

SURVEILLANCE DU DIABETE

HbA1c

EN EFFET:

- HbA1c est directement proportionnelles à la glycémie moyenne:

Glucose (g/l): $0.356 \text{ A1c} - 0.773$

Exemples:

$0.356 \times 5 - 0.773: 1.00$

$0.356 \times 6 - 0.773: 1.36$

POUR ESTIMER LE RISQUE DE COMPLICATIONS:

- SURTOUT DE MICROANGIOPATHIE:
 - RETINOPATHIE
 - GLOMERULOPATHIE
(créatinine, micro-albumine)
- MAIS AUSSI DE MACROANGIOPATHIE
 - SYSTÈME CARDIOVASCULAIRES
(Cholestérol, HDL, LDL, triglycérides)
 - SYSTEME NERVEUX

Glycation des protéines

- Glycation:
 - réaction chimique, non enzymatique (Ft Aldose du glucose et Ft amine des protéines) irréversible. - Touche toutes les protéines de l'organisme. Deux d'entre elles nous intéressent pour la surveillance du diabète:
 - l'hémoglobine A1, et la fructosamine.
- Glycosylation: mécanisme enzymatique qui intervient lors de la biosynthèse protéique.

Les protéines glyquées

conséquences

- Glycation des apolipoprotéines, avec baisse d'activité enzymatique: baisse du catabolisme des LDL.
- Altération de protéines soufrées du cristallin:
- Atteinte du Collagène présent au niveau de la membrane basale glomérulaire (Néphropathies).
- Atteinte des collagènes fibrillaires des vaisseaux (angiopathies)
- Glycation de l'ostéocalcine: favorisant l'ostéoporose
- Glycation de la myéline, suivie par une dégradation immunologique (Neuropathies).

STRUCTURE DE L'HEMOGLOBINE

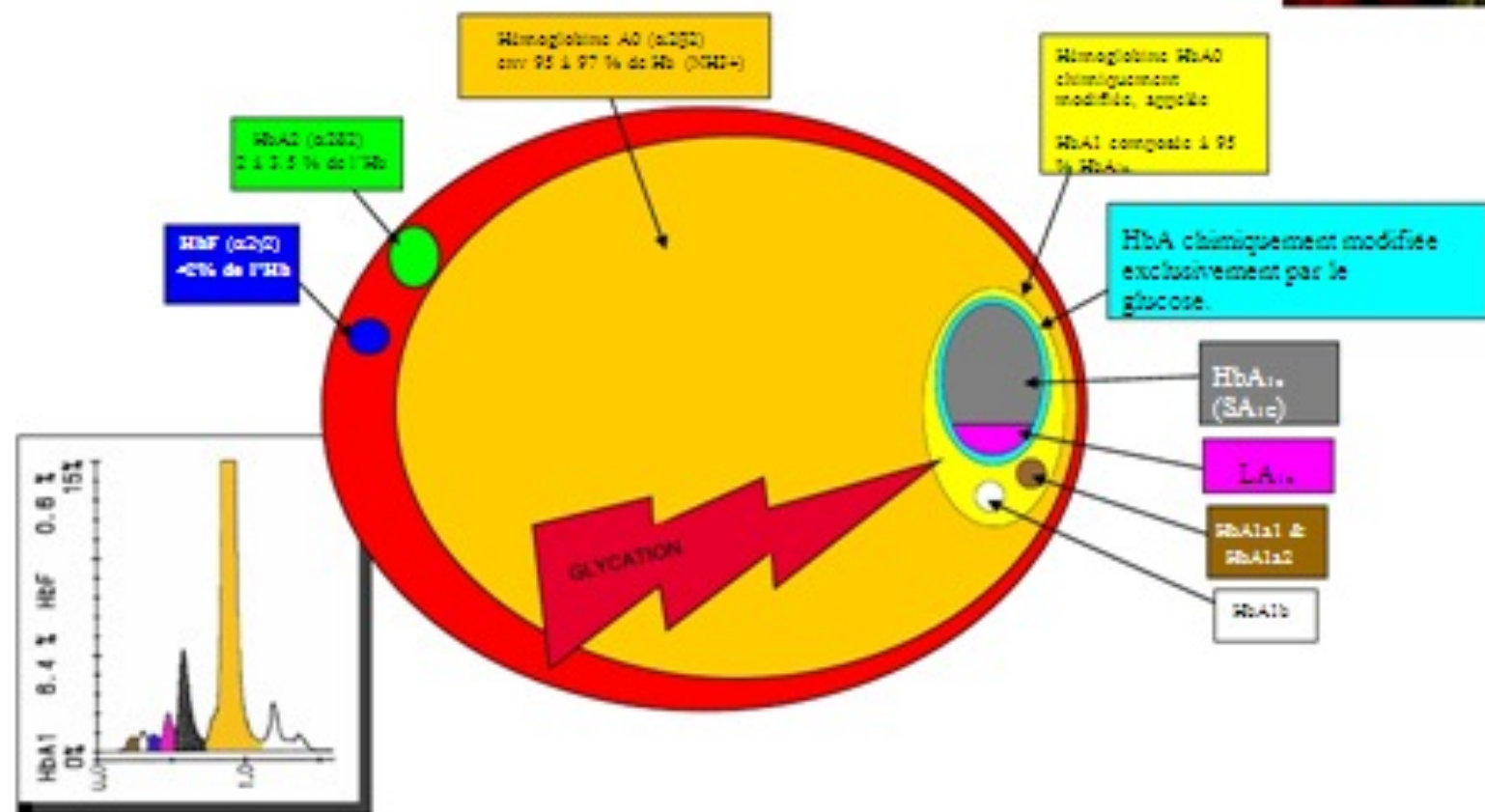
- **Chez l'adulte sain:**
 - HbA (alpha2, beta2): 97 % (HbA0+HbA1)
 - HbA2 (alpha2, delta2): 2.5 %
 - HbF (Alpha2, gamma2): 0.5 %
- L'hémoglobine A : Structure **hétérogène**
En rapport avec les divers modes de glycation
Identification par chromatographie ou électrophorèse.

L'HEMOGLOBINE A

- **HbA0**: majeure partie de A(93%).
c'est la forme non glyquée (ou glyquée sur des sites qui ne modifient pas son comportement en chromatographie et en électrophorèse)
- **HbA1**: près de 7 %
c'est la forme glyquée, sur l'extrémité N-Terminale (valine), de la chaîne Béta.
 - A1a: par un hexose phosphorylé (0.5%),
 - A1b: par le pyruvate (0.8%),
 - **A1c**: par le glucose (5%)
- **les autres Hb** (C, S, D, E...), quand elles existent sont également glyquées. Le % et le comportement de leurs formes glyquées sont très mal connus.



L'hémoglobine



TERMINOLOGIE

- Hb glycosylée: Non
- Hb glyquée: Imprécis
- Hba1c, ou HbA1 glyquée: Correct.
C'est la forme qu'il faut doser pour la surveillance du diabète.

standardisation

- **NGSP** (National Glycohemoglobin Standardization program) permet l'expression de HbA1c en % de l'hémoglobine total. C'est celui qui a permis de déterminer les seuils retenus. C'est la standardisation qui est couramment utilisée.
- IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) Dosage de HbA1c par techniques très performantes et expression des résultats en % de A0.
Donc valeurs plus faibles (1 à 2 unités)
- Correction:

$$\text{NGSP} = 0.915 \text{IFCC} + 2.15$$

METHODE DE DOSAGE

- Avant: chromatographie d'affinité (dépassée) détermine L'Hb glyquée totale (A1a+A1b+A1c) par rapport à l'hémoglobine totale.
- Actuellement: le dosage doit être:
 - *spécifique: que HbA1c
 - *et précis: $CV < 5 \%$
 - Turbidimétrie (Méthode immunologique)
 - Electrophorèse.
 - HPLC: Technique de choix

INTERFERENCES

- Le repas et l'exercice physique n'influencent pas le résultats
- HEMOGLOBINOSES ET HEMOGLOBINOPATHIES:
Processus de glycation moins bien connu
Vigilance vis-à-vis des seuils.
Concerne toutes les méthodes.
- FIXATION SUR L'Hb DE SUBSTANCES NON GLUCIDIQUES:
Hb carbamylée (IRC)
Hb acétylées (Ethylisme chronique)
Ne concerne pas la HPLC

SEUILS DU DTCC

(Diabetes Control and Complications Trial)

- Sujet non diabétique: 4 à 6 %
- Diabète type 1: 7 ou 8 %

Permet d'estimer le risque à long terme.

Ne permet pas de contrôler l'instabilité glycémique et le risque d'hypoglycémie à court terme.

- Diabète type 2:
 - Cible: < 6.5 %
 - De 6.5 % à 8.0 %: Modif ttt à envisager
 - > 8.0 %: Modif ttt

FRUCTOSAMINES

- Constituent l'ensemble des protéines sériques glyquées.
- Dosées par une simple méthode spectrophotométrique sur sérum.
- Renseignent sur l'équilibre glycémique des 2 à 3 dernières semaines (durée de vie de la protéine).
- Seuils: Sujet sain: < 285 micromol/l
 - Diabète équilibré: < 350 micromol/l

ALBUMINE DANS LES URINES

DEFINITIONS

- Pas de Microalbuminurie:

Alb < 30 mg/24 Heures

- Microalbuminurie:

Alb: 30 à 300 mg/24 Heures

- Albuminurie ou Protéinurie:

Alb > 300 mg/24 Heures

MICROALBUMINURIE POSITIVE

- Définition:
 - Présence d'albumine dans les urines a un taux compris entre 30 et 300 mg/24 heures
 - Dosée par une technique **immunologique** (pas bandelette, pas colorimétrie comme pour la protéinurie)
 - Sur 2 prélèvements.
- Variations
 - Plus faible au cours de la nuit: baisse de PA et DFG
 - Majorée lors de: Fièvre, exercice physique, acidocétose du diabétique,

URINES DE 24 HEURES OU ECHANTILLON?

PAS DE CONSENSUS

- URINES DE 24 HEURES: Plus précis mais contraignant, surtout en ambulatoire.
Seuil: 30 mg/24 heures
- ECHANTILLON : Plus praticable, mais débit urinaire variable, donc en tenir compte en exprimant les résultats en mg/g de cre.
Seuil: 30 mg/g cre

C'est une méthode de screening

EXEMPLES

- URINES DE 24 HEURES:
diurèse de 1.5 l, MIC de 40 mg/l
Soit $40 \times 1.5 = 60$ mg/24 heures
- ECHANTILLON:
 - Urines concentrées: Créatinurie de 1.5 g/l,
MIC de 60 mg/l Soit $60 / 1.5 = 40$ mg/g cre
 - Urines diluées: Créatinine à 0.6 g/l et mic
à 25 mg/l soit $30 / 0.7 = 41.6$ mg/g cre

INTERPRETATION

- **DID:** 80 % de risque de développer une néphropathie et/ou rétinopathie.
- **DNID:** La microalbuminurie est plus un marqueur d'athérosclérose et de risque cardiovasculaire (induite par les facteurs de risque).
- Chez le sujet non diabétique: Comme chez le DNID, c'est un marqueur d'altération vasculaire et de risque cardiovasculaire.