

# UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR



FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE



ANNEE 2013

N° 744

**COMPARAISON DE DEUX METHODES DE DOSAGE DE LA GLYCEMIE : METHODE  
CAPILLAIRE Versus METHODE VEINEUSE**

## DIPLÔME D'ETUDES SPECIALISEES EN BIOLOGIE CLINIQUE

Présenté et soutenu publiquement le 29 MAI 2013

Par **Dr SOKHNA FALL**

Née le 27 Septembre 1982 à Nouakchott (MAURITANIE)

---

### MEMBRES DU JURY

<u>Président</u>	<b>Mr. MEISSA TOURE</b>	<b>Professeur</b>
<u>Membres</u>	<b>Mr. NIAMA D. SALL</b>	<b>Professeur</b>
	<b>Mme ANNA SARR</b>	<b>Maître de conférences agrégé</b>

**Directeur de Mémoire : Professeur Niama D. SALL**

## NOTE AUX LECTEURS

Ce document a été numérisé et mis en ligne par la Bibliothèque Centrale de l'Université Cheikh Anta DIOP de DAKAR



**Bibliothèque Centrale UCAD**

Site Web: [www.bu.ucad.sn](http://www.bu.ucad.sn)

Mail: [bu@ucad.edu.sn](mailto:bu@ucad.edu.sn)

Tél: +221 33 824 69 81

BP 2006, Dakar Fann - Sénégal

*« Par délibération, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation».*

# REMERCIEMENTS

Ce travail est le résultat de plusieurs années de persévérance, d'efforts, d'amour, de soins, d'éducation, et de conseils de la part de mes parents. Je vous remercie pour tous les sacrifices que vous consentez, ensemble, pour notre éducation et notre bien-être. Puisse Dieu vous donner longue vie. Je vous dédie ce travail.

Mention spéciale à mon mari, merci pour ta compréhension, ta patience, ta dévotion et merci pour toute l'affection que tu nourris à mon égard.

Je remercie tout particulièrement Tata Fatma Fall qui joue pour moi le rôle parfait de mère, que le bon dieu t'accorde une longue vie et une santé de fer. Je remercie tous mes beaux-frères pour leurs encouragements et soutien.

Maman Yacine et Tonton Cheikh ont assuré dans ma vie le rôle de parents au sens strict. Je leur souhaite longue vie et remercie leurs enfants qui sont des frères pour moi. Une pensée affectueuse pour ma sœur, mon frère, mon fils et mon neveu Papy.

La route a été longue et semée d'embûches, je suis convaincue que je n'aurai jamais réussi sans l'aide de tous mes amis, une pensée spéciale pour M'baye Dioum.

Je remercie toute ma famille au sens large ; ainsi que toutes les personnes qui de près ou de loin ont participé à l'élaboration de ce travail en particulier le personnel du laboratoire de biochimie de l'UCAD.

A tous mes promotionnaires, merci à Guindo qui s'est beaucoup investi dans l'élaboration de ce document. Un coucou à toutes les **shigelles** 😊.

## **A NOS MAITRES ET JUGES**

### **A notre Maître et juge Pr Meissa TOURE**

Vous êtes un Homme dont la simplicité, l'humilité la disponibilité forcent l'admiration. Vous nous avez adoptés comme votre propre fille, nous espérons avoir été à la hauteur de vos attentes. Soyez assuré, cher Professeur, de notre attachement indéfectible et de notre parfaite reconnaissance.

### **A notre Maître et Juge Pr Niama D. SALL**

Nous avons au cours de nos études, apprécié vos qualités de pédagogue. La clarté et la simplicité de vos cours nous ont impressionnées. Vos qualités professionnelles, et votre ouverture font de vous un Maître qui attire la sympathie et le respect. Veuillez accepter nos sincères remerciements.

### **A notre Maître et Juge, le Pr Anna SARR**

Vous avez spontanément et avec beaucoup de courtoisie accepté de siéger parmi les membres du jury de notre mémoire. Veuillez bien trouver ici la preuve de notre gratitude et de notre respect.

## **LISTE DES FIGURES**

<b><u>Figure 1</u> : Vue d'ensemble du métabolisme glucidique</b>	<b>page 3</b>
<b><u>Figure 2</u> : Vue d'ensemble de la régulation du métabolisme glucidique</b>	<b>5</b>
<b><u>Figure 3</u> : Mécanisme réactionnel du dosage du glucose par l'hexokinase</b>	<b>6</b>
<b><u>Figure 4</u>: Mécanisme réactionnel du dosage du glucose par la glucose-oxydase</b>	<b>6</b>
<b><u>Figure 5</u> : Exemple de comparaison de méthodes avec un diagramme de dispersion à gauche et un diagramme de différences à droite</b>	<b>8</b>
<b><u>Figure 6</u>: Exemple de polygone de tolérance du diagramme de différences</b>	<b>9</b>
<b><u>Figure 7</u> : Exemple de polygone de tolérance du diagramme de dispersion</b>	<b>10</b>
<b><u>Figure 8</u> : Automate de biochimie A15 des laboratoires BioSystems ®</b>	<b>13</b>
<b><u>Figure 9</u> : Glucomètre ACCU-CHEK Active des laboratoires ROCHE ®</b>	<b>14</b>
<b><u>Figure 10</u> : Diagramme de dispersion, comparaison de la glycémie capillaire mesurée avec ACCU-CHECK Active et de la glycémie veineuse mesurée avec A15</b>	<b>20</b>
<b><u>Figure 11</u>: Diagramme de différences, comparaison de la glycémie capillaire mesurée avec ACCU-CHECK Active et de la glycémie veineuse mesurée avec A15</b>	<b>21</b>

## **LISTE DES TABLEAUX**

<b><u>Tableau I</u> : Proposition de la répartition des concentrations pour les spécimens de patients utilisés pour les comparaisons de techniques</b>	<b>Page 16</b>
<b><u>Tableau II</u> : Répartition des spécimens en niveaux de concentration pour la comparaison de la glycémie veineuse et capillaire</b>	<b>18</b>
<b><u>Tableau III</u>: Répartition des spécimens en fonction du sexe et du niveau de concentration pour la comparaison de la glycémie veineuse et capillaire</b>	<b>19</b>
<b><u>Tableau IV</u>: Moyennes, écart-types, biais, minima et maxima de la comparaison de la glycémie veineuse et capillaire</b>	<b>19</b>
<b><u>Tableau V</u>: Exactitude d'ACCU-CHEK Active en fonction du pourcentage de tolérance</b>	<b>21</b>

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

**ATP : adénosine tri-phosphate**

**CE : conformité européenne**

**DIS : Draft International Standard**

**dL : décilitre**

**EN : European Norme**

**g : gramme**

**G-6-P: glucose-6-phosphate**

**G6PDH: glucose-6-phosphate déshydrogénase**

**HAS: haute autorité de santé**

**ISO : international standard organisation**

**L: litre**

**mmol : millimole**

**n : nombre de spécimens étudiés**

**NADPH, H: nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduite**

**NADP: Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate**

**OMS : Organisation Mondiale de la Santé**

**r : coefficient de corrélation**

**SFBC : Société Française de Biologie Clinique**

**UCAD : Université Cheikh Anta Diop de Dakar**

## SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b>	<b>page 1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : GENERALITES</b>	<b>2</b>
<b>I. Rappels sur métabolisme glucidique et sa régulation</b>	<b>2</b>
<b>I.1. Métabolisme glucidique</b>	<b>2</b>
<b>I. 2. Régulation</b>	<b>3</b>
<b>I.2.1. Facteurs métaboliques</b>	<b>3</b>
<b>I.2.2. Facteurs hormonaux</b>	<b>4</b>
<b>I.2.3. Facteurs nerveux</b>	<b>4</b>
<b>II. Méthodes de dosage du glucose</b>	<b>5</b>
<b>II.1. Dosage de la glycémie par la méthode à l'hexokinase</b>	<b>5</b>
<b>II.2. Dosage de la glycémie par la méthode à la glucose-oxydase</b>	<b>6</b>
<b>III. Outils de la comparaison de méthodes grâce au Multi-QC</b>	<b>7</b>
<b>III.1. Le diagramme de différences</b>	<b>7</b>
<b>III.2. Le diagramme de dispersion</b>	<b>7</b>
<b>III.3. Tolérance</b>	<b>8</b>
<b>DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL</b>	<b>11</b>
<b>I. Méthodologie</b>	<b>11</b>
<b>I.1. Matériel</b>	<b>11</b>
<b>I.1.1. Objectifs de l'étude</b>	<b>11</b>

<b>I.1.2. Cadre d'étude</b>	<b>11</b>
<b>I.1.3. Durée de l'étude</b>	<b>11</b>
<b>I.1.4. Ressources financières</b>	<b>12</b>
<b>I.1.5. Unité</b>	<b>12</b>
<b>I.1.6. Domaine de mesure</b>	<b>12</b>
<b>I.1.7. Valeurs usuelles</b>	<b>12</b>
<b>I.1.8. Sélection des échantillons et critères de non inclusion</b>	<b>12</b>
<b>I.1.9. Conditions pré-analytiques</b>	<b>13</b>
<b>I.1.10. Appareils d'analyses des échantillons</b>	<b>13</b>
<b>I.1.11. Sérums de contrôle et calibrateurs</b>	<b>14</b>
<b>I.1.12. Matériel de prélèvement</b>	<b>15</b>
<b>I.2. Méthodes</b>	<b>15</b>
<b>I.2.1. Prélèvement</b>	<b>15</b>
<b>I.2.2. Détermination de la valeur de la glycémie</b>	<b>15</b>
<b>I.2.3. Niveaux de concentration et répartition des spécimens de patients</b>	<b>16</b>
<b>I.2.4. Critères de comparaison</b>	<b>17</b>
<b>I.2.5. Analyse des données et exploitation des résultats</b>	<b>18</b>
<b>II. Résultats</b>	<b>18</b>
<b>II.1. Résultats descriptifs</b>	<b>18</b>
<b>II.1.1. Répartitions des spécimens et niveaux de concentrations</b>	<b>18</b>
<b>II.1.2. Répartition des spécimens en fonctions du sexe</b>	<b>18</b>
<b>II.1.3. Moyennes des glycémies</b>	<b>19</b>
<b>II.2. Résultats analytiques, analyse du MultiQC</b>	<b>20</b>
<b>II.2.1. Diagramme de dispersion</b>	<b>20</b>

<b>II.2.2. Diagramme de différences</b>	<b>21</b>
<b>II.3. Représentation des résultats selon les normes de 15197 de 2003</b>	<b>22</b>
<b>III. Discussion</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>30</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>32</b>

## **INTRODUCTION**

Le diabète est un problème majeur de santé publique. D'après l'OMS, 220 millions de personnes sont diabétiques dans le monde **(36)**. Leur nombre devrait être multiplié par deux d'ici à 2030 **(35)**. En l'absence de prévention et de prise en charge efficace, le diabète est à l'origine de complications graves **(19)**.

Le test de glycémie capillaire apparaît comme un outil utile dans le cas d'un dépistage communautaire ciblé, d'une manifestation publique ou privée, en médecine du travail et en cas d'urgence ; mais également, pour les sujets appartenant à des populations précaires **(13, 36)**. La détermination de la glycémie capillaire est parallèlement un outil de surveillance de la glycémie pour éviter les complications chez les patients diabétiques. Actuellement, elle fait partie intégrante des stratégies de prise en charge des diabétiques **(20, 21)**.

L'utilisation des lecteurs de glycémie capillaire pose cependant un certain nombre de problèmes en tant qu'outils de biologie délocalisée, sur la qualité des résultats analytiques. Comme les analyses effectuées au laboratoire, les résultats des analyses délocalisées sont utilisés à des fins de diagnostic ou de suivi et à ce titre correspondent bien à des actes de biologie médicale **(8, 17)**. Les exigences en matière de fiabilité des lecteurs glycémiques sont de plus en plus strictes **(31)**.

Dans ce contexte, le laboratoire de biochimie de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar, a entrepris de déterminer les performances des appareils de dosage de la glycémie capillaire.

Notre étude consistera à comparer la méthode de dosage de la glycémie capillaire avec la méthode de dosage de la glycémie veineuse.

Trois objectifs principaux ont été fixés:

- déterminer si les performances de la méthode de dosage de la glycémie capillaire, dans le contexte de l'étude répondent aux standards internationaux tels que définis par **EN ISO 15197 version 2003** ;
- déterminer la zone de commuabilité des deux méthodes de dosage ;
- déterminer des valeurs limites en dehors desquels une confirmation au laboratoire est nécessaire.

## **PREMIERE PARTIE : GENERALITES**

## **I. Rappels sur le métabolisme glucidique et sa régulation**

### **I.1. Métabolisme glucidique**

Les apports exogènes de l'organisme en glucides sont assurés par l'alimentation. Ils représentent environ 50 % de la ration énergétique, soit 200 à 300 g/jour de glucides. Ils sont de source principalement végétale. Ces apports sont complétés par les laitages et les sucres raffinés **(33)**.

L'apport endogène en glucides peut se faire à partir de précurseurs pouvant être d'autres glucides pour la glycogénolyse, des protéines ou des lipides dans le cas de la néoglucogenèse **(33)**.

Le principal glucide utilisé par les cellules est le glucose. La cellule ne métabolise le glucose que sous de glucose-6-phosphate (G-6-P). Ce dernier peut être utilisé selon 4 voies :

- une voie anabolique menant à la mise en réserve sous forme de glycogène ;
- deux voies métaboliques conduisant soit à la production d'énergie, soit à la formation de produits contenant du glucose ;
- et enfin une voie redonnant du glucose (néoglucogenèse).

Le glycogène est une forme de réserve du glucose, sa synthèse a lieu principalement au niveau du foie et du muscle. Le G-6-P est le point de départ de la polymérisation des molécules de glucose pour former du glycogène **(12)**.

Le catabolisme du glucose permet la production d'énergie et est le point de départ de diverses synthèses. La voie de production d'énergie à partir du glucose ou glycolyse (voie d'Embden-Meyerhof) conduit rapidement à la formation de 2 trioses phosphates convertibles et oxydés en acide pyruvique. C'est la principale voie de dégradation du glucose dans toutes les cellules vivantes **(12)**.

Le catabolisme du glucose peut se faire par la voie Dickens et Horecker, qui consiste en l'oxydation du glucose en acide-6-phosphogluconique. Ce dernier s'engage dans une série cyclique de déshydrogénations et décarboxylations complexes pour aboutir aux riboses phosphates et désoxyriboses phosphates : c'est la voie des pentoses phosphates **(12)**.

La néoglucogenèse a lieu dans le foie, le G-6-P peut redonner du glucose libre, grâce à une enzyme spécifique de déphosphorylation, la glucose-6-phosphatase. Cela se produit en particulier lors du jeûne ou d'une demande accrue en glucose. La néoglucogenèse est une voie partiellement inverse de la glycolyse dont les substrats sont le lactate, le glycérol et certains acides aminés. Cette voie existe principalement dans le foie et accessoirement dans le rein **(12)**.

Les connections entre les différentes voies du métabolisme du glucose sont résumées par la **Figure 1**.



processus équilibré, mais pas strictement réversible. La réaction catabolique s'effectue plus facilement que la réaction de synthèse dans le milieu aqueux où vivent les cellules (33).

### **I.2.2. Facteurs hormonaux**

Ils mettent en jeu plusieurs systèmes hyperglycémiant opposés à un système hypoglycémiant unique (33).

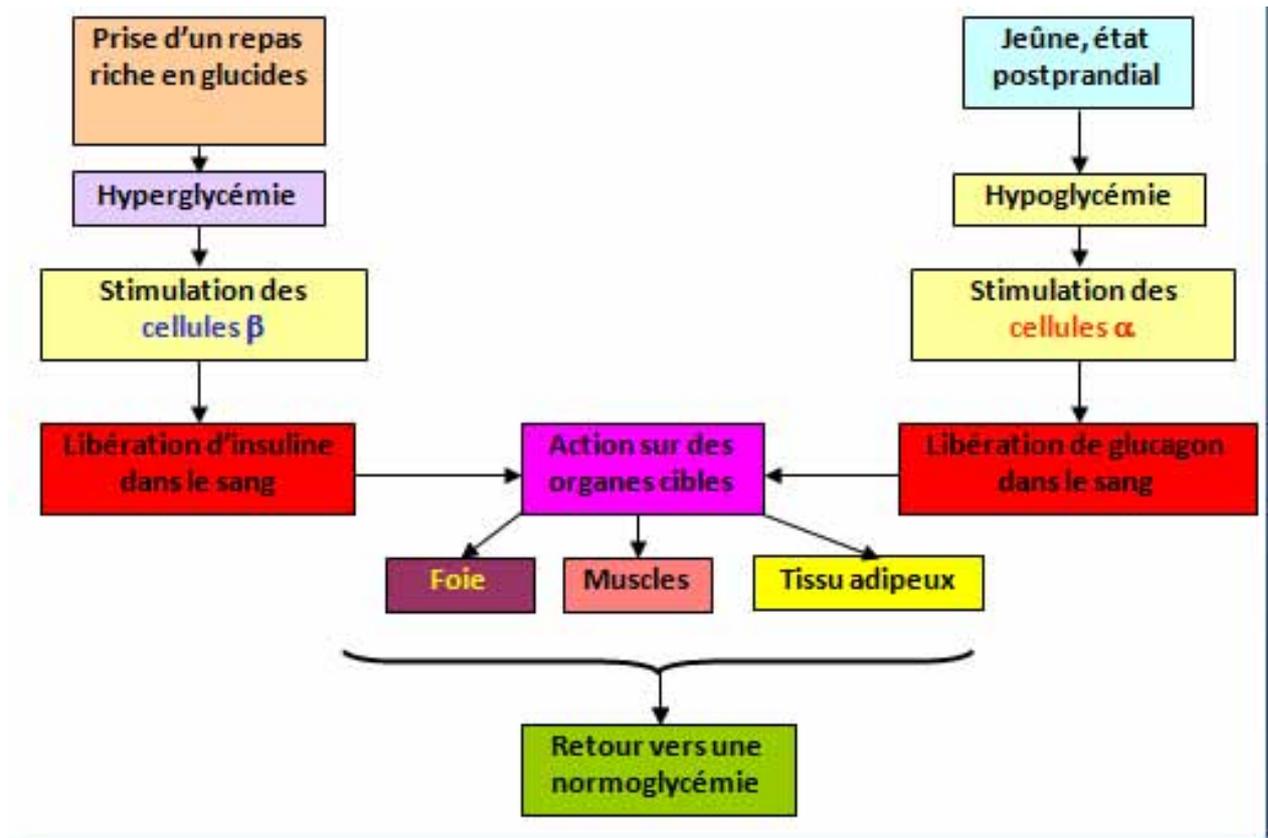
Le système hyperglycémiant associe de multiples hormones. Les hormones de l'urgence ont pour rôle de mobiliser en un temps très court, le glucose. Elles agissent donc essentiellement sur le foie et les muscles. Les catécholamines (adrénaline et noradrénaline) favorisent la glycogénolyse hépatique et musculaire, associée à une lipolyse importante. La sécrétion de glucagon inhibe l'insulino-sécrétion (dans un premier temps) par un effet adrénérgique. Le glucagon (sécrété par les cellules alpha des îlots de Langerhans), provoque une glycogénolyse franche et massive par activation du système des phosphorylases; active la néoglucogénèse, la lipolyse; active puissamment la sécrétion insulinique après la libération du glucose (3, 33).

Les hormones d'action hyperglycémiant progressive interviennent pour maintenir le niveau de la glycémie normal. La somathormone (hormone de croissance) qui stimule la sécrétion d'insuline à faible dose, devient « diabétogène » à des taux plus importants. Les glucocorticoïdes et progestagènes sont hyperglycémiant (3, 28, 33).

Un système hypoglycémiant unique mettant en jeu l'insuline (sécrétée par les cellules bêta de langerhans) est opposé à la multiplicité des systèmes hyperglycémiant. Au niveau du foie, l'insuline favorise la phosphorylation du glucose en glucose-6-phosphate et la glycogénogénèse, elle inhibe fortement la néoglucogénèse. Au niveau du muscle, elle active le captage du glucose par la cellule et le métabolisme du glycogène, Au niveau du tissu adipeux l'insuline stimule la lipogénèse et inhibe la synthèse protéique (33).

### **I.2.3. Facteurs nerveux**

Les centres hypothalamiques commandent l'appétit, la satiété et la production d'hormones hypophysaires. Le système orthosympathique et les médullo-surrénales interviennent par les catécholamines (le stress et l'hypersympathicotomie inhibent la sécrétion d'insuline induite par le glucose). Par opposition à l'action du système parasympathique dont la stimulation provoque une insulino-sécrétion, le système nerveux sympathique est directement impliqué dans la régulation de l'équilibre glycémique puisque tous ses effets sont hyperglycémiant (33).



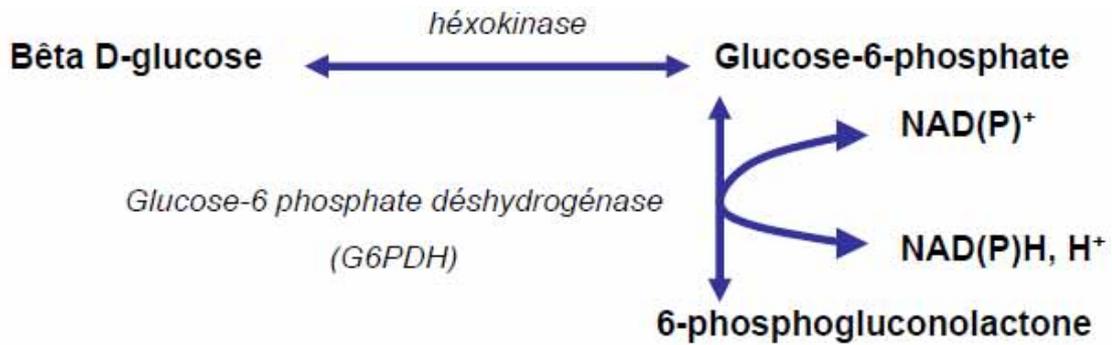
**Figure 2 : Vue d'ensemble de la régulation du métabolisme glucidique (32)**

## II. Méthodes de dosage du glucose

Il existe une multitude de méthodes de dosage de la glycémie ; pour les besoins de notre étude nous n'exposerons que les principes de la méthode à l'hexokinase et de la méthode à la glucose-oxydase que nous avons utilisé. Ces 2 techniques représentent 99% des méthodes utilisées dans les laboratoires de biologie médicale (33).

### II.1. Dosage de la glycémie par la méthode à l'hexokinase

Cette technique de dosage est basée sur la phosphorylation du glucose en présence de l'hexokinase en Glucose-6-phosphate. Ce dernier composé en présence de Glucose-6-phosphate déshydrogénase et de NAD entraîne la formation de 6-phospho-gluconolactone et de NADH, H<sup>+</sup>.

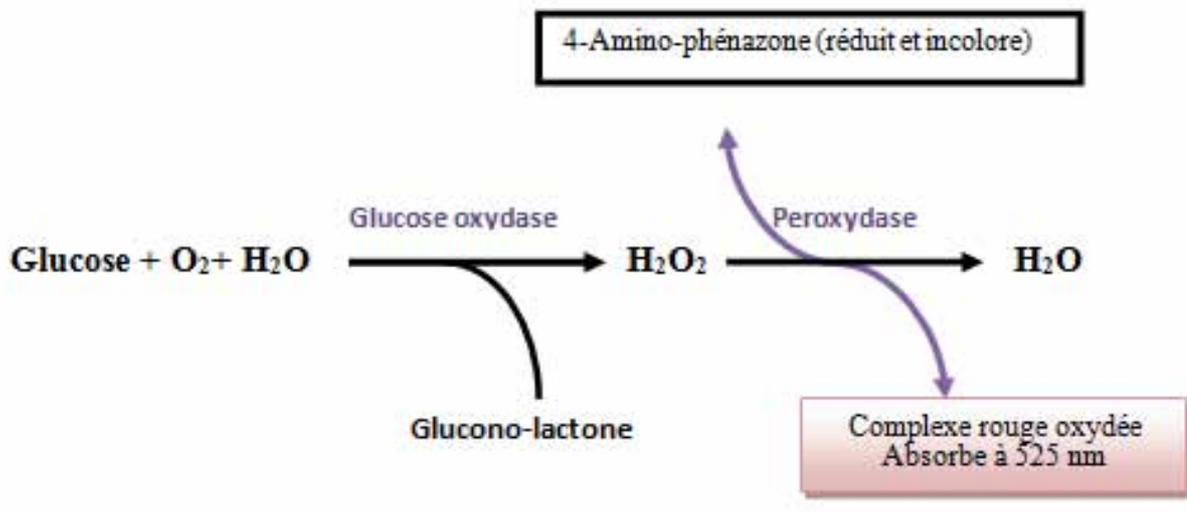


**Figure 3 : Mécanisme réactionnel du dosage du glucose par l'hexokinase (14)**

La formation du NADPH, H<sup>+</sup> entraîne une augmentation de l'absorbance à 340 nm qui est proportionnelle à la quantité de glucose initiale (14).

## II.2. Dosage de la glycémie par la méthode à la glucose-oxydase

Elle est basée sur la réaction d'oxydation du glucose par la glucose oxydase en présence de O<sub>2</sub>, pour former du gluconolactone et du peroxyde d'hydrogène ; cette réaction est illustrée par la *figure 4*.



**Figure 4: Mécanisme réactionnel du dosage du glucose par la glucose-oxydase (33)**

La détermination de la glycémie se fait par la détermination de la concentration de peroxyde d'hydrogène. Ce dernier est mesuré par l'intermédiaire d'une réaction faisant intervenir une peroxydase et un chromogène donneur d'hydrogène, pour aboutir à un composé coloré dont l'absorbance est mesurée par spectrophotométrie (14).

### **III. Outils de la comparaison de méthodes grâce au Multi-QC (2, 25)**

Le MultiQC est un logiciel de traitement de données statistiques grâce auquel la comparaison des deux méthodes se fait par la détermination de deux types de graphiques :

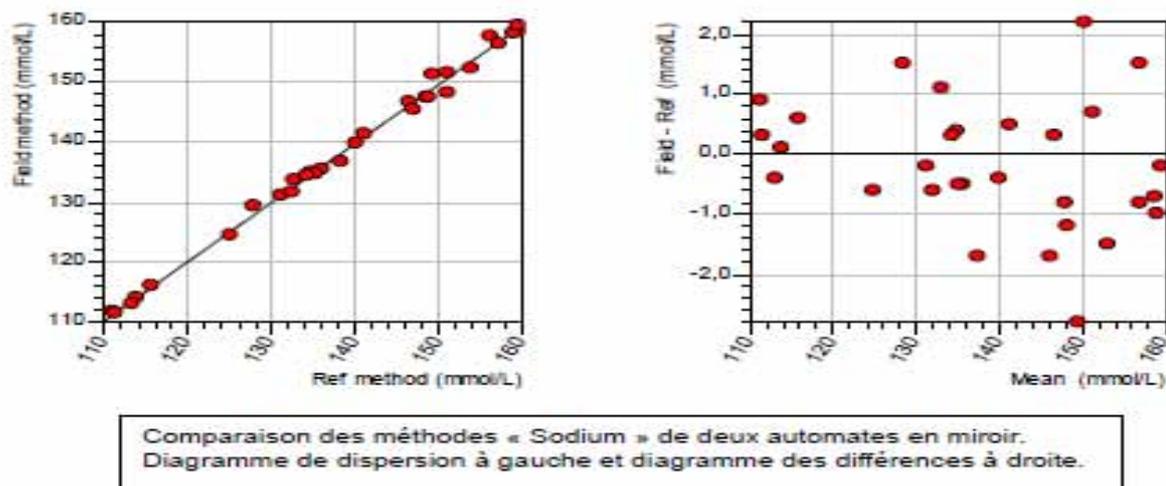
- le diagramme de différences ;
- le diagramme de dispersion.

#### **III.1. Le diagramme de différences**

La différence des concentrations entre les deux fractions de chaque échantillon est reportée en ordonnée. La moyenne des deux fractions est reportée en abscisse. La discordance entre les méthodes est évaluée par l'écart entre les points et l'horizontale d'ordonnée nulle (ligne de différence nulle).

#### **III.2. Le diagramme de dispersion**

Les résultats de la nouvelle méthode sont reportés en ordonnée et ceux de l'ancienne en abscisse. Chaque échantillon est représenté par un point. La relation mathématique entre les méthodes est estimée par la droite de régression. La discordance entre les méthodes est évaluée par l'écart entre la droite de régression et la bissectrice des axes (la ligne d'identité) comme illustrée par la **figure 5**.



**Figure 5** : Exemple de comparaison de méthodes avec un diagramme de dispersion à gauche et un diagramme de différences à droite (25)

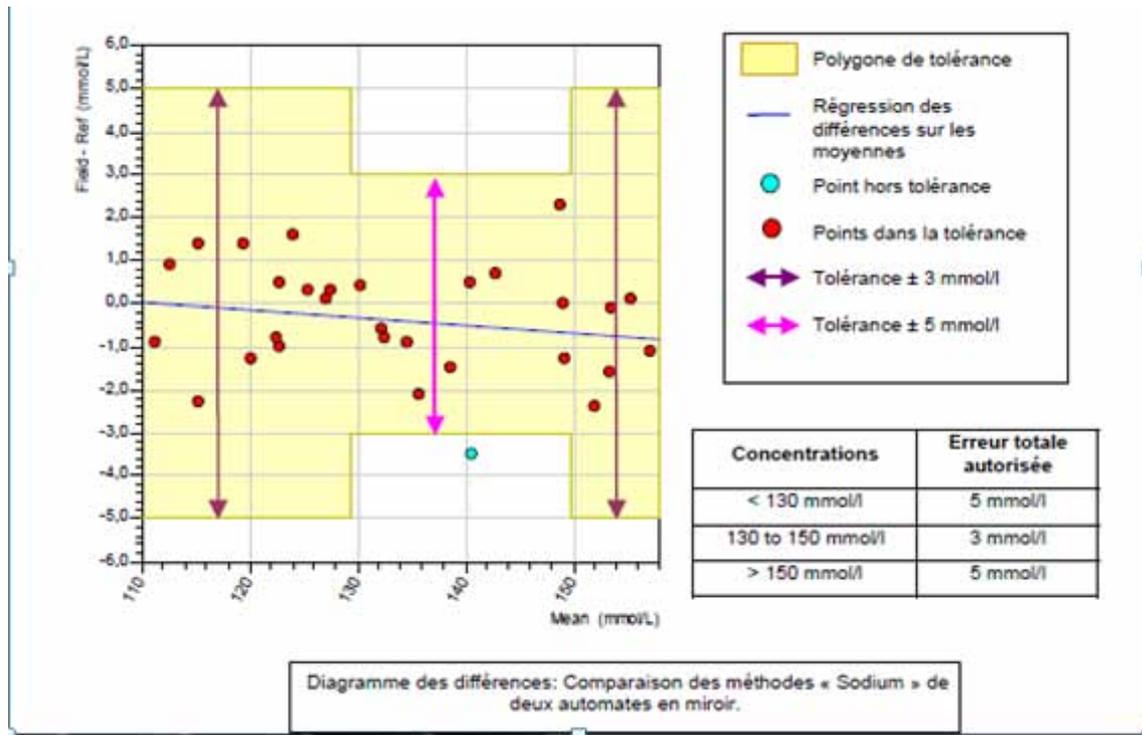
### III.3. Tolérance

L'erreur médicalement acceptable ou tolérance acceptée sur le produit s'exprime soit en valeur absolue (aux basses concentrations) ou en valeur relative (aux concentrations élevées).

Le logiciel MultiQC maintient une liste des tolérances pour chacun des analytes qu'il contrôle. Il permet de définir des schémas de tolérance avec une erreur relative (ou absolue) spécifique des trois zones de concentrations (basse, moyenne, haute).

#### - Le diagramme des différences

Pour chaque concentration en abscisse, la différence tolérable entre les méthodes est représentée par un segment vertical centré sur l'horizontale d'ordonnée nulle et l'ensemble de ces segments constitue un polygone symétrique par rapport à la ligne de différence nulle.

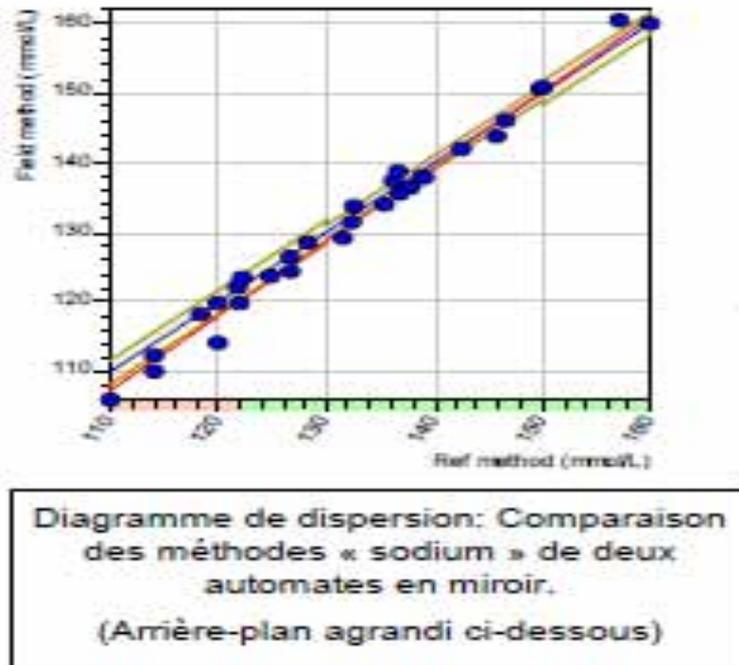


**Figure 6: Exemple d'un polygone de tolérance du diagramme de différences (25)**

Tout point se situant à l'intérieur du polygone satisfait à la commutabilité pour l'échantillon testé. Tout point extérieur au polygone traduit la non-commutabilité pour l'échantillon considéré. Le résultat final dépend du pourcentage de non-commutabilité sur l'ensemble du graphique.

#### - Le diagramme de dispersion

La construction d'un polygone de tolérance sur un diagramme de dispersion permet de délimiter les déviations acceptables de la droite de régression par rapport à la droite d'identité. Pour construire ce polygone, il faut d'abord considérer que l'erreur aléatoire soit assez faible pour la négliger par rapport à l'erreur de non-équivalence.



**Figure 7 : Exemple d'un polygone de tolérance du diagramme de dispersion (25)**

L'interprétation ne dépend pas de chaque point individuellement mais uniquement de la droite de régression. Tout segment de la droite intérieur au polygone satisfait au critère de commutabilité. MultiQC recherche quels points de la droite sont à l'intérieur du polygone de tolérance.

Le programme calcule d'abord les intersections entre la droite de régression et les contours supérieurs et inférieurs du polygone. Ces points constituent les extrémités des segments sous tolérance et leur projection sur l'axe des abscisses définit le domaine de commutabilité. Ce dernier peut associer plusieurs intervalles disjoints. Les méthodes sont commutables si le domaine de conformité est inclus dans le domaine de commutabilité.

## **DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL**

### **I. Méthodologie**

#### **I.1. Matériel**

##### **I.1.1. Objectifs de l'étude**

###### **Objectif général :**

Cette étude a consisté à comparer des résultats obtenus à partir de deux techniques de dosage de la glycémie : une, capillaire et l'autre veineuse. Les deux techniques utilisent la méthode enzymatique de la glucose oxydase.

###### **Objectifs spécifiques :**

Trois objectifs spécifiques ont été fixés:

- déterminer si les performances des ACCU-CHEK Active, dans le contexte de l'étude répondent aux standards internationaux tels que définis par **EN ISO 15197 de 2003** ;
- déterminer la zone de commuabilité des deux méthodes de dosage ;
- déterminer des valeurs limites en dehors desquelles une confirmation au laboratoire est nécessaire.

##### **I.1.2. Cadre d'étude**

Ce travail a été effectué au niveau des agences d'une grande société de la place et du laboratoire de biochimie de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar. La détermination de la glycémie capillaire a été effectuée au niveau des agences, alors que la glycémie veineuse a été déterminée au laboratoire de biochimie.

##### **I.1.3. Durée de l'étude**

Le recueil et le dosage des échantillons se sont déroulés du 07 Mai au 27 Juin 2012. L'analyse des données a eu lieu de février à mai 2013.

#### **I.1. 4. Ressources financières**

Effectués dans le cadre d'un bilan systématique annuel, les coûts inhérents aux dosages ont été à la charge de la société demandeuse. Les couts d'exploitation des données ont été à la charge du laboratoire de biochimie.

#### **I.1.5. Unité**

Les résultats sont exprimés en grammes par litre (g/L) ou en milli-moles par litre (mmol /L),  
1mmol/L = 0,18g/L.

#### **I.1.6. Domaine de mesure (en unité)**

Il correspond à l'étendue de la zone de linéarité de la technique de dosage par la méthode de la glucose-oxydase.

Pour le **ACCU-CHEK** il s'étend de **0,1 à 6 g/L soit 0,6 à 33,3 mmol/L**.

Pour l'**A 15** il s'étend de **0,0023 à 5 g/L soit 0,0126 à 27,5 mmol/L**.

#### **I.1.7.Valeurs usuelles (en unité)**

Elles correspondent aux valeurs les plus souvent rencontrées avec les techniques les plus courantes chez les adultes sains.

Chez un sujet adulte avec un métabolisme normal, la glycémie à jeun est entre :  
**4,1- 5,9 mmol /l soit 0,74-1,06 g/L**.

#### **I.1.8. Sélection des échantillons et critères de non inclusion**

Sur **1415** patients, **100** ont été choisis de façon arbitraire dans un souci de représentativité. Les résultats ont été sélectionnés de façon à avoir une représentation de 3 niveaux de concentrations (bas, moyen, élevé). La répartition doit être égale entre les sexes dans chaque niveau de concentration. Ont été exclus de l'étude les patients n'ayant pas respecté un jeûne d'au moins **8h**.

### **I.1.9. Conditions pré-analytiques**

La principale condition pré-analytique est le respect d'un jeûne d'au moins 8 heures. Le prélèvement veineux est effectué dans des tubes contenant du fluorure de sodium comme antiglycolytique et de l'héparinate de sodium comme anticoagulant.

Pour les prélèvements effectués à Dakar, les échantillons ont été conservés dans une glacière avec de la carboglace et acheminés vers le laboratoire toutes les trois heures.

Pour les prélèvements effectués en dehors du périmètre de Dakar, les échantillons ont été centrifugés, aliquotés et conservés au réfrigérateur puis placés dans une glacière avec de la carboglace au moment de l'acheminement vers le laboratoire.

### **I.1.10. Appareils d'analyses des échantillons**

Le dosage de la glycémie veineuse a été effectué grâce à un automate **A15** des laboratoires **BioSystems®**.



**Figure 8 : Automate de biochimie A15 des laboratoires Biosystems ®**

Le dosage de la glycémie capillaire a été effectué grâce à un glucomètre de type **ACCU-CHEK Active** des laboratoires **Roche®**.



**Figure 9 : Glucomètre ACCU-CHEK Active des laboratoires ROCHE ®**

#### **I.1.11. Sérums de contrôle et calibrateurs**

Pour l'automate **A15** de **BioSystems®**, la calibration est effectuée lors de l'utilisation de chaque nouveau lot de réactif ou lorsque les contrôles passés journalièrement sortent de l'intervalle indiqué par le fabricant, et ceci à plusieurs reprises. Fourni par le fabricant, le calibrateur est un sérum bovin lyophilisé qui contient plusieurs composants pour la calibration des paramètres mesurés.

Le contrôle est passé journalièrement avant toute analyse biochimique. Lorsque la valeur du contrôle est comprise dans l'intervalle indiqué par **BioSystems®** (**0,704 -1, 06 g/L**), cela permet de valider techniquement les résultats des spécimens des patients. Le contrôle utilisé est de niveau 1 c'est à dire un contrôle normal.

Pour le dosage de la glycémie capillaire (avec **ACCU-CHEK Active**) la calibration se fait grâce à une puce incluse dans chaque boîte de bandelettes. Chaque fois qu'une nouvelle boîte de bandelettes est entamée la calibration doit être effectuée.

Le contrôle doit être effectué à chaque ouverture d'une nouvelle boîte de bandelettes ou en cas de résultats douteux. Le contrôle existe sous 2 niveaux : un contrôle bas (**2,1-3,7 mmol/L** soit **0,37-0,67 g/L**) et un contrôle normal (**7,4-10 mmol/L** ou **1,3-1,8 g/L**).

### **I.1.12. Matériel de prélèvement**

Lors du prélèvement, le matériel suivant a été utilisé:

- vacutainer ;
- aiguille ;
- coton imbibé d'alcool 70° ;
- garrot ;
- tampon sec ;
- tubes sous vide avec anticoagulant et antiglycolytique ;
- centrifugeuse ;
- bandelettes ;
- vaccinostyle.

## **I.2. Méthodes**

### **I.2.1. Prélèvement**

Le prélèvement pour la glycémie veineuse est effectué après repérage et décontamination de la zone à prélever à l'aide d'un coton imbibé d'alcool **70°**. La ponction est ensuite effectuée grâce à une aiguille adaptée sur un vacutainer, et le recueil se fait avec des tubes sous vide contenant un antiglycolytique et un anticoagulant.

Pour la glycémie capillaire : le bout du doigt est décontaminé à l'aide un coton imbibé d'alcool. La piqure se fait grâce à un vaccinostyle, la première goutte de sang est éliminée puis la deuxième est recueillie.

### **I.2.2. Détermination de la valeur de la glycémie**

Les glycémies veineuse et capillaire sont déterminées systématiquement chez tous les patients.

#### **- Détermination de la glycémie veineuse**

L'automate **A15 des laboratoires BioSystems®** est relié à un ordinateur et nécessite une programmation. Le dosage se fait ensuite de façon automatique. La valeur de la glycémie s'affiche sur l'écran de l'ordinateur et est relevée sur un cahier prévu à cet effet. Cette valeur ne peut être validée techniquement que si la valeur du contrôle, passé en même temps que l'échantillon, se situe dans l'intervalle de valeurs indiqué par le fabricant.

### - Détermination de la glycémie capillaire

La goutte de sang recueillie est mise au contact de la bandelette puis, la valeur de la glycémie s'affiche sur l'écran du glucomètre.

La lecture peut se faire directement sur l'écran de l'appareil, ce résultat peut aussi être contrôlé en comparant la partie de la bandelette où le sang a été déposé avec une échelle de couleurs se trouvant sur la boîte contenant la bandelette.

Cette valeur ne peut être validée que si la valeur du contrôle se situe dans l'intervalle indiqué par la fabriquant.

### I.2.3. Niveaux de concentration et répartition des spécimens de patients

Les niveaux de concentration sont choisis pour se situer à divers niveaux de décision clinique d'une part, être représentatifs de l'étendue du domaine de mesure d'autre part.

Dans le choix des spécimens de patients, il est important de respecter une répartition régulière en fonction de la concentration. Nous avons recueilli les données en tenant compte de nos objectifs afin définir quatre niveaux de concentrations. Cependant le quota du niveau le plus bas recommandé par la SFBC (34) ; qui doit s'étendre de **0,27 à 0,54 mg/dL** n'a pu être atteint. Ces valeurs de glycémie sont rares chez des patients en ambulatoire. Nous avons donc regroupé les niveaux bas et moyen pour former un seul groupe qui a représenté la somme des quotas alloués à chacun des groupes (**10 + 40 = 50%**), cela nous a conduit à travailler avec trois niveaux de concentrations. Cette répartition est donnée dans le *tableau I*.

**Tableau I : Proposition de la répartition des concentrations pour les spécimens de patients utilisés pour les comparaisons de techniques (34)**

		Groupe A		Groupe B		Groupe C	
Analyte	Unités	Concentrations	Effectif	Concentrations	effectif	Concentrations	Effectif
Glucose	mmol /L	1,5-6	50 /100 (50 %)	6,1-10	30/100 (30 %)	10,1-24	20/100 (20%)
	g/L	0,27-1,08		1,09-1,80		1,81-4,14	

#### **I.2.4. Critères de comparaison**

Dans le cadre de la comparaison de méthodes on peut distinguer 3 degrés de concordance :

- deux méthodes sont équivalentes si elles donnent des résultats identiques à l'imprécision analytique près ;
- elles sont commutables si elles donnent des résultats identiques à la tolérance médicale près, elles ne sont pas rigoureusement équivalentes mais peuvent être échangées sans altération de la capacité diagnostique pour le patient ;
- deux méthodes sont incompatibles si elles produisent des résultats qui diffèrent plus que la tolérance médicale autorisée pour le paramètre.

Pour les laboratoires d'analyses médicales, un écart entre deux méthodes est acceptable s'il ne modifie pas le diagnostic, le pronostic ou le suivi médical.

Le critère de comparaison le plus économique est la commutabilité; critère que nous avons retenu pour notre étude.

#### **I.2.5. Analyse des données et exploitation des résultats**

L'exploitation des résultats est effectuée avec l'aide d'un logiciel de traitement de données statistiques spécialement conçu pour la biologie médicale: le **MultiQC**.

Les valeurs de glycémie obtenues ont été saisies dans le logiciel qui a permis d'effectuer la comparaison graphique des deux méthodes de dosage.

La comparaison a été effectuée par la détermination de deux types de graphiques :

- le diagramme des différences et
- le diagramme de dispersion.

## II. Résultats

L'application de notre protocole nous a permis de collecter les données qui ont été analysées via le logiciel statistique le **MultiQC**.

### II.1. Résultats descriptifs

#### II.1.1. Répartition des spécimens et niveaux de concentrations

Les spécimens ont été répartis en trois niveaux de concentrations en fonction des valeurs de glycémie veineuse, comme illustré dans le *tableau II*.

**Tableau II: Répartition des spécimens en niveaux de concentration pour la comparaison de la glycémie veineuse et capillaire**

Niveau Glycémie veineuse				
	Effectifs	Pourcentage	Pourcentage valide	Pourcentage cumulé
Niveau moyen	50	50,0	50,0	50,0
Niveau élevé	30	30,0	30,0	80,0
Niveau très élevé	20	20,0	20,0	100,0
Total	100	100,0	100,0	

Le niveau moyen qui s'étend de **0,27-1,08 g /L** est le niveau le mieux représenté car il inclut les valeurs basses et celles retrouvées chez le sujet normal.

#### II.1.2. Répartition des spécimens en fonction du sexe

Dans chaque niveau de concentration l'objectif de répartition était de **50%** des spécimens provenant de patients de sexe masculin et les **50** autres pourcents de spécimens devaient provenir de patients de sexe féminin. Cet objectif n'a pu être atteint que pour le niveau moyen. En ce qui concerne les niveaux élevé et très élevé l'objectif de répartition n'a pu être atteint. Le **tableau III** ci-après, donne les répartitions des spécimens en fonction du sexe, leur pourcentage par rapport au niveau de concentration concerné mais aussi leur pourcentage par rapport à l'ensemble de la série **n =100**.

**Tableau III: Répartition des spécimens en fonction du sexe et du niveau de concentration pour la comparaison de la glycémie veineuse et capillaire**

Niveaux de concentration	Niveau Moyen			Niveau élevé			Niveau très élevé		
	Effectif	Pourcentage (%)		Effectif	Pourcentage (%)		Effectif	Pourcentage (%)	
		Sur le niveau	Sur la série (n=100)		Sur le niveau	Sur la série (n=100)		Sur le niveau	Sur la série (n=100)
<b>Hommes</b>	25	50	25	18	60	18	17	85	17
<b>Femmes</b>	25	50	25	12	40	12	3	15	3
<b>Total</b>	50	100	50	30	100	30	20	100	20

Le pourcentage global de femmes dans la série est égal à **40%** alors que le pourcentage de spécimens provenant de patients de sexe masculin s'élève à **60%**.

### II.1.3. Moyennes des glycémies

Le **tableau IV** donne les moyennes, écart-types, minima et maxima de chacune des deux méthodes.

**Tableau IV: Moyennes, écart-types, biais, minima et maxima de la comparaison de la glycémie veineuse et capillaire**

Méthode de dosage	Moyenne	Effectif	Ecart-type	Minimum	Maximum	Moyenne Biais (g/L)
<b>G. Veineuse</b>	1,455	100	0,867	0,790	4,78	0,09
<b>G. Capillaire</b>	1,360	100	0,715	0,790	4,03	

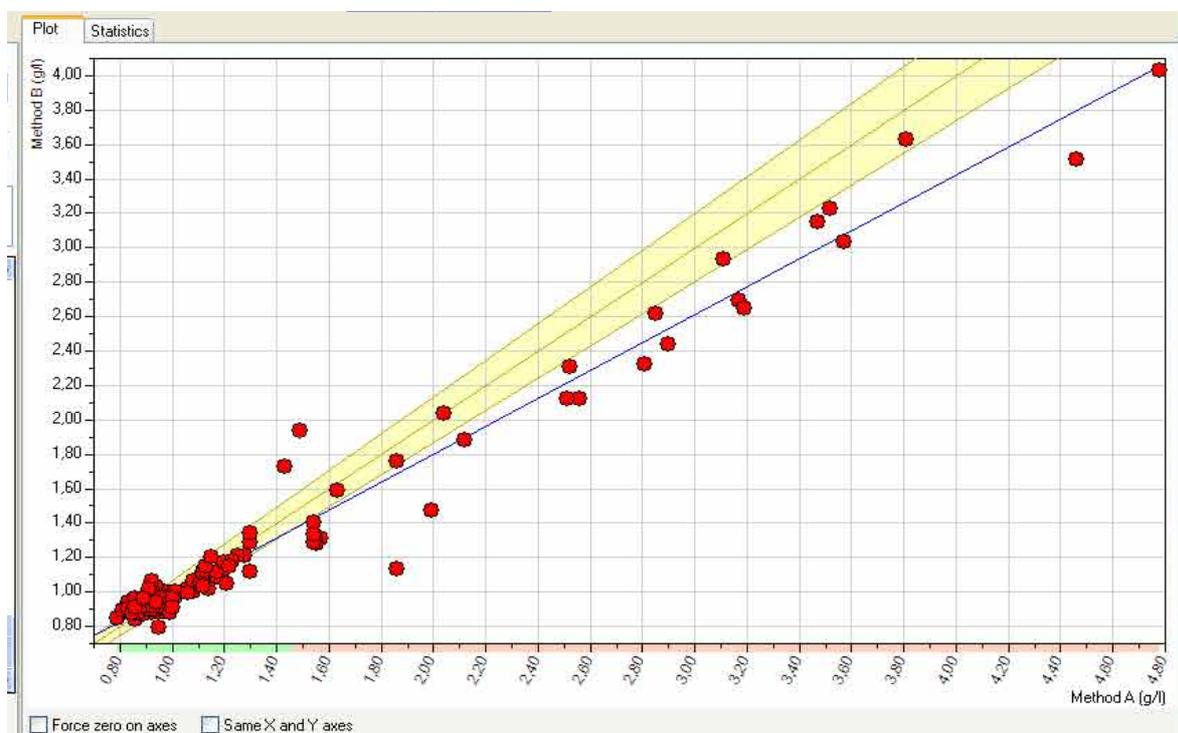
La moyenne des glycémies mesurées est de **1,455 g/L** pour la méthode veineuse alors que celle de la méthode capillaire est de **1,360 g/L**.

## II.2. Résultats analytiques, analyse du MultiQC

Le **MultiQC** nous a permis d'analyser notre série grâce au diagramme de dispersion et au diagramme de différences.

### II.2.1. Diagramme de dispersion

La figure ci-dessous est la droite de régression linéaire qui permet d'étudier la dispersion des points (concordance des méthodes) avec en abscisse la série de données obtenue avec l'utilisation de la méthode de référence et en ordonnées les valeurs obtenues avec le dosage de la glycémie capillaire.



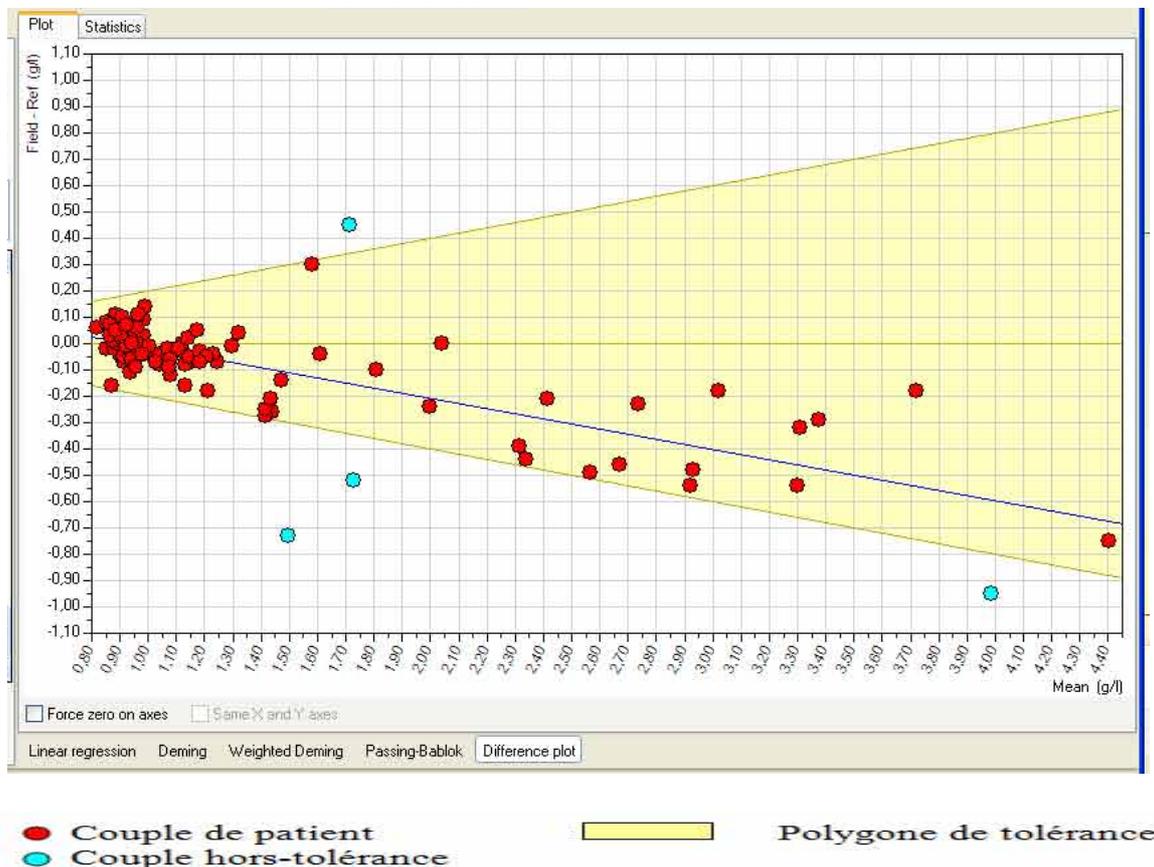
- Droite de régression
- Domaine de commutabilité
- Polygone de tolérance
- Echantillon de patient

**Figure 10 : Diagramme de dispersion, comparaison de la glycémie capillaire mesurée avec ACCU-CHEK Active et de la glycémie veineuse mesurée avec A15**

Cette droite de régression montre la concordance qu'il existe entre les méthodes. Il est important de remarquer que les deux méthodes que nous comparons ne sont commutables qu'entre **0,79 et 1,46 g/L**, pour une tolérance médicale de  $\pm 20\%$  et un budget d'erreur de non équivalence de **33%**. La pente de cette droite montre qu'à un seuil supérieur de la zone de commutabilité, la pente s'éloigne de la bissectrice avec une inclinaison de **0,8**. Le coefficient de corrélation déterminé avec Excel est égal à 0,983 (**r = 0,983**); il correspond à une forte corrélation.

## II.2.2. Diagramme de différences

La **figure 9** est une représentation de la différence des deux méthodes en considérant chaque point isolément.



**Figure 11: Diagramme de différences, comparaison de la glycémie capillaire mesurée avec ACCU-CHEK Active et de la glycémie veineuse mesurée avec A15**

Le diagramme de différences montre quels points sont à l'intérieur du polygone de tolérance. Ce dernier a été construit sur la base d'une tolérance médicale de  $\pm 20\%$  recommandée par la norme **ISO 15197 version 2003**.

Le pourcentage de points hors de la zone de tolérance est de **4%**. Entre **0,8** et **1,6 g/L** de glycémie veineuse, la valeur donnée par la glycémie capillaire peut se situer de part et d'autre de l'axe de différence zéro. Ceci implique que, jusqu'à **1,8 g/L** de glycémie, la valeur obtenue à partir du dosage capillaire de la glycémie peut être supérieure ou inférieure à la valeur de référence. Au delà de **1,9g/L**, la méthode par dosage de la glycémie capillaire sous estime systématiquement la glycémie.

### II.3. Représentation des résultats selon la norme ISO 15197 version 2003

L'exactitude du système étudié conformément à la norme **EN ISO 15197** : sur les **100** échantillons étudiés **96 (soit 96%)** se sont avérés conformes aux critères de performances minimales acceptables.

**Tableau V: Exactitude d'ACCU-CHEK Active en fonction du pourcentage de tolérance**

Exactitude en fonction du pourcentage de tolérance					
N	Dans un intervalle de $\pm 5\%$	Dans un intervalle de $\pm 10\%$	Dans un intervalle de $\pm 15\%$	Dans un intervalle de $\pm 20\%$	Exactitude total (tolérance $\pm 20\%$ )
<b>100</b>	59/100 (59%)	71/100 (71%)	83/100 (83%)	96/100 (96%)	96%

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessus nous permettent de comparer l'exactitude de la méthode à différentes tolérances. Ce tableau donne une vue d'ensemble de l'écartement de la valeur de glycémie déterminée par le glucomètre par rapport à la valeur réelle. Ainsi avec **15%** de tolérance **17%** des points sont hors tolérance et à la tolérance de **10%**, **29 %** des points sont hors de la zone tolérance.

### III. Discussion

Ce travail a consisté en la détermination de l'exactitude de la méthode de dosage de la glycémie capillaire avec les appareils **ACCU-CHEK Active** des laboratoires **Roche®**. Les valeurs de glycémie obtenues avec cet appareillage ont été comparées avec les résultats de glycémie veineuse sur des échantillons provenant des mêmes malades. Le dosage de la glycémie veineuse a été effectué grâce à l'automate **A15 des laboratoires BioSystems®**, qui est notre méthode de référence. L'étude statistique des données effectuée grâce au logiciel **MultiQC** a montré la commutabilité de ces deux méthodes selon la norme **EN ISO 15197 de 2003**.

#### - Type d'étude et limites

Cette étude est de type transversal rétrospectif, les valeurs de glycémie exploitées datent de 2012, et nous avons utilisé les fiches remplies au moment des dosages pour recueillir nos données.

La distribution est supposée normale comme dans la presque totalité des études incluant des résultats du dosage d'un paramètre biochimique. Nous n'avons pas jugé utile d'appliquer un test de normalité de la distribution. Supposer que la distribution de la série est normale revient à supposer que la moyenne de la série est égale à la médiane qui est égale au mode. Pour une distribution normale, il est admis que **95%** des valeurs obtenues du dosage du paramètre fasse partie de l'intervalle de confiance, les **5%** restant sont alloués au risque d'erreur.

L'étude a été effectuée en utilisant les résultats de **100** échantillons comme recommandé par le texte normatif régissant les appareils de type glucomètre **ISO 15197 (5)**. Pour chaque patient, deux prélèvements ont été effectués : une goutte de sang pour le dosage de la glycémie capillaire, et un prélèvement veineux pour la détermination de la glycémie veineuse. Sur chaque prélèvement est déterminé le même paramètre : la glycémie.

#### - Répartition des spécimens

La répartition des spécimens joue un rôle primordial dans la qualité de l'étude. Ainsi elle permet de respecter la loi de distribution **(25)**. L'homogénéité de la répartition conditionne la valeur du coefficient de corrélation. Nous avons réparti nos échantillons en trois niveaux de concentrations avec pour chacun des niveaux un quota alloué. Nous nous sommes inspirés pour cela des recommandations de la SFBC **(34)** qui sont plus explicites et offrent une meilleure couverture de la zone de linéarité de la méthode que le model proposé dans la **norme ISO 15197 : 2003 (5)**.

Le nombre de spécimens inclus dans l'étude est un critère important de la validité des résultats. Pour optimiser la qualité de notre étude nous avons choisi un échantillon de 100 patients.

Dans chaque niveau de concentration, notre objectif était de recruter **50%** de spécimens provenant de patients de sexe féminin alors que les autres **50%** devaient provenir de patients de sexe masculin. Cet objectif n'a pu être atteint que pour le niveau moyen. En effet, pour les niveaux élevé et très élevé, les hommes étaient largement majoritaires. Ainsi pour le niveau de concentration très élevé, les femmes ne représentaient que **15%** de tous les spécimens alloués soit trois spécimens sur un ensemble de **20**. Ce constat est d'autant plus surprenant que les études effectuées dans le cadre de l'évaluation de la qualité de vie des diabétiques comme celle de **Senez et al.** montrent que le sexe féminin influence négativement la qualité de vie des diabétiques de type **2 (29)**.

#### - Critères de non inclusion

Seuls les patients n'ayant pas respecté le jeûne ont été exclus, ce choix s'explique par un souci d'uniformité, en effet il est plus pertinent dans un premier temps de s'intéresser aux cas que nous considérons comme normaux, c'est-à-dire qui respectent les conditions requises pour un bon dosage du paramètre étudié. En effet, la glycémie du sang est plus proche de la glycémie veineuse chez le patient à jeun, car dans cette condition il y a moins d'insuline circulante donc moins d'entrée de glucose dans les tissus (**10**). Si la commutabilité de la méthode avec celle de référence était prouvée, il serait en effet opportun de déterminer son exactitude dans des conditions particulières.

#### - Conditions pré-analytiques et influences sur les résultats

Toute analyse biologique est soumise à des conditions pré-analytiques dont dépend en partie le résultat. Pour comparer deux méthodes d'analyses médicales, il est important que les conditions pré-analytiques soient identiques ; ou alors, qu'ils ne diffèrent pas au point d'introduire un biais dans l'une ou l'autre des deux méthodes.

En ce qui concerne notre étude, le lieu de prélèvement est différent et ceci est une différence incontournable ; même si nous savons que les valeurs de la glycémie varient selon qu'elles soient d'origine veineuse ou capillaire (**10**). Cependant, le manuel d'utilisation du glucomètre **ACCU-CHEK Active** précise que malgré l'utilisation du sang total, les valeurs affichées sur l'écran correspondent aux valeurs plasmatiques de la glycémie par application d'un facteur de correction (**27**).

Le délai d'analyse joue également un rôle important et peut conditionner la valeur du paramètre à doser. Contrairement à la glycémie capillaire déterminée systématiquement après prélèvement, la détermination de la glycémie veineuse nécessite un certain délai surtout pour les prélèvements effectués hors de Dakar. En cas de délai prévu d'acheminement, il convient de prélever le sang veineux dans des tubes contenant un conservateur qui inhibe les enzymes de la glycolyse. Les antiglycolytiques les plus fréquemment utilisés sont le fluorure ou le mono iodoacétate de sodium (1). Le transport et la conservation des prélèvements ont été effectués dans des conditions adéquates. Cependant, l'ajout d'un antiglycolytique n'est pas suffisant à lui seul pour éviter une perte de glucose (9 % dans les 2 premières heures suivant le recueil) pour un tube conservé à température ambiante (15).

#### - Automates, calibration et contrôle

L'automate **A15** utilisé comme méthode de référence est calibré à chaque ouverture d'un nouveau lot de réactif et à chaque fois que le contrôle est en dehors des valeurs limites. Le contrôle est effectué avant chaque série d'analyses.

L'appareil de dosage de l'**ACCU-CHEK** est calibré à l'ouverture de toute nouvelle boîte de bandelettes. Les contrôles sont effectués lors de la détermination de chaque série ou lorsque les valeurs de glycémies affichées paraissent peu plausibles.

#### - Résultats observés, analyse par le MultiQC

Nous avons analysé notre série grâce au MultiQC, ce logiciel permet la comparaison de méthodes d'analyses médicales. Les résultats sont illustrés à l'aide d'une droite de régression (diagramme de dispersion) et d'un diagramme de différences. Il présente l'avantage de déterminer la zone de commutabilité des deux méthodes et la zone de tolérance directement sur le graphe (25). La tolérance a été fixée à  $\pm 20\%$  par rapport à la valeur de référence selon les recommandations **ISO 15197: 2003** (5).

Le diagramme de différences a mis en évidence **4%** de points situés hors de la zone de tolérance, le maximum acceptable étant de **5%**, les deux méthodes sont commutables (5). Autrement dit selon le MultiQC l'utilisation du glucomètre ne modifie pas la valeur de la glycémie de façon significative à la tolérance médicale de  $\pm 20\%$ .

Le diagramme de dispersion a mis en évidence la zone de commutabilité, les deux méthodes de dosage de la glycémie ne sont commutables qu'entre **0,79 et 1,46 g/L**. Cet intervalle paraît minime lorsque l'on considère le domaine de linéarité donné par le manuel du kit qui s'étend de **0,1 à 6 g/L** (27). Il apparaît donc que toute mesure effectuée avec ces glucomètres et donnant une valeur en dehors de la zone de commutabilité doit être considérée comme peu fiable, la détermination de la glycémie doit alors être effectuée au laboratoire.

La restreinte zone de commutabilité contraste avec un coefficient de corrélation de **0,98**. Ce constat n'est pas surprenant, de nombreuses études ont montré que le coefficient de corrélation n'est pas adapté pour la détermination de la concordance entre deux méthodes. En effet deux méthodes totalement discordantes peuvent avoir un coefficient de corrélation proche de 1 (**25**). De plus, l'homogénéité de la distribution, ainsi que la variabilité entre sujets conditionnent la valeur du coefficient de corrélation (**34**).

Nous avons obtenu une moyenne de différence de **0,09 g/L**.

#### - Comparaisons avec d'autres études et recommandations ISO 15197

L'étroite zone de commutabilité observée est alarmante lorsqu'on sait que le glucomètre est surtout utilisé en ambulatoire pour le suivi des patients diabétiques. En outre, ce test fait partie des tests de dépistage recommandés par l'OMS (**36**) et par l'HAS (**18**) pour le dépistage du diabète de type 2.

Selon l'HAS, la glycémie capillaire représente une alternative possible lorsque les conditions ne permettent pas de se rendre facilement au laboratoire, ou pour augmenter le rendement du dépistage (**18**). Dans nos pays en voie de développement, ce type d'appareil est très largement utilisé dans les centres de santé de districts (**30**).

La norme utilisée conditionne fortement les résultats de l'étude, ainsi la norme **ISO 15197 de 2003** fixe le maximum de variation par rapport à la valeur de référence à  $\pm 20\%$  (**5**) alors que la version révisée de **2011** fixe la tolérance maximale acceptable à  $\pm 15\%$  (**6**).

Nous avons été obligés d'utiliser la version originale de la norme, car la version révisée est encore à approuver. Si nous avons utilisé la version **2011** de la norme ISO, comme **Hasslacher C. et al** nos deux méthodes n'auraient pas été commutables. Nous aurions eu un pourcentage de points hors tolérance de **17%**, car la tolérance médicale aurait été de  $\pm 15\%$ . Le domaine de commutabilité aurait été réduit de **0,79 à 1,19g/L** (**21**).

**Hasslacher et al.** ont ainsi prouvé que sur 19 glucomètres (dont ACCU-CHEK Active) qui satisfont aux exigences de la norme EN ISO **15197** de 2003 seuls huit répondent positivement aux exigences de la norme **DIS ISO 15197 de 2011** (**21**).

Cette différence notable justifie la révision de la norme de 2003 car une tolérance de  $\pm 20\%$  représente une variation de **1/5** de la valeur réelle mais surtout, la tolérance généralement admise lors de la comparaison de méthodes de biologie clinique est **10%** (**34**).

L'exactitude des glucomètres a fait l'objet de nombreuses études ; cependant, force est de constater la contradiction entre les différents résultats. Cette variabilité peut être notamment due au fait que l'exactitude des glucomètres varie d'un fabricant à un autre et d'un modèle à un autre car tous les glucomètres ne se valent pas (**1**) !

Une étude effectuée en 2006 par **Tanani D. S. et al.** avec le même type d'appareil que le nôtre, (ACCU-CHEK Active) avait mis en évidence une forte discordance avec **17%** de points hors tolérance, et ceci malgré l'utilisation d'une tolérance maximale de  $\pm$  **20%** (**31**).

En Europe, les fabricants de glucomètres doivent fournir des preuves du respect des exigences ISO pour obtenir le label **CE** (Conformité européenne) afin de commercialiser leurs produits (**21**). **Freckman et al** ont démontré dans une étude récente que sur **27** glucomètres portant le label CE seuls **16** remplissaient les conditions minimales d'exactitude (**16**). Et des résultats similaires ont été trouvés par d'autres études (**23**).

Dans leur étude **Dessecha et al.** comparent la glycémie capillaire déterminée grâce à un glucomètre différent de celui que nous avons étudié avec la glycémie sur sang veineux. Ils obtiennent une concordance de **93%**, ce qui est assez proche de celle qu'on obtient dans notre étude (**9**).

L'étude de **Lacara et al.** effectuée en **2007** n'a pas montré de différence significative entre la glycémie capillaire mesurée avec un appareil portatif à bandelettes et la glycémie veineuse. Ils ont montré que lorsque l'hématocrite était supérieur à la normale, il y avait une sous estimation de la glycémie en prenant la glycémie capillaire et inversement si l'hématocrite est inférieur à la normale (**24**).

L'étude de **Cook et al.** a au contraire montré une différence significative entre les deux mesures avec une surestimation de la glycémie prise au niveau capillaire quand les patients ont un hématocrite bas (**7**).

Dans notre étude nous n'avons pas pris en compte le taux de l'hématocrite comme facteur de non inclusion, le manuel d'utilisation d'**ACCU-CHEK Active** indique qu'il est possible de l'utiliser pour un taux d'hématocrite entre **20 et 70%**. Etant donné que des valeurs d'hématocrite en dehors de cet intervalle paraissent peu probables pour des patients en ambulatoire, lors d'un bilan systématique ; nous avons choisi de ne pas en prendre compte. Il est cependant possible que cela introduise un biais.

En 2000, **Cohn et al.** avaient mené une étude vétérinaire qui avait testé cinq glucomètres et **l'ACCU-CHEK Easy®** (qui se rapproche du glucomètre utilisé dans notre étude) par rapport à un analyseur de référence calibré. Leur étude avait porté sur **36** chiens et **110** prélèvements. Ils ont démontré que les glucomètres manuels tendent à sous estimer la glycémie afin de prévenir l'hypoglycémie chez les diabétiques en médecine humaine (**4**). Nous avons fait la même constatation : Sur les **100** mesures effectuées, **69%** des écarts correspondent à une sous estimation de la glycémie par le glucomètre, dont **21%** correspondent à des sous-estimations de plus de **10%** de la valeur de référence et **15%** des sous-estimations correspondent à une déviation d'au moins **15%** de la valeur de référence.

## - Origine présumée des biais

La moyenne du biais est de **0,09g/L**, cette valeur est assez élevée. De multiples causes peuvent altérer l'exactitude des glucomètres. Cette discordance pourrait être liée à des causes pré-analytiques telles que le manque de procédures d'organisation des prélèvements et d'assurance qualité. Des causes analytiques peuvent également être incriminées telles que la mauvaise conservation des bandelettes et des appareils, le manque de maintenance et de calibration des appareils (7). Pour ces raisons, une démarche d'assurance qualité pour le suivi des lecteurs glycémiques dans les unités de soins doit être mise en place (26). Il a été démontré qu'il existe des variations analytiques qui fluctuent selon les appareils de  $\pm 7$  à **9 % (26)**. L'imprécision pourrait encore être inhérente à des facteurs environnementaux (variation de température, humidité, altitude...) comme le précise la norme **ISO 9002 (11)**.

La variabilité peut être induite par la multitude d'opérateurs ayant effectués les manipulations ou encore par des substances interférentes d'origine endogène ou exogène.

Lors de notre étude aucun des patients diabétiques ne présentaient de graves complications, et aucun des patients sélectionnés n'a absorbé de la Vitamine C (respect du jeûne) mais nous n'avons aucune information sur la valeur de l'hématocrite des patients.

Les biais ou différences vis-à-vis de la méthode de référence peuvent également être à l'origine de l'imprécision.

La détermination de l'exactitude des glucomètres doit, selon les standards ISO, se faire dans des laboratoires regardant par rapport aux conditions standards, notamment la duplicité des prélèvements capillaires. Elle inclut également la maîtrise de la température et de l'humidité. Lors de notre étude ces conditions n'ont pas été remplies.

Malgré tous ces manquements il n'est pas à exclure que l'inexactitude soit inhérente à l'appareil lui-même. Il faudrait pour écarter cette hypothèse, réaliser une étude en essayant d'éliminer les sources de biais et d'interférences. En attendant que cette étude soit réalisée les valeurs de glycémies données par ces automates devraient être considérées avec beaucoup de réserve.

## - Recommandations

Malgré la commutabilité des deux méthodes en se référant à la norme **EN ISO 15197 : 2003**, la zone de commutabilité **0,79-1,46 g/L** très restreinte appelle à beaucoup de prudence dans l'utilisation de ce type de glucomètre.

Toute mesure donnant une valeur peu plausible ou en dehors de la zone de commutabilité doit être considérée avec beaucoup de prudence et vérifiée directement au laboratoire.

Pour une meilleure évaluation de ce type de glucomètre, une autre étude, prospective cette fois et plus regardant vis-à-vis des recommandations **ISO** pourrait être effectuée. De même cette étude pourrait être complétée par la détermination de la reproductibilité et de la répétabilité de l'**ACCU-CHEK Active**.

## CONCLUSION

Le diabète est un problème majeur de santé publique. D'après l'OMS, **220 millions** de personnes sont diabétiques dans le monde **(36)**.

Le test de glycémie capillaire apparaît comme un outil utile dans le cas du dépistage et de la surveillance du diabète. De nos jours il fait partie intégrante des stratégies de prise en charge des diabétiques (20, 21).

La détermination de la glycémie capillaire est effectuée quotidiennement dans les services médicaux de plusieurs entreprises ; lors de consultations médicales ou de bilans systématiques annuels au regard de la glycémie veineuse.

Dans ce contexte, le laboratoire de biochimie de l'université Cheikh Anta Diop de Dakar, en collaboration avec le service médical d'une grande entreprise de la place, a mis en œuvre les moyens de déterminer les performances des appareils de dosages de glycémie capillaire : **ACCU-CHEK Active** des laboratoires **Roche®**.

Cette étude a consisté en une comparaison de la méthode de dosage de la glycémie capillaire par **ACCU-CHEK Active** des laboratoires **Roche®** et de la méthode de dosage de la glycémie veineuse par l'automate **A15** des laboratoires **BioSystems®**.

L'analyse est transversale rétrospective, elle a été effectuée grâce aux résultats établis lors du bilan systématique chez des agents d'une grande entreprise de la place, du **07 Mai au 27 Juin 2012**. Chaque patient a subi un prélèvement capillaire et un prélèvement veineux sur lesquels sont déterminées les glycémies. Cent patients ont été sélectionnés pour définir trois niveaux de concentrations afin de couvrir au mieux la zone de linéarité de la méthode. Les paires de données ont été analysées avec le logiciel de **MultiQC**, grâce à un diagramme de dispersion et un diagramme de différences. Les résultats sont interprétés grâce à la norme **EN ISO 15197 de 2003 (5)**, régissant les appareils portatifs de détermination de la glycémie capillaire.

Le diagramme de différences a montré une commutabilité entre les deux méthodes de dosages avec **96%** de résultats dans la zone de tolérance et **4%** de points hors tolérance. La tolérance appliquée est de  $\pm 20\%$  avec un intervalle de confiance de **95%** comme stipulé dans la norme internationale en vigueur. Si les conditions de la norme **DIS ISO 15197 de 2011 (6)** actuellement à l'étude étaient appliquées, les deux méthodes n'auraient pas été commutables, **17%** des points seraient hors-tolérance car une tolérance médicale de  $\pm 15\%$  serait appliquée.

Le diagramme de dispersion nous a permis de déterminer la zone de commuabilité des deux méthodes. Elle s'étend de **0,79 et 1,46 g/L** en appliquant une tolérance de  $\pm 20\%$ . Cette zone de commuabilité paraît restreinte car, selon le fabricant, ce domaine s'étend de **0,1 à 6 g/L**. Lorsque nous appliquons les exigences de la norme révisée de 2011 c'est-à-dire une tolérance médicale de  $\pm 15\%$  la zone de commutabilité se réduit entre **0,79 et 1,19 g/L**. Cette zone de commutabilité est presque superposable à la zone de variation de la glycémie chez le sujet normal (non diabétique).

Sur les **100** mesures effectuées, **69%** des écarts correspondent à une sous estimation de la glycémie par le glucomètre, dont **21%** correspondent à des sous-estimations de plus de **10%** de la valeur de référence et **15%** des sous-estimations correspondent à une déviation d'au moins **15%** de la valeur de référence. Il semblerait que ce type d'appareil ait une tendance à la sous estimation de la valeur réelle de la glycémie.

Divers facteurs peuvent être à l'origine de ce défaut d'exactitude des **ACCU-CHEK Active** entre autres les interférences environnementales, endogènes inhérentes aux patients mais il est possible qu'il s'agisse d'un défaut lié au système lui-même ou à son entretien.

Malgré la commuabilité des deux méthodes, les résultats de glycémies obtenus sont à considérer avec beaucoup de précautions. Toutes les valeurs de glycémies se situant hors du domaine de commutabilité doivent être vérifiées par un dosage veineux, surtout si cela engage une décision thérapeutique.

Cette étude pourrait être améliorée en effectuant une analyse prospective, mais aussi en déterminant la reproductibilité et répétabilité en plus de l'exactitude.

### **Références bibliographiques**

1. ABBOTT. [en ligne]. *Glycémie capillaire : Questions réponses*. Auxerre, ABBOTT [Consulté le 09 Mai 2013], mise à jour le 01 Mai 2013. Disponible sur [www.freestylediabete.fr](http://www.freestylediabete.fr)

2. BLAND J.M. ET ALTMAN D. G. *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement*. Lancet, 1986, i, 307-310.
3. BRAULT J. M. J. *Comparaison de la glycémie et de la lactémie capillaire et veineuse par deux méthodes d'analyses chez le chien et le chat*. Thèse vétérinaire. Créteil : Faculté de médecine de Créteil, 2012. 112p.
4. COHN L., McCAW D., TATE D. et al. *Assessment of five portable blood glucose meters, a point-of-care analyser, and color test strips for measuring blood glucose concentration in dogs*. Journal of the American Veterinary Medical Association, 2000, 216, 198-202.
5. COMITE EUROPEEN DE NORMALISATION. *EN ISO 15197: In vitro diagnostic test systems - Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus*. Bruxelles : Comité Européen de normalisation, 2003. 33p.
6. COMITE EUROPEEN DE NORMALISATION. *EN ISO 15197. In vitro diagnostic test systems - Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus (DIS)*. Bruxelles: Comité Européen de normalisation, 2011. 48 p.
7. COUDERC R ., LEVEVRE G., CACHIN N. et al. *Évaluation et contrôle de qualité des analyseurs de glycémie délocalisés dans les services cliniques*. Ann. Biol. Clin., 1997, 55, 343-347.
8. COYNE S., LACOUR B. et HENNEQUIN-Le MEUR C. *Évaluation des lecteurs de glycémie Optium Xceed (Abbott) et One Touch Ultra (Lifescan)*. Ann. Biol. Clin., 2008, 66, 3, 249-254.
9. DESACHY A., VUAGNAT A., GHAZALI A. et al. *Intérêt de la mesure de l'indice de perfusion dans l'évaluation de la fiabilité des glycémies capillaires à la bandelette*. Réanimation, 2005, 14, 212.
10. DESMEULES P. CHU Sainte-Justine [en ligne]. *Mesure de la glycémie: rôle du laboratoire*. Québec : Editions Sainte-Justine, 2009 [Consulté le 09 Mai 2013] Mise à jour le 7 Mai 2013. Disponible sur <http://www.editions-chu-sainte-justine.org>
11. DUFAITRE-PATOURAUX L., VAGUE P. et LASSMANN-VAGUE V. *Technologie et fiabilité de l'auto-surveillance glycémique : historique et état actuel*. Diabetes Metab., 2003, 29, 2S7-2S14.
12. DUPIN H., CUQ J.-L., MALEWIAK M.-I. et al. *Alimentation et nutrition humaines*. France : esf éditeur, 1992. 1533p.

13. EUZENNE A. *Dépistage communautaire du diabète de type 2 par glycémie capillaire à l'accueil des urgences*. Thèse médecine. Paris : Université Paris Diderot, 2012. 131 p.
14. FAURE P. Wikinu Médecine. [En ligne]. *Les méthodes de dosage du glucose*. Grenoble : Université Joseph Fourier de Grenoble, 2011[consulté le 09-05-2013] Mise à jour 28-04-2013. Disponible sur <http://www.wikinu.org>
15. FOUCHER B. *Stability of blood glucose collected with or without antiglycolitic agent*. Ann. Biol. Clin., 2004, 62, 5, 601-604.
16. FRECKMANN G., BAUMSTARK A., JENDRIKE N. et al. *System accuracy evaluation of 27 blood glucose monitoring systems according to DIN EN ISO 15197*. Diabetes Technol. Ther., 2010, 12, 221-231.
17. GOUDABLE J., CALESTREME P., DAUNIZEAU A. et al. *Recommandations concernant la biologie délocalisée*. Ann. Biol. Clin., 1998, 56, 114-115.
18. HAUTE AUTORITE DE SANTE, AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. Haute Autorité de santé [en ligne]. *Principes de dépistage du diabète de type 2*. Saint Denis : Haute Autorité de santé, 2003, [consulté le 09 Mai 2013]. Mis à jour le 03 Mai 2013. Disponible sur <http://www.has-sante.fr>
19. HAUTE AUTORITE DE SANTE, AGENCE FRANCAISE DE SECURITE SANITAIRE DES PRODUITS DE SANTE. Haute Autorité de santé [en ligne]. *Traitement médicamenteux du diabète de type 2*. Saint Denis : Haute Autorité de santé [consulté le 09 Mai 2013]. Mis à jour le 03 Mai 2013. Disponible sur <http://www.has-sante.fr>
20. HAUTE AUTORITE DE SANTE [en ligne]. *Bon usage des dispositifs médicaux. Indications et prescription d'une auto-surveillance de la glycémie chez un patient diabétique*. Saint Denis: Haute Autorité de Santé, 2007 [consulté le 09 Mai 2013]. Mis à jour le 26 Décembre 2007. Disponible sur <http://www.has-sante.fr>
21. HASSLACHER C., FELIX KULOZIK F. et PLATTEN I. *Accuracy of Self Monitoring Blood Glucose Systems in a Clinical Setting: Application of New Planned ISO- Standards*. Clin. Lab., 2013, 59, 1-7.
22. HENNEN G. *Biochimie humaine: introduction biochimique à la médecine interne*. Paris-bruxelles : De Boeck et Larcier, 1996. 780 p.

23. KRISTENSEN G. B. B., MONSEN G., SKEIE S., et al. *Standardized evaluation of nine instruments for self-monitoring of blood glucose*. *Diabetes Technol. Ther.*, 2008, 10, 467-477.
24. LACARA T., DOMAGTOY C., LICKLITER D. et al. *Comparison of point-of-care and laboratory glucose analysis in critically ill patients*. *American Journal of Critical Care*, 2007, 16, 336-346.
25. MARQUIS P. SEQC [en ligne]. *La comparaison des méthodes analytiques en biologie clinique*. Barcelone [Consulté le 09 Mai 2013]. Mis à jour le 05 Mai 2013. Disponible sur <http://www.seqc.es>
26. PREVESTO J. M., ASTIER H., RENARD C. et al. *Mise en place d'une démarche d'assurance de la qualité pour le suivi des lecteurs glycémiques dans les unités de soins*. *Ann. Biol. Clin.*, 1998, 56, 606-611.
27. ROCHE. *Manuel d'utilisation d'ACCU-CHEK Active*. Mannheim : Roche, 2008. 130p.
28. SAÏ P. et MARTIGNAT L. *Etiopathogénie des diabètes sucrés chez l'homme et le chien*. *Point Vétérinaire*, 1994, 26, 193-207.
29. SENEZ B., FELICOLI P., MOREAU A. et al. *Évaluation de la qualité de vie des patients diabétiques de type 2 en médecine générale*. *La Presse Médicale*, 2004, 33, 161-168.
30. SOBNGWI E. [en ligne]. *Adaptation des protocoles et outils thérapeutiques pour la prise en charge du diabète en milieux défavorisés*. Yaoundé : [Consulté le 09 Mai 2013], mise à jour le 06 Mai 2013. Disponible sur [www.e-diabete.org](http://www.e-diabete.org)
31. TANANI D. S., KHOUDRI I., BENNIS R. N. et al. *Évaluation de la fiabilité de la mesure de la glycémie capillaire dans une unité de soins intensifs*. *Ann. Biol. Clin.*, 2006, 64, 1, 77-81.
32. UNIVERSITE de FRANCHE COMPTE [En ligne]. Besançon : Laboratoire de Neurosciences [consulté le 09-05-2013]. Mis à jour le 05-10-2012. Disponible sur <http://neurosciences.univ-fcomte.fr>
33. VALDIGUIE P. *Biochimie clinique*. 2<sup>e</sup> édition. France : Editions médicales internationales, 2000. 340 p.
34. VASSAULT A., GRAFMEYER D., GRAEVE J. et al. *Spécifications et normes d'acceptabilité à l'usage de la validation de techniques*. *Ann. Biol. Clin.*, 1999, 57, 6, 85-95.
35. WILD S., ROGLIC G., GREEN A. et al. *Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030*. *Diabetes Care*, 2004, 27, 5, 1047-1053.

36. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO) ET INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION (IDF). *Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate hyperglycemia*. Genève : WHO et IDF, 2006. 46 p.

## **COMPARAISON DE DEUX METHODES DE DOSAGE DE LA GLYCEMIE : METHODE CAPILLAIRE Versus METHODE VEINEUSE**

### **RESUME**

Le test de glycémie capillaire est utile dans le dépistage et la surveillance du diabète. Le laboratoire de biochimie médicale de l'UCAD, en collaboration avec le service médical d'une grande société de la place a déterminé les performances des appareils de dosage de glycémie capillaire **ACCU-CHEK Active (Roche®)**.

Cette étude a consisté en une comparaison de la méthode de dosage de la glycémie capillaire par **ACCU-CHEK Active** et de la méthode de dosage de la glycémie veineuse par l'automate **A15 (BioSystems®)**.

L'analyse est transversale rétrospective. Chaque patient a subi un prélèvement capillaire et un prélèvement veineux sur lesquels sont déterminées les glycémies. Les données ont été analysées avec le logiciel de **MultiQC**, grâce à un diagramme de dispersion et un diagramme de différences.

Le diagramme de différences a montré une commutabilité entre les deux méthodes avec **96%** de résultats dans la zone de tolérance pour une tolérance de **±20%** avec un intervalle de confiance de **95%** comme stipulée par **ISO 15197: 2003**. Si les conditions de la norme **DIS ISO 15197: 2011** actuellement à l'étude étaient appliquées, les deux méthodes n'auraient pas été commutables.

Le diagramme de dispersion a déterminé la zone de commuabilité des deux méthodes : **0,79 et 1,46g/L** pour une tolérance de **±20%**. Cette zone de commuabilité parait restreinte car, selon le fabricant, ce domaine s'étend de **0,1 à 6g/L**. Lorsque nous appliquons les exigences de la norme révisée de **2011**(tolérance de **± 15%**), la zone de commutabilité se réduit entre **0,79 et 1,19g/L**.

Il semblerait que ce type d'appareil ait une tendance à la sous estimation de la valeur réelle de la glycémie.

Malgré la commuabilité des deux méthodes, les résultats de glycémies obtenus sont à considérer avec précautions .Toutes les valeurs de glycémies se situant hors du domaine de commutabilité doivent être vérifiées par un dosage veineux.

**Mots clés : ACCU-CHEK Active, glycémie capillaire, comparaison de méthodes, glucose oxydase.**