 (Société Human, Wiesbaden)

I.2.2. Dosage de l'HbA_{1c}

L'électrophorèse de l'hémoglobine sur gel d'agarose en milieu acide a été la technique que nous avons utilisée dans notre laboratoire pour le dosage de l'HbA_{1c}.

Le culot globulaire lavé, obtenu à partir de sang frais prélevé sur anticoagulant EDTA est hémolysé avec de l'eau physiologique et avec une solution hémolysante fournie dans le kit avant d'être analysé.

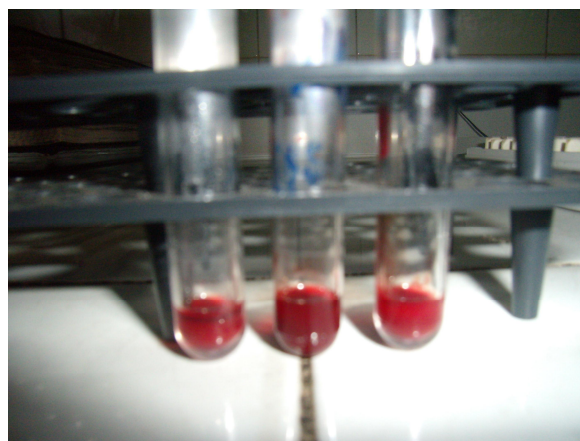


Figure 4. Culot globulaire lavé

Nous avons utilisé le *kit Hydragel 7HbA_{1c}*. C'est un gel d'agarose qui permet de séparer et de quantifier la fraction glyquée HbA_{1c} de l'hémoglobine par électrophorèse dans le système *Hydrasys*[®] (*Sebia*). Chaque gel est prévu pour l'analyse de 7 échantillons. Les hémoglobines sont séparées à pH acide (pH=5,9), en fonction de leurs charges et de leurs affinités pour le gel. En effet, l'hémoglobine A₀ par son extrémité valine N-terminale, possède une grande affinité pour les groupements sulfates du gel. Sa mobilité est par conséquent réduite. L'HbA_{1c} ne peut se combiner à cause de la molécule de sucre bloquant cette extrémité N-terminale de la valine.



Figure 5. Système semi- automatique pour l'électrophorèse Hydrasys[®] (Sebia)

Le système *Hydrasis* est un instrument multiparamétrique semi-automatique qui assure le traitement des *Hydragel* selon les étapes suivantes :

- application des échantillons sur le gel,
- migration électrophorétique, environ pendant 20 minutes à 100Volts, au cours duquel se fait la séparation des différentes fractions de l'hémoglobine,
- révélation et séchage final du gel.

Après cette dernière étape, le gel est directement lu à la longueur d'onde d'absorption de l'hémoglobine (420nm). La coloration naturelle de l'hémoglobine glyquée permet sa quantification par densitométrie à partir des profils électrophorétiques non colorés. Pour une meilleure concordance avec la certification NGSP, la lecture densitométrique a été réalisée avec le densitomètre *Hyrys*[®] (*Sebia*) qui donne une quantification relative précise de chaque zone individualisée. L'utilisation de calibrateurs associée à un logiciel spécifique aux HbA_{1c} permet d'obtenir des mesures

précises de cette fraction et conformes à la standardisation NGSP. Un sang de contrôle a été inclu dans chaque série d'analyse pour garantir la validité du test.

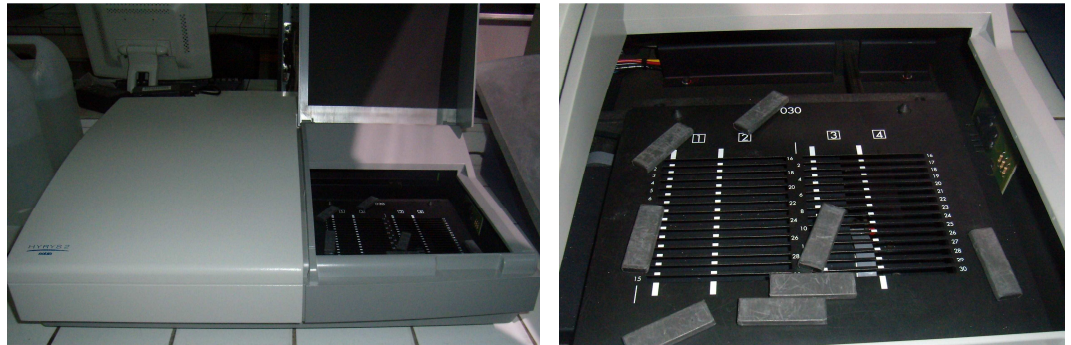


Figure 6. Densitomètre Hyryst® (Sebia)

Un hémolysat normal présente trois fractions :

- La fraction la plus cathodique correspond aux hémoglobines glyquées mineures A₁a et A₁b (éventuellement HbF).
- La fraction intermédiaire correspond à l'hémoglobine glyquée A₁c.
- La fraction la plus anodique et la plus importante correspond aux HbA₀ et A₂

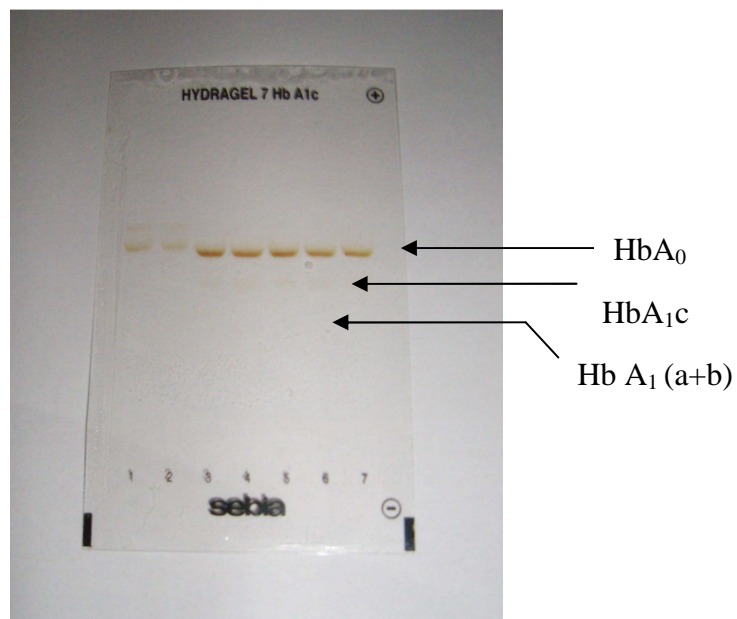


Figure 7. Les différentes fractions de l'hémoglobine après séparation sur gel d'agarose

Les renseignements cliniques relatifs à ces demandes de glycémie à jeun et/ou dosage de l'HbA_{1c} sont ensuite classés en trois grandes catégories :

- **Première catégorie** : toutes les prescriptions de glycémie à jeun et/ou d'HbA_{1c} dans le cadre du suivi de diabète (le renseignement clinique mentionne un diabète déjà connu),
- **Deuxième catégorie** : toutes les prescriptions de glycémie à jeun et/ou d'HbA_{1c} pour bilans (bilan systématique, visite d'aptitude, consultation prénatale, bilan de surcharge, bilans pré et post- opératoire),
- **Troisième catégorie** : toutes les prescriptions de glycémie à jeun et/ou d'HbA_{1c} dans le cadre des pathologies (AVC, pathologies tumorales, pathologies diverses comme abcès, infections diverses, etc.)

I.3. Analyse statistique

Les données ont été enregistrées dans la base des données du laboratoire et traitées par Microsoft Excel 2003. L'étude statistique a été faite avec le logiciel EPI infos 6.04dFr.

II. RESULTATS

Durant les six mois d'étude, nous avons enregistré 5684 demandes avec une prescription de glycémie à jeun et/ou d'HbA_{1c} ou les deux ensembles.

II.1. Caractéristiques de la population retenue

II.1.1. Age

Toutes les tranches d'âge ont été représentées dans cette étude avec un âge moyen de 42,2 ans.

Tableau III. Répartition de la population selon l'âge

Age	Fréquence	Pourcentage
0-19 ans	954	16,8%
20-39 ans	1437	25,3%
40-59 ans	2043	35,9%
60-79 ans	1108	19,5%
80 ans et plus	142	2,5%
Total	5684	100,0%

II.1.2. Sexe

Les deux sexes étaient représentés d'une façon équivalente dans cette étude avec un sexe ratio 1,0 (H/F).

Tableau IV. Répartition de la population selon le sexe

Sexe	Fréquence	Pourcentage
Féminin	2824	49,7%
Masculin	2860	50,3%
Total	5684	100,0%

II.1.3. Répartition des demandes selon l'origine

Parmi les 5684 demandes, 2718 soit 47,8% étaient des demandes pour des patients hospitalisés et 2966 soit 52,2% étaient des demandes pour des patients vus en consultation externe.

Tableau V. Répartition selon le type de demande

Type de demande	Fréquence	Pourcentage
Hospitalisés	2718	47,8%
Consultation externe	2966	52,2%
Total	5684	100,0%

II.1.4. Répartition de la population selon le renseignement clinique

Parmi les 5684 demandes, 205 soit 3.7% ont été classées dans la première catégorie c'est-à-dire suivi des diabétiques connus, 1592 soit 28.0% ont été retenues dans la deuxième catégorie c'est-à-dire les bilans divers et 3887 soit 68.3% dans la troisième catégorie c'est-à-dire les prescriptions dans le cadre des pathologies diverses (Tableau 6).

Tableau VI. Répartition des demandes selon le renseignement clinique

Classement	Renseignements	Fréquence	Pourcentage
1 ^{ère} catégorie	Suivi du diabète	205	3.7%
2 ^{ème} catégorie	Bilans divers	1592	28,0%
3 ^{ème} catégorie	Autres	3887	68,3%
Total		5684	100,0%

Les tableaux 7 et 8 nous montrent respectivement la répartition de la population selon l'âge et le sexe ainsi que les renseignements cliniques.

Tableau VII. Répartition de la population selon l'âge et les renseignements cliniques.

Tranche d'âge	Renseignements cliniques						Total	
	Suivi diabète		Bilans		Autres pathologies		N	%
	N	%	N	%	N	%		
0-19 ans	10	0.3	293	5.1	651	11.4	954	16.8
20-39 ans	23	0.4	411	7.2	1003	17.7	1437	25.3
40-59 ans	91	1.6	581	10.2	1371	24.1	2043	35.9
60-79 ans	80	1.4	270	4.8	758	13.3	1108	19.5
80 ans et plus	1	0.0	37	0.7	104	1.8	142	2.5
Total	205	3.7	1592	28.0	3887	68.3	5684	100.0

N : fréquence

Tableau VIII. Répartition de la population selon le sexe et les renseignements cliniques

Sexe	Renseignements cliniques						Total	
	Suivi		Bilans		Autres pathologies		N	%
	diabète							
	N	%	N	%	N	%		
Féminin	102	1.8	762	13.5	1960	34.4	2824	49.7
Masculin	103	1.9	830	14.5	1927	33.9	2860	50.3
Total	205	3.7	1592	28.0	3887	68.3	5684	100.0

N : fréquence

II.2. Répartition des demandes de glycémie à jeun seule selon le renseignement clinique et le type de demande

La majorité des demandes étaient des demandes de glycémie à jeun seule, 5608 soit 98,7% de la totalité des prescriptions. Le tableau suivant nous montre la répartition de ces demandes de glycémie à jeun selon les catégories de renseignement clinique et le type de demande.

Tableau IX. Répartition des demandes de glycémie à jeun selon les catégories de renseignement clinique et le type de demande

Renseignement clinique	Demande de glycémie à jeun				Total	
	Hospitalisés		Consultation externe		Fréquence	%
	Fréquence	%	Fréquence	%		
Suivi diabète	85	1.5	80	1.4	165	2.9
Bilans	768	13.6	814	14.5	1582	28.2
Autres pathologies	1827	32.5	2034	36.2	3861	68.8
Total	2680	47.8	2928	52.2	5608	100.0

II.3. Répartition des demandes d'HbA_{1c} selon le renseignement clinique et l'origine de la demande

A l'opposé des demandes de glycémie à jeun seule, les prescriptions de l'HbA_{1c} demandée seule ou couplée à la glycémie ne représentent que 1,3% des prescriptions étudiées, 0,8% et 0,5% respectivement. Les tableaux 10 et 11 nous illustrent la répartition de ces demandes d'HbA_{1c} selon le renseignement clinique et le type de demande.

Tableau X. Répartition des demandes d'HbA_{1c} seule selon le renseignement clinique et l'origine de la demande

Renseignement clinique	Demande d'HbA _{1c} seule				Total	
	Hospitalisés		Consultation externe		Fréquence	%
	Fréquence	%	Fréquence	%		
Suivi diabète	15	32.6	10	21.7	25	54.3
Bilans	7	15.2	1	2.2	8	17.4
Autres pathologies	2	4.4	11	23.9	13	28.3
Total	24	52.2	22	47.8	46	100.0

Tableau XI. Répartition des demandes de glycémie à jeun/HbA_{1c} selon le renseignement clinique et l'origine de la demande.

Renseignement clinique	Demande d'HbA_{1c}/glycémie à jeun				Total	
	Hospitalisés		Consultation externe		Fréquence	%
	Fréquence	%	Fréquence	%		
Suivi diabète	7	23.4	8	26.6	15	50.0
Bilans	1	3.3	1	3.3	2	6.7
Autres pathologies	6	20.0	7	23.3	13	43.3
Total	14	46.7	16	53.3	30	100.0

TROISIEME PARTIE

TROISIEME PARTIE

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

I. Lieu d'étude

Pendant six mois, nous avons colligé 5684 dossiers avec des demandes de glycémie à jeun et/ou d'HbA_{1c}.

Même si la glycémie fait partie des paramètres les plus demandés au Laboratoire de Biochimie du CHUA/HJRA, le taux de prescription reste faible en particulier pour le dosage de l'HbA_{1c} surtout si l'on se réfère au nombre de la population à Antananarivo. Ceci pourrait s'expliquer de plusieurs manières. Bien que l'UPFR Biochimie reçoive des demandes venant d'autres formations privées, ce n'est pas représentatif de toutes les prescriptions dans la ville d'Antananarivo puisque d'autres laboratoires privés effectuent aussi ces analyses. L'UPFR Biochimie du CHU/HJRA ne reçoit pas toutes les demandes d'analyses prescrites par les médecins. En effet, elle est directement concurrencée par les laboratoires privés de la capitale où l'accès est plus facile, l'accueil plus meilleur pour certaines catégories de la population. De plus, elle est située dans un hôpital public où l'accès est très réglementé et dans cet hôpital, le circuit des patients qui s'adressent au Labo est assez compliqué. Et donc, même si elle pratique les tarifs les plus abordables pour ces deux analyses, le taux de prescription reste faible surtout pour le dosage de l'HbA_{1c}.

II. Age

La prescription de glycémie et/ou d'HbA_{1c} a concerné toutes les tranches d'âge avec un âge moyen de 42,2 ans.

Cette prescription pour le suivi du diabète est faible (0,3% des demandes) dans la tranche d'âge des 20 ans et très élevée dans la tranche d'âge des 40 – 59 ans suivi par la tranche d'âge 60 – 79 ans. Ces résultats confirment les données de la littérature. En effet, la fréquence du diabète est théoriquement faible avant l'âge de 20 ans (10 à 20%

de l'ensemble des diabètes) et elle augmente rapidement dans la population à partir de 45 ans pour culminer entre 55 et 75 ans, toutes formes confondues (13).

La prescription dans le cadre de bilans divers est surtout prépondérante dans la tranche d'âge de 40 – 59 ans avec 10,2% des demandes, population où la fréquence des pathologies diverses est prépondérante. Ceci s'explique par le fait que dans la plupart des cas, les médecins ne veulent pas passer à côté d'un risque biologique qui pourrait compliquer les suites opératoires d'une intervention chirurgicale.

Par contre, il est à déplorer que seuls 5,1% des prescriptions ont concerné les jeunes de moins de 20 ans. Etant donné que le diabète est une maladie d'évolution lente et qu'il existe une possibilité pour les patients d'avoir une prise en charge correcte, ces deux examens qui sont facilement accessibles (tant par leur coût que par le nombre de laboratoire qui les pratique) doivent être prescrits très tôt surtout s'il existe des antécédents familiaux de diabète. En effet, ils permettent de dépister et de diagnostiquer le diabète même à un stade infra-clinique et par là les cliniciens n'ont plus à attendre l'apparition des signes cliniques pour prendre en charge le patient, c'est-à-dire à un âge plus avancé.

A Madagascar, on n'a pas encore de données exactes sur l'âge moyen de diagnostic du diabète mais une étude menée par K. Tchaméni et al en 2004 au sein de l'USFR endocrinologie au CHU/JRB a révélé que les complications dégénératives du diabète touchaient dans 63,2% des cas des personnes de 30-60 ans, tranche d'âge représentant la population active (14). Dans notre étude, les sujets âgés de 80 ans et plus sont faiblement concernées par les demandes (2,5%). En France, la maladie est diagnostiquée à l'âge moyen de 64,8 ans. Les "75 ans et plus" sont les plus touchés (13,4 %) juste devant les 65-74 ans (13,3 %). Un cinquième de la population âgée de plus de 75 ans est diabétique (15).

III. Sexe

La prescription de glycémie à jeun et/ou de dosage d'HbA_{1c} a concerné autant d'hommes que de femmes avec un sexe ratio égal à 1. Cette étude montre qu'il n'y a pas de discrimination par rapport au sexe dans la prise en charge des patients qu'il s'agisse de dépistage ou de suivi.

Dans la plupart des pays, l'incidence du diabète est plus élevée chez les femmes que chez les hommes. Dans une étude réalisée en Australie en 2007, 54,3% des populations à risque de diabète étaient des femmes (16). Par contre, Nadia A. et al ont trouvé dans leur étude que l'incidence du diabète était plus élevée chez les hommes que chez les femmes en Asie du Sud et en Chine (17).

IV. Renseignements cliniques

Les renseignements cliniques étaient groupés en trois catégories à savoir : suivi des diabétiques connus, bilans divers et autres pathologies.

IV.1. Suivi

Des études à grande échelle et des essais menés au sein de groupes cibles spécifiques démontrent de manière irréfutable qu'un suivi et un traitement stricts du diabète peuvent significativement réduire les complications. Le suivi des patients diabétiques exige un investissement continu et régulier. D'une part, il y a le suivi du traitement, de son efficacité ou de ses effets secondaires et d'autre part, il y a le dépistage et la prévention des complications.

Un élément important dans cette surveillance des patients diabétiques est l'évaluation de l'équilibre glycémique, à la base de toute attitude thérapeutique ultérieure. Dans notre étude, le taux à 3,7% n'est pas représentatif de tous les patients diabétiques suivis. En effet, même si l'UPFR Biochimie au CHU/JRA reçoit et traite les analyses provenant des formations privées et publiques, d'autres laboratoires effectuent aussi ces analyses. En outre, la facilité d'accès à l'utilisation des lecteurs de glycémie capillaires pourrait être aussi une explication à ce faible taux de suivi. En effet, la glycémie capillaire est un test facile et rapide, utilisée surtout par les patients qui font un autocontrôle de leur glycémie ou utilisée par les médecins dans leur pratique quotidienne, en particulier ceux dans les cabinets privés. Les patients ne font alors l'objet de demande au laboratoire de biochimie que pour confirmer des anomalies au niveau de ces tests.

IV.2. Bilans divers

Un des éléments importants dans l'amélioration de la gestion et le suivi du diabète est le dépistage de certains patients à risque (âge > 45 ans, IMC > 30, antécédent familial de diabète, hypertension artérielle, dyslipidémies, présence d'une atteinte cardiovasculaire) pour prévenir les morbidités liées à cette pathologie. D'autant plus que la phase pré clinique peut durer plusieurs années. Dans notre étude, 28% des demandes étaient prescrits dans le cadre de bilan, c'est-à-dire pour dépister ou diagnostiquer un état diabétique.

Cette prescription dans le cadre de bilan est importante puisque on connaît les risques de morbidité et de mortalité liés aux complications microvasculaires et macrovasculaires du diabète sucré. Actuellement, la prévalence du diabète de type 2 se déplace vers les personnes plus jeunes. Les données de dépistage indiquent qu'un tiers à la moitié des personnes diabétiques n'est pas connu comme telles (18). Le plus souvent, au moment du diagnostic, des complications chroniques sont généralement déjà présentes sous une forme plus ou moins avancée. A Madagascar, en 2007, d'après le registre de l'Association Malgache des Diabétiques (AMADIA), la seule association des diabétiques qui existe, 20.000 diabétiques ont été enregistrés à cette époque et il y aurait 170000 diabétiques qui se méconnaissaient. Selon le docteur Rakotomalala D. Patrick, endocrinologue (18), les diabétiques meurent très tôt parce que le diabète est découvert trop tard, le plus souvent déjà compliqué alors que l'espérance de vie des diabétiques tend à rejoindre l'espérance de vie de la population générale dans les pays avancés (18). Compte tenu de l'importance du coût des répercussions économiques des complications du diabète sur les personnes, les familles, les systèmes de santé voire même sur les sociétés pour les travailleurs, les bilans systématiques et les visites d'aptitudes prennent une place de plus en plus importante dans les demandes d'analyses parvenues au laboratoire. Pour les bilans pré et post opératoire, la recherche d'un état d'hyperglycémie est importante. En effet, elle est considérée comme le plus grand facteur de risque de l'infection du site opératoire chez les patients subissant une intervention chirurgicale (19). Les rôles des dyslipidémies, du surpoids ou de l'obésité dans la survenue du diabète ne sont plus à démontrer, d'où l'intérêt des bilans de surcharge. Enfin, l'évaluation du risque de survenue d'un diabète gestationnel est aussi

très importante lors des consultations prénatales surtout chez les femmes à haut risque à cause des complications materno-fœtales qui en résultent.

IV.3. Autres pathologies

La majorité des demandes, c'est-à-dire les 68,3% étaient prescrits pour des patients qui présentent déjà d'autres pathologies et que l'on cherche à établir le rapport avec un trouble du métabolisme du glucose. Il faut rappeler que l'existence de tares comme le diabète aggrave souvent l'évolution des maladies que peuvent présenter les patients.

V. Paramètres analysés

V.1. Glycémie à jeun

La glycémie à jeun est un des paramètres les plus demandés au laboratoire de Biochimie. Depuis des années, c'est le test de premier choix pour dépister et diagnostiquer le diabète sucré. Notre étude confirme ce fait puisque parmi les 5684 demandes, 5608 étaient des demandes de glycémie à jeun soit 98,6%. Le glucose est une molécule simple mais qui n'est pas facile à doser. En effet, le problème permanent dans la mesure précise du glucose réside dans l'instabilité pré analytique de cette molécule, c'est-à-dire la perte du glucose dans le prélèvement due à la glycolyse par les érythrocytes durant le transport et le traitement de l'échantillon. Selon certains auteurs, plusieurs mesures ont été proposées pour minimiser cette perte : il y a la centrifugation/décantation immédiate du plasma après le prélèvement, réfrigération, addition d'agents anti glycolytiques tels que fluorure de sodium, iodoacétate dans les tubes de prélèvement lorsque le délai entre le prélèvement et l'analyse est assez important. Toutes ces mesures sont encore utilisées actuellement, cependant, elles sont limitées dans leur efficacité : inhibition incomplète de la glycolyse par les antis glycolytiques, interférence dans l'analyse des autres analytes, trouble de l'intégrité cellulaire (hémolyse), fuite de potassium intracellulaire (20). Les experts de l'OMS rapportent aussi que la glycolyse se produit même lorsque les échantillons de sang sont collectés dans des tubes avec des anti glycolytiques et que ces derniers sont partiellement efficaces (21). Gambino rapporte que la façon la plus pratique pour contrôler la glycolyse est de mesurer immédiatement la glycémie dans le sang dans les

30 minutes après le prélèvement. Selon toujours ce même auteur, le taux de diminution du glucose dans l'heure qui suit le prélèvement dans un tube avec ou sans fluorure est virtuellement identique. La diminution du glucose après 2 heures dans un tube fluoré peut même excéder 0,50mmol/l (22). Une leucocytose importante peut aussi augmenter la glycolyse même en présence de fluorure (30). Outre la glycolyse, un autre problème rapporté toujours par Gambino dans le dosage de la glycémie, est l'instabilité variable du glucose dans certains calibrateurs commercialisés (22). Selon les experts de l'OMS, de nombreux facteurs peuvent influencer la mesure de la glycémie et ceci nécessite une attention particulière lors de l'interprétation pour assurer des résultats fiables et exacts (21).

Dans notre étude, 2,9% des demandes de glycémie à jeun étaient prescrits pour des suivis de patients diabétiques et cette prescription était à peu près équivalente pour les patients hospitalisés que ceux vus en consultation externe (1,5% et 1,4% respectivement). Or la glycémie est un paramètre qui peut fluctuer considérablement. Ainsi, la surveillance autonome ne reflète pas toujours l'efficacité à long terme du contrôle glycémique. Il faut aussi rappeler que l'hyperglycémie est une situation assez commune surtout chez les patients hospitalisés même en absence de diabète, à cause des infections ou du stress qui sont généralement présents (hyperglycémie de stress) (23). La glycémie n'est qu'un marqueur instantané de l'équilibre glycémique et elle est sensible aux brutales modifications de régime ou d'activités physiques. Le suivi de l'équilibre glycémique du patient avec la glycémie seule pourrait alors conduire en erreur dans l'ajustement du traitement chez un patient donné. Ce faible taux de suivi avec la glycémie plasmatique pourrait aussi s'expliquer par l'utilisation des lecteurs de glycémie capillaires par certains patients pour l'auto surveillance glycémique ou bien utilisé dans la pratique quotidienne des médecins, en particulier ceux à titre privé. En effet, la glycémie capillaire est un test facile et rapide, elle ne nécessite que 3 à 10µl de sang total et habituellement ne prend que moins d'une minute pour la réalisation (24). Toutefois, en raison du manque de standardisation des mesures capillaires, elles ne sont pas recommandées à grande échelle (25). Un glucomètre a une marge d'erreur de 15 à 20%. En outre, tous les glucomètres ne sont pas étalonnés de la même manière (certains sur le plasma, d'autres sur le sang complet). Des auteurs rapportent qu'en milieu de réanimation, la fiabilité des glycémies capillaires n'était pas satisfaisante, avec une

mauvaise précision et un pourcentage de discordance élevé et elles doivent être interprétées avec précaution (25).

A côté du suivi, on a pu constater que la glycémie à jeun est largement prescrite au cours des bilans divers et d'autres pathologies avec respectivement 28,2% et 68,8% respectivement. C'est un paramètre très demandé au laboratoire, tant pour les patients hospitalisés que ceux vus à titre externe, pour dépister ou diagnostiquer un état diabétique. En effet, la glycémie à jeun reste encore un des critères diagnostiques du diabète. Chez les patients avec les signes typiques, le diagnostic de diabète est posé si cette glycémie à jeun est $\geq 7.0\text{mmol/l}$ et en absence des signes typiques, une confirmation sur un nouveau prélèvement est nécessaire (critère OMS).

V.2. Dosage de l'HbA_{1c}

A l'opposé de la glycémie à jeun, la prescription de l'HbA_{1c}, seule ou couplée à la glycémie, est encore très faible selon les résultats de notre étude (1,3% de la totalité des demandes). Or, l'évaluation de l'équilibre glycémique est un élément important dans la surveillance des patients diabétiques puisqu'elle conditionne les stratégies thérapeutiques chez un patient donné. L'intérêt de l'HbA_{1c} comme marqueur rétrospectif de l'équilibre glycémique chez un patient diabétique n'est plus à démontrer dans les pays développés. Reflet cumulatif de la glycémie moyenne des 4 à 6 semaines qui précèdent le dosage, elle est utile en pratique courante pour évaluer l'efficacité du traitement (26). C'est un examen clé de la surveillance du traitement antidiabétique, à réaliser tous les 3 à 6 mois selon la plupart des recommandations. Puisque la glycémie fluctue considérablement et que la surveillance autonome ne reflète pas toujours l'efficacité à long terme du contrôle glycémique, l'HbA_{1c} constitue alors une mesure très utile de l'efficacité globale de ce contrôle sur une période donnée. Chez les personnes non diabétiques, les taux oscillent entre 4% et 5,9%. Chez les personnes dont le diabète est mal contrôlé, ils dépassent 8% tandis que chez les personnes chez qui la glycémie est bien contrôlée, ils sont inférieurs à 7%. Pour les personnes atteintes de diabète de type 1 (en particulier les enfants), les valeurs cibles sont individualisées et oscillent entre 7% et 7,5%, selon les cas (27). Par rapport à la glycémie à jeun qui n'est qu'un marqueur instantané, le taux d'HbA_{1c} reflète mieux l'équilibre glycémique et est mieux corrélé aux complications micro et macrovasculaires. La détermination de ce

paramètre est incontournable en pratique diabétologique quotidienne dans les pays développés mais nécessite plus d'information dans les pays en développement comme le notre. Si l'on se réfère aux résultats de notre étude, il n'y a eu que 25 demandes d'HbA_{1c} seule dont 15 pour des patients hospitalisés et 10 pour des patients vus en consultation externe. Pour les 205 suivis patients diabétiques, soit 12,1%. Devant les recommandations et malgré l'existence et la disponibilité de l'HbA_{1c} dans le laboratoire de Biochimie du CHU/JRA, ce taux de prescription est très faible.

Récemment, les comités des experts internationaux en diabétologie ainsi que l'ADA ont recommandé l'HbA_{1c} comme outil de diagnostic de diabète avec un seuil de 6,5% (1). Dans notre étude, on n'a trouvé que 17,4% de demande d'HbA_{1c} seule et 6,7% de demande d'HbA_{1c} couplé à la glycémie à titre de dépistage. L'utilisation de ce paramètre est séduisante car il présente l'avantage d'être un reflet de l'équilibre du sucre dans le sang sur une période de temps relativement prolongée (environ trois mois) avant le dosage. Elle témoigne donc d'une exposition plus globale à l'hyperglycémie par rapport à la glycémie qui, comme on l'a noté plus haut, n'est qu'un dosage ponctuel et ne donne qu'un reflet à un moment donné de l'équilibre glycémique.

En ce qui concerne la phase pré analytique, l'HbA_{1c} ne dépend pas de la prise alimentaire immédiate comme c'est le cas des tests de diagnostic basés sur la glycémie à jeun ou des tests de tolérance au glucose. La situation de jeune est plus contraignante pour les patients et constitue une limitation de ces tests. Un des avantages majeur de l'HbA_{1c} est aussi l'absence du problème d'instabilité pré analytique (1), (28). Enzenwaka et al ont pu démontrer que pour le dosage de l'HbA_{1c}, les échantillons de sang conservés dans de bonnes conditions ne compromettent pas la valeur diagnostique du test (29). Ceci constitue un avantage pour les laboratoires dans les pays en voie de développement où la plupart du temps, on groupe les analyses en série pour économiser les kits en cas de nombre moindre d'échantillons n'arrivant pas à remplir toutes les pistes du gel.

Sur le plan analytique, si le problème de standardisation constituait la limite majeure pour les anciens experts en diabétologie d'avoir recommandé l'HbA_{1c} comme outil diagnostique, ce n'est plus le cas actuellement. En effet, ce test est hautement standardisé que ses résultats peuvent être appliqués, à condition d'utiliser des méthodes

certifiées par la NGSP (1), (30). En plus, les membres actuels concluent que la précision et l'exactitude de l'HbA_{1c} sont actuellement démontrées comme un test aussi précis que la mesure de la glycémie pour définir le degré d'hyperglycémie auquel débute la rétinopathie. Ceci a été soutenu par de nombreux auteurs (31), (32), (33), (34). Le seuil de 6.5% est le seuil optimal recommandé dans la plupart des études passées en revue; c'est à partir de ces valeurs qu'apparaissent de façon significative les complications oculaires liées au diabète. Une étude menée par Howard Bauchner a montré que les rétinopathies modérées étaient quasiment inexistantes parmi 15.000 personnes avec un taux d'HbA_{1c} < 6.5% (33). Une autre étude rapporte que l'HbA_{1c} discrimine mieux les personnes avec une rétinopathie diabétique que la glycémie à jeun (35). En outre, les résultats ne sont pas affectés par les fluctuations, même dans les situations de choc : infection sévère, traumatisme ou stress importants pouvant entraîner transitoirement une hyperglycémie (28), comme c'est le cas pour la glycémie. Dans certains cas, le dosage de l'HbA_{1c} permet de distinguer une hyperglycémie transitoire liée à un état de stress d'un diabète méconnu.

Certains auteurs trouvent quand même que comme outil de dépistage ou de diagnostic de diabète, l'HbA_{1c} est légèrement moins sensible que la glycémie mais elle est beaucoup plus spécifique (31), (36).

Le dosage de l'HbA_{1c} présente en effet des limites. La valeur sémiologique de l'HbA_{1c} est conditionnée, sur le plan de l'hémoglobine, par une durée de vie normale des globules rouges (120 jours) et une synthèse normale de l'hémoglobine (97 à 99% d'HbA). Si l'un de ces paramètres est modifié, l'équilibre entre réactions de synthèse/dégradation et réactions de glycation non enzymatique est perturbé. L'interprétation du dosage d'HbA_{1c} devient au minimum délicate et au maximum impossible. En effet, les modifications liées à la glycation non enzymatique se produisent sur l'hémoglobine dès les stades érythropoïétiques, et continuent tout au long de sa présence dans le courant circulatoire (37). Toute modification de la durée de vie des hématies, toute situation d'hémolyse (auto-immune, mécanique, toxique, médicamenteuse), toute transfusion récente entraîne alors une perturbation de ce renouvellement équilibré. La carence martiale peut entraîner jusqu'à 2% d'élévation du taux d'HbA_{1c} et ceci est réversible avec la supplémentation de fer (38).

Le taux d'hémoglobine glyquée est aussi affecté par plusieurs facteurs qui sont spécifiques aux maladies rénales chroniques. Une élévation de l'urémie peut causer la formation d'hémoglobine carbamylée qu'on ne peut pas distinguer de l'hémoglobine glyquée par les méthodes utilisant la charge électrique (39).

Malgré ces limites, une étude japonaise montre que c'est un test de dépistage approprié et il est accepté par la Société Japonaise de Diabète comme un important marqueur dans le diagnostic de diabète (39). La division des services de santé indiens rapporte aussi que l'utilité de l'HbA_{1c} a été prouvée définitivement dans les données de la recherche chez les Indiens Pima et elle a décidé d'aligner ses normes de soins pour le diabète avec les nouvelles recommandations (40). Les experts en diabétologie recommandent maintenant l'utilisation de l'HbA_{1c} pour le dépistage ou diagnostic du diabète à tous les patients adultes qui sont en surpoids et ont d'autres facteurs de risque, tels que les antécédents familiaux de diabète, d'hypertension artérielle. En présence des facteurs de risque, un dépistage opportuniste ciblé est recommandé auprès des personnes présentant un risque clairement accru de diabète sucré. L'HbA_{1c} peut être un test de référence utile pour cela et peut être un très bon outil pour la surveillance des populations à risque (32).

Au vu de toutes ces nouvelles recommandations, si on se réfère à notre étude, parmi les 1582 demandes de bilans et les 3861 demandes pour recherche du diabète dans le cadre des autres pathologies, seulement 8 et 13 respectivement étaient des prescriptions d'HbA_{1c} soit 21 demandes d'HbA_{1c} sur 5443 dépistage/diagnostic du diabète (0,4%). Quelques hypothèses peuvent expliquer ce faible taux de prescription de l'HbA_{1c}. D'abord, il y a la méconnaissance des intérêts et des indications des différents tests disponibles pour le dépistage et/ou diagnostic ou suivi du diabète et le choix de ces différents paramètres selon les situations. Ceci peut être imputé à un manque de formation spécifique : soit par défaut de mise à jour des connaissances des médecins sur les nouvelles recommandations, soit par défaut ou insuffisance des formations médicales continues sur le thème par les spécialistes locales. En plus, aucun consensus sur la prescription des tests pour le dépistage/diagnostic et suivi du diabète n'existe encore chez nous.

La deuxième hypothèse qu'on peut avancer au vu de ces résultats peut être aussi le coût de ce test par rapport aux tests basés sur la glycémie. En effet, si on se réfère au prix à l'UPFR Biochimie, le coût de l'HbA_{1c} est 16 fois plus élevé que celui de la glycémie à jeun (15600 Ar contre 960 Ar pour la glycémie). Encore que, c'est le plus abordable par rapport aux autres laboratoires privés où le coût de l'HbA_{1c} est deux fois plus élevé que celui au CHU/JRA allant de (35.000Ar à 50.000Ar). Les prescripteurs et les patients sont alors limités par le coût. C'est le cas également à Mexico où Francisco et al dans leur rapport, a trouvé que l'HbA_{1c} est 13 fois plus cher que la glycémie à jeun. Si bien qu'il est trop cher pour être utilisé en tant qu'outil diagnostique dans les pays en développement (28).

Par contre, le bénéfice d'un dépistage du diabète au stade infra clinique doit faire encourager l'utilisation de ce test en tant qu'outil de dépistage ou de diagnostic du diabète, surtout pour les populations à risque (34), (41). Les répercussions économiques des complications sur les personnes, les familles et les systèmes de santé sont encore aussi plus importantes et coûteuses.

V.3. HbA_{1c} et Glycémie à jeun

A côté de la prescription de l'HbA_{1c} seule, notre étude a pu révéler 30 demandes de glycémie couplée à l'HbA_{1c} dont la prescription est à peu près équivalente pour les médecins en milieu hospitalier ou à titre externe. La moitié était demandée pour le suivi des patients diabétiques et la moitié dans un but de dépistage ou diagnostic du diabète. Kim et al rapportent que les critères de diagnostic basés seulement sur la glycémie sont relativement insensibles dans la détection du diabète chez les patients à haut risque (42). Une autre étude menée en Australie par Lu et al a aussi montré qu'avec les outils de dépistage qui étaient disponibles jusque là, c'est-à-dire les tests basés sur la glycémie et les tests de charge orale en glucose, la prévalence des diabètes non diagnostiqués en Australie reste élevés (41). Selon les experts de l'OMS, dans un rapport en 2006, la glycémie à jeun ne parvient pas à elle seule à faire le diagnostic que chez 30% des diabétiques non diagnostiqués précédemment. Certains auteurs rapportent que la mesure simultanée de la glycémie à jeun et l'HbA_{1c} peut être un outil de dépistage plus sensible pour identifier ces individus à haut risque de diabète sucré à un stade précoce (28), (39), (42), (43). Selvin et al confirme dans leur étude la dualité du rôle de l'HbA_{1c} et de la

glycémie à jeun dans la prédiction d'un état diabétique. Ils ont trouvé qu'il y a une amélioration de la sensibilité de l'HbA_{1c} en couplant ce paramètre avec la glycémie (67% vs 47%) (44).

PERSPECTIVES ET CONCLUSION

Le but de notre travail a été d'évaluer la prescription du dosage de l'HbA_{1c} et ou de la glycémie à jeun vue à l'UPFR Biochimie du CHU Joseph Ravoahangy Andrianavalona (CHU-JRA) dans le cadre de dépistage et/ou du diagnostic du diabète sucré. A l'opposé des demandes de glycémie à jeun, la prescription du dosage de l'HbA_{1c} reste encore très faible (1,3%) alors que les experts en diabétologie recommande actuellement l'utilisation de ce paramètre en tant qu'outil diagnostique chez l'adulte du fait de ses avantages. Le seuil de l'HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ est très spécifique du diabète. La glycémie reste encore un des critères de diagnostic du diabète mais le dépistage des populations à risque par ce test seul pourrait sous estimer le nombre réel de patients diabétiques. Le dépistage d'emblée par le couple HbA_{1c}/glycémie pourrait avoir une meilleure sensibilité.

La méconnaissance des intérêts des tests biologiques disponibles, l'absence de recyclage sur les nouvelles recommandations, le coût élevé constituent les limites majeures des médecins dans la prescription du dosage de l'HbA_{1c}. Au vu de ces difficultés, le biologiste occupe un rôle primordial dans l'information et la diffusion des recommandations ainsi que l'évolution des techniques de dépistage et/ou diagnostic disponibles auprès des prescripteurs. Ainsi, l'organisation de séances de formations post universitaires, de recyclage auprès des anciens professionnels de santé, aussi bien publics que privés serait alors utile. Les médecins nouvellement sortants et les étudiants en médecine font déjà l'objet de cette information puisque la recommandation sur la prescription de l'HbA_{1c} en tant qu'outil de dépistage et diagnostic du diabète ne date que de fin 2009.

Un consensus sur les stratégies de dépistage et/ou de diagnostic doit être établi par les endocrinologues et les biologistes malgaches pour une meilleure prise en charge des patients.

Compte tenu de la répercussion du diabète sucré sur la santé publique, en particulier dans les pays en voie de développement où les adultes actifs sont les principales victimes, les décideurs économiques devraient faire de la lutte contre le diabète une priorité sanitaire. Des solutions devraient être trouvées pour faciliter l'accès

des patients et des prescripteurs au dosage de l'HbA_{1c} voire même à la gratuité de ce test.

La validité de notre étude est quand même limitée. En effet, elle a été restreinte à une seule unité de formation au sein d'un seul Centre Hospitalier de la capitale. De ce fait, les résultats ne sont pas extrapolables à tous les prescripteurs de la ville d'Antananarivo ou dans tout Madagascar. En plus, l'imprécision des renseignements cliniques fournis par les prescripteurs constituaient un handicap dans la classification de ces renseignements (suivi, bilans divers, autres pathologies). Néanmoins, cette étude pourrait servir d'indicateurs dans l'amélioration de la prise en charge des patients diabétiques et dans la mise en œuvre d'une meilleure stratégie de dépistage et/ou de diagnostic du diabète.

Annexe

Protocole de réalisation de l'HGPO

- *Les conditions de réalisation de ce test sont strictes : il est réalisé exclusivement le matin après 12 heures de jeûne, sujet allongé et respectant un repos strict pendant l'épreuve, avec abstention du tabac.*
- *Durant les trois jours précédents le test, l'apport glucidique doit être au minimum de 200g/ j et l'activité physique ne doit pas être réduite. Les thérapeutiques hyperglycémiantes ou hypoglycémiantes sont à éviter.*
- *Ingestion de 75g de glucose chez l'adulte (1,75g/kg chez l'enfant, 100g chez la femme enceinte) dilué dans 250 à 300 ml d'eau, en 5 minutes maximum.*
- *Les prélèvements sont réalisés sur tube fluoré ou iodo-acétate, à jeun puis toutes les 30 minutes après la charge en glucose et ceci pendant deux heures (5), (6).*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 2010; 33 (suppl 1).
2. Marshall WJ, Bangert SK. Biochimie Médicale. Physiopathologie et diagnostic : Pathologies du métabolisme glucidique. Edition Elsevier 2005 : 185 – 208.
3. Gaw A, Murphy MJ, Cowan RA, O'Reilly DSJ, Stewart MJ, Shepherd J. Biochimie clinique : Métabolisme du glucose et du diabète sucré, diagnostic et suivi du diabète. Edition Elsevier 2004 : 58 – 61.
6. Rajohnson SMJ. Les causes de mortalité des diabétiques vus au CHU Joseph Raseta Befelatanana d'Antananarivo. Antananarivo : Thèse de Doctorat en Médecine, 2004.
9. American Diabetes Association. International Expert Committee. Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care. 2009; 32 (7) : 1327-34.
10. Valdiguié P, Levade T. Biochimie Clinique : Métabolisme des glucides. Editions Médicales Internationales 2000 : 132 – 159.
12. Dieusaert P. Guide pratique des analyses médicales. Paris : Maloine, 4^{ème} édition, 2005: 589.
14. Kom Tchameni R. Les principales complications dégénératives du diabète sucré. Antananarivo: Thèse de Doctorat en Médecine, 2004 ; 7044.

- 16.** Dianna J, Elizabeth LM, Paul Z, Adrian J, David W, Colagiuri S et al. Glucose Indices, Health Behaviors, and Incidence of Diabetes in Australia. *Diabetes Care*. 2008. 31(2).
- 17.** Nadia A, Wang H, Anand S, Yan Jin, Norman R. C, Pilote L et al. Ethnicity and Sex Affect Diabetes Incidence and Outcomes. *Diabetes Care*. 2011; 34 (1).
- 19.** Ashar Ata. Post operative Hyperglycemia may predict Surgical Site Infection. *Arch Surg*. 2010; 145: 858-64.
- 20.** Landt M. Glyceraldehydes preserves glucose concentrations in whole blood specimens. *Clinical Chemistry*. 2000; 46 (8): 1144-49.
- 21.** World Health Organization: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of a WHO/IDF Consultation. Geneva, World Health Org. 2006.
- 22.** Gambino R. Glucose: A simple molecule that is not simple to quantify. *Clinical Chemistry*. 2007; 53 (12): 2040-41.
- 23.** Mac Carter RJ, Hempe JM, Chalew SA. Mean blood glucose and biological variations have greater influence on HbA_{1c} levels than glucose instability. *Diabetes Care*. 2006; 29: 352-55.
- 24.** Procopiou M. Dépistage et diagnostic du diabète de type 2: quels tests? *Revue Médicale Suisse*. Juin 2005; 22.

- 25.** Soussi Tanani, Khoudri I, Bennis RN, Abidi K, Cherrah Y, Zeggwagh A A, Abouqal R. Évaluation de la fiabilité de la mesure de la glycémie capillaire dans une unité de soins intensifs. *Annales de biologie clinique*. 2006; 64 (1): 77-81.
- 26.** Gillery P, Bordas Fonfrède M, Chapelle JP, Drouin P et al. HbA_{1c} : concertation clinico-biologique pour la standardisation des méthodes de dosage. *Diabetes & Metabolism (Paris)*. 1999; 25: 283-87.
- 27.** Silink M et Mbanya JC. Standardisation mondiale du test de l'HbA_{1c}: recommandations du comité de consensus. *Diabetes voice*. 2007; 52 (4).
- 28.** Francisco J, Carlos A et al. HbA_{1c} for the Diagnosis of Diabetes Mellitus in a Developing Country. *Archives of Medical Research*. 2010; 41: 302-08.
- 29.** Enzenwaka C, Seales D, Surjulal R, Mathura RP. Glycated Hemoglobin A_{1c} measurement in stored whole blood sample is reliable for clinical use. *West Indian Med J*. 2009; 58 (1): 17-20.
- 30.** Ragnar H. 2010 Consensus Statement on the Worldwide Standardization of the Hemoglobin A_{1c} measurement. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010; 90: 228-30.
- 31.** Shibata K et al. Diagnostic accuracy of Glycohemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) for postprandial hyperglycemia was equivalent to that of fasting blood glucose. *J Clin Epidemiol*. 2005; 58: 1052-57.
- 32.** Eid W et Potalla JV. Value of hemoglobin A_{1c} in diagnosing diabetes mellitus within a chronic disease management system illustrated by the receiver operating characteristic curve. *Endocr Pract*. 2010; 16 (1): 14-20.

33. Bauchner H. Using HbA_{1c} Assay for Diagnosis of Diabetes. Journal Watch Pediatrics and Adolescent Medicine. 2009.
34. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA_{1c} as a screening tool for detection of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2007; 24 (9): 1054.
35. Cheng YJ et al. Association of A_{1c} and fasting plasma glucose levels with diabetic retinopathy prevalence in the U.S. population: implications for diabetes diagnostic thresholds. *Diabetes Care*. 2009; 32 (11): 2027-32.
36. Kilpatrick ES. Hemoglobin A_{1c} in the diagnosis and monitoring of Diabetes Mellitus. *J Clin Pathol*. 2008; 61: 977-82.
37. Fonfrède M. Un résultat d'HbA_{1c} est-il toujours interprétable? *Spectra Biologie*. 2006 ; 152.
38. Coban E, Ozdogan M, and Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of Hemoglobin A_{1c} in non diabetic patients. *Acta Haematol*. 2004; 112 (3): 126-28.
39. Tanaka Y et al. Usefulness of stable HbA_{1c} for supportive marker to diagnose Diabetes mellitus in Japanese subjects. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2001; 53 (1): 41-45.
40. Acton K. Use of A_{1c} for the Diagnosis of diabetes and pre-diabetes in the Indian Health System. IHS Division of Diabetes. 2010.
41. Lu X. HbA_{1c} may be useful for Diabetes screening, diagnosis in routine clinical practice. *Diabetes Care*. 2010; 33: 817-19.

- 42.** Kim KS, Kim SK, Lee YK, Park SW, Cho YW. Diagnostic value of Glycated Hemoglobin A_{1c} for the early detection of diabetes in high risk subjects. *Diabetes Med.* 2008; 25: 997-1000.
- 43.** Motta M, Bennati E, Cardello E, Ferlito L, Malaguarnera M. The value of Glycosylated Hemoglobin (HbA_{1c}) as a predictive risk factor in the diagnosis of Diabetes Mellitus in the elderly. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010; 50 (1): 60-64.

DOCUMENTS CONSULTÉS

4. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le diabète : faits et chiffres. 2009. Disponible sur <<http://www.who-OMS>> (consulté le 25.02.2011).
5. Sethi SK, Wong MS, eJIFCC vol 13 no 4 : <<http://www.ifcc.org/ejifcc/vol13no4/130401005.htm>> (consulté le 10.04.2011).
7. Charpentier G. What can the clinician expect from laboratory in terms of diagnosis and management of diabetes? eJIFCC vol 13 n°4. Disponible sur <<http://www.ifcc.org/eijfcc/vol3no4/130401007.htm>> (consulté le 10.04.2011).
8. Juretic D, Bozicevic S. Pre-analytical, analytical and post-analytical factors influencing specific tests for diagnosis and monitoring of DM-National network in quality assessment. Disponible sur <<http://www.ifcc.org/ejifcc/vol13no5/1305200217n.htm>> (consulté le 10.04.2011).
11. Benhamou P.Y. diagnostic positif et étiologique du diabète (233f). 2009. Disponible sur <<http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE>>.(consulté le 10.04.2011).
13. Faure E. Le Diabète Sucré. 2002. Disponible sur <<http://www.caducee.net/DossierSpecialises/endocrinologie/diabete-sucree.asp>> (consulté le 25.05.2011).
15. <<http://fr.wikipedia.org/wiki/Diabète>> (consulté le 25.05.2011).
18. Feno R. Antidiabète. 2007. Des médicaments dangereux. Disponible sur <<http://www.madagascar-tribune.com>> (consulté le 25.05.2011).

- 44.** Barclay L. Fasting Glucose and HbA_{1c} May Both Be Useful to Predict Diabetes. 2010. Disponible sur <<http://www.medscape.com/news>> (consulté le 25.05.2011).

PERMIS D'IMPRIMER

LU ET APPROUVE

Le Président du mémoire

Signé : Pr RASAMINDRAKOTROKA Andry

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Doyen de la Faculté de Médecine d'Antananarivo

Signé : Pr RAPELANORO RABENJA

Fahafahantsoa

Noms et prénoms : RAHAJAMANANA Vonintsoa Lalaina

Titre du mémoire : EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DE L'HbA_{1c} ET/OU DE LA GLYCEMIE A JEUN DANS LE DEPISTAGE ET DIAGNOSTIC DU DIABETE

Rubrique : Biologie

Nombre de page : 40

Nombre de tableaux : 11

Nombre de figures : 07

Nombre d'annexe : 01

Nombre de références : 44

RESUME

Au vu des nouvelles recommandations des experts en diabétologie sur le dépistage et ou diagnostic du diabète, l'objectif de notre travail a été d'évaluer la prescription du dosage de l'HbA_{1c} et/ou de la glycémie à jeun. Notre étude s'est fait par le biais de l'analyse prospective des prescriptions de ces paramètres sur une période de six mois au sein de l'UPFR Biochimie CHU/JRA. On a colligé 5684 demandes de glycémie à jeun, d'HbA_{1c} ou les deux ensembles. Toutes les tranches d'âge ont été représentées dans cette étude. La glycémie à jeun représentait 98,6% des prescriptions et elle était surtout demandée dans le cadre de dépistage/ diagnostic du diabète. A l'opposé, la prescription de l'HbA_{1c}, que ce soit demandée seule ou couplée à la glycémie était encore très faible (1,3% de la totalité des demandes). La méconnaissance des intérêts des tests biologiques disponibles, l'absence de recyclage sur les nouvelles recommandations, le coût élevé constituent les limites majeures dans la prescription du dosage de l'HbA_{1c} par les médecins. Au vu de ces difficultés, le biologiste occupe un rôle primordial dans l'information et la diffusion des recommandations ainsi que l'évolution des techniques de dépistage et/ou diagnostic disponibles auprès des prescripteurs aussi bien publics que privés.

Mots-clés : Glycémie à jeun- HbA_{1c}- Diabète- Dépistage- Diagnostic

SUMMARY

In the light of the new recommendations of the experts in diabetes screening and diagnosis of diabetes, the objective of our work was to assess the prescription of the analysis of the HbA_{1c} and/or the fasting plasma glucose. Our study is done through the prospective analysis of the requirements of these parameters over a period of six months in the UPFR biochemistry CHU/JRA. It collected 5684 requests for fasting blood glucose, HbA_{1c} or the two sets. All age groups were represented in this study. Fasting blood glucose accounted for 98.6% of prescriptions and it was especially requested screening / diagnosis of diabetes. In contrast, the prescription of the HbA_{1c}, this be requested alone or coupled to glucose was still very low (1.3% of all of the claims). Disregard of the interests of the biological tests available, the lack of recycling on the new recommendations, the high cost is the major boundaries of physicians in the prescription of the determination of this parameter. In the light of these difficulties, the biologist holds a pivotal role for information and dissemination of the recommendations and that the evolution of the techniques of screening and/or diagnosis available to the public and private prescribers.

Key words: Fasting blood glucose- HbA_{1c}- Diabetes- Screening – Diagnosis

Directeur de mémoire : Professeur RASAMINDRAKOTROKA Andry

Adresse de l'auteur : Lot III F 161 Bis P Antohomadinika Centre Antananarivo 10