



UNIVERSITÉ DU DROIT ET DE LA SANTÉ - LILLE 2  
**FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2017

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Le trou de glycation : évaluation d'un concept**

Présentée et soutenue publiquement le 23 novembre 2017 à 18 heures  
au Pôle Recherche

**Par Quentin BIGOURD**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Pierre FONTAINE**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Thierry BROUSSEAU**

**Madame le Docteur Claude MEREAU**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Professeur Gérard FORZY**

---

## **Avertissement**

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# LISTE DES ABREVIATIONS

**AGE** : Advanced Glycation End products

**AOMI** : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

**ATSA** : Artériopathie des Troncs Supra-Aortiques

**CKD-EPI** :Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration

**CZE** : Electrophorèse Capillaire de Zone

**EDTA** : Ethylène Diamine Tétra Acétique

**GG / TG** : Glycation Gap / Trou de Glycation

**GHICL** : Groupe hospitalier de l'institut catholique de Lille

**Hb** : Hémoglobine

**HbA1C** : Hémoglobine glyquée

**HTA** : Hypertension Artérielle

**MDRD** : Modification of Diet in Renal Disease

**MODY** : Maturity Onset Diabetes of the Young

**NBT** : Bleu de Nitro Tétrazolium

## Table des matières

INTRODUCTION .....	7
<b>I. Définition du diabète</b> .....	7
<b>II. Epidémiologie du diabète</b> .....	9
<b>III. Complications du diabète</b> .....	13
A. La coronaropathie .....	15
B. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs.....	15
C. La néphropathie diabétique .....	16
D. La rétinopathie .....	19
E. La neuropathie .....	20
<b>IV. La glycation des protéines.</b> .....	21
<b>V. Structures des hémoglobines</b> .....	23
<b>VI. Technique de dosage de l'hémoglobine glyquée HbA1c</b> .....	26
A. Présentation du dispositif utilisé au laboratoire.....	26
B. Définition et description du procédé de l'électrophorèse capillaire. ....	28
<b>VII. Méthode de dosage de la fructosamine</b> .....	32
<b>VIII. Définition du trou de glycation</b> .....	32
OBJECTIFS DE L'ETUDE .....	34
MATERIEL ET METHODE DE L'ETUDE .....	35
RESULTATS.....	38
<b>I. Calcul de la formule « Test » du GHICL</b> .....	38
<b>II. Confrontation des formules « Témoin » et « Test »</b> .....	40
<b>III. Caractéristiques de la population du groupe « Témoin »</b> .....	40
<b>IV. Corrélations des trous de glycation</b> .....	45
<b>V. Relation entre trou de glycation et sexe</b> .....	48
<b>VI. Relation entre trou de glycation et complications macroangiopathiques</b> .....	48
A. Trou de glycation et cardiopathie ischémique .....	48
B. Trou de glycation et hypertension artérielle.....	51
C. Trou de glycation et artérite des membres inférieurs .....	51
F. Trou de glycation et artériopathies des troncs supra-aortiques.....	54
<b>VII. Relation entre trou de glycation et complications microangiopathiques</b> .....	56

---

A. Trou de glycation et néphropathie.....	56
B. Trou de glycation et microalbuminurie.....	58
C. Trou de glycation et rétinopathie.....	59
D. Trou de glycation et neuropathie périphérique.....	59
<b>VIII. Relation entre trou de glycation et type de diabète .....</b>	<b>60</b>
<b>IX. Relation entre traitements antidiabétiques oraux et trou de glycation chez les diabètes de type 2.....</b>	<b>60</b>
<b>X. Relation entre insulinothérapie et trou de glycation .....</b>	<b>61</b>
A. Trou de glycation et insulinothérapie chez l'ensemble des diabétiques .....	61
B. Trou de glycation et insulinothérapie chez les diabétiques de type 2.....	61
DISCUSSION .....	62
<b>I. Principaux résultats .....</b>	<b>62</b>
<b>II. Limites de l'étude et points forts .....</b>	<b>63</b>
<b>III. Perspectives de l'étude.....</b>	<b>64</b>
CONCLUSION .....	65
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	66

---

# INTRODUCTION

## I. Définition du diabète

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par une élévation de la glycémie au-dessus des valeurs normales pouvant amener le diabétique à des complications métaboliques et tissulaires spécifiques. (1)

Le diabète est confirmé si la glycémie à jeun (sang veineux) est à une valeur supérieure ou égale à 1,26 g/L (7 mmol/L) après 8 heures de jeûne vérifié à deux reprises et/ou si une glycémie mesurée est supérieure ou égale à 2,00 g/L (11.1 mmol/L) quelque soit le moment de la journée. (1)

Cette hyperglycémie chronique est liée directement soit à un défaut de la sécrétion d'insuline soit à un défaut de l'action de l'insuline ou encore aux deux combinés. (1)

L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à une détérioration de nombreux organes engendrant des complications de type microvasculaires touchant les yeux, les reins et les nerfs, ainsi qu'à un risque accru de maladie cardiovasculaire tel que les infarctus du myocarde, l'artériopathie oblitérante des gros vaisseaux et les accidents vasculaires cérébraux. (1)

Il existe deux principaux types de diabète : le diabète de type 1 et le diabète de type 2.

Le diabète de type 1 se caractérise par la destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans du pancréas. La sécrétion d'insuline devient alors inexistante chez le patient atteint. La survenue de ce type de diabète est souvent brutale et les injections d'insuline deviennent indispensables chez ces personnes. Cette forme de diabète survient essentiellement chez les enfants et les jeunes adultes. (1)

Le diabète de type 2 est la forme la plus fréquente du diabète.

Il s'agit dans ce cas d'une résistance à l'insuline et d'une carence relative de sécrétion d'insuline, l'une ou l'autre de ces deux caractéristiques pouvant être présentes à un degré plus ou moins important.

Son évolution peut-être initialement asymptomatique pendant plusieurs années et générer par la suite des complications sans avoir été diagnostiqué.

Cette forme de diabète survient essentiellement chez les adultes mais peut apparaître également dès l'adolescence. (1)

Il existe également d'autres formes de diabète : le diabète gestationnel (qui peut être transitoire car il est lié à une résistance à l'insuline pendant la grossesse mais peut également persister après la grossesse) ou des cas de diabète résultant de conditions spécifiques ou génétiques. Dans ces derniers, on distingue : les diabètes secondaires à la prise de corticoïdes, à une pancréatite, à une hémochromatose, à une mucoviscidose, mais également les diabètes génétiques de type MODY par exemple.

Diabète de type 1	
Diabète de type 1 auto-immun : classique et type 1 lent (LADA : <i>latent autoimmune diabetes in adult</i> ) Diabète de type 1 idiopathique (ou diabète cétosique du sujet d'origine africaine)	
Diabète de type 2	
Diabète Secondaire	
Anomalies génétiques de la fonction de la cellule $\beta$	MODY-1 (HNF-4 $\alpha$ ) MODY-2 (glucokinase) MODY-3 (HNF-1 $\alpha$ ) MODY-4 (IPF-1) MODY-5 (HNF-1 $\beta$ ) MODY-6 (neuroD1) Diabètes mitochondriaux (mutations A3243G, T14709C...) Anomalies du gène de l'insuline ...
Anomalies génétiques induisant une résistance à l'insuline	Insulino-résistance de type A Lépréchaunisme Syndrome de Rabson-Mendenhall Diabètes lipo-atrophiques ...
Maladies du pancréas exocrine	Pancréatite calcifiante Pancréatites Néoplasie Traumatisme/pancréatectomie Mucoviscidose Hémochromatose ...
Maladies endocrines	Hypercorticisme Acromégalie Péochromocytome Glucagonome Hyperthyroïdie Somatostatine
Médicaments et toxiques	Corticoïdes et stéroïdes sexuels Neuroleptiques atypiques Immunosuppresseurs Antiprotéases Pentamidine L-asparaginase Streptozotocine, raticide Vacor ...
Formes rares de diabète auto-immun ou infectieux	Syndrome de « l'homme raide » ( <i>stiff man syndrome</i> ) Syndrome polyendocrinien auto-immun de type 1 (APECED) Anticorps antirécepteurs de l'insuline (insulino-résistance de type B) Infections virales (Coxsackie B4, rubéole congénitale, Epstein-Barr virus...)
Syndromes génétiques complexes pouvant comporter un diabète	Trisomie 21 Syndrome de Klinefelter Syndrome de Turner Ataxie de Friedreich Dystrophie myotonique de Steinert Chorée de Huntington Porphyrie Syndrome de Wolfram (DIDMOAD) Syndrome de Prader-Willi Syndrome de Laurence-Moon-Biedel ...
Diabète gestationnel	

**Figure 1** : Principales formes nosologiques du diabète(1)



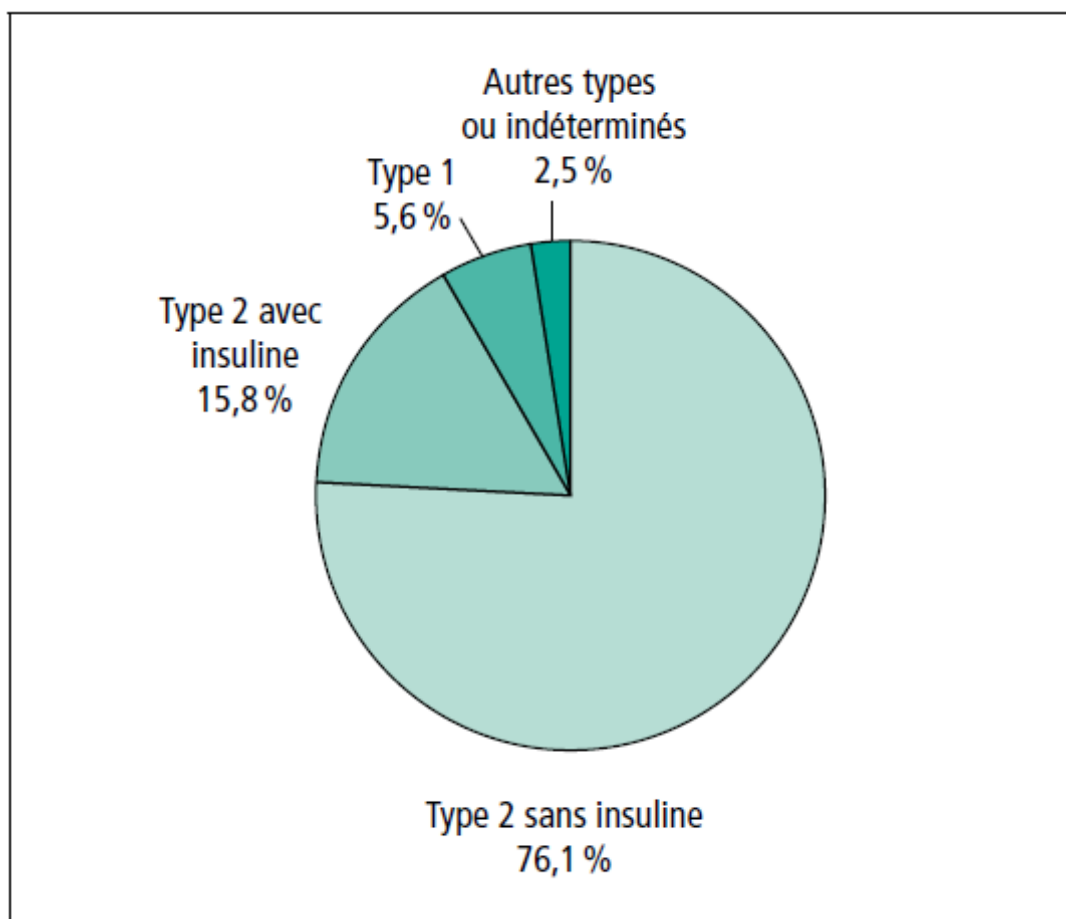
## II. Epidémiologie du diabète

La prévalence du diabète traité pharmacologiquement a été estimée en 2009 à 4,4 % de la population résidant en France. Le nombre de personnes diabétiques a été estimé à environ 2,9 millions de personnes.

En ce qui concerne la distribution du diabète chez les adultes en France métropolitaine en 2007, le diabète de type 1 représentait un peu plus de 5,6 % des cas de diabète traité pharmacologiquement.

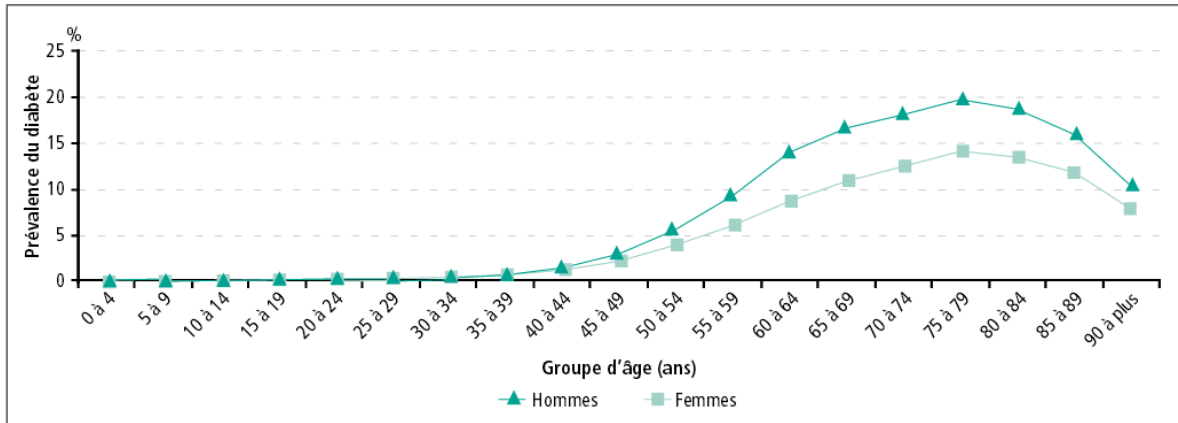
Le diabète de type 2 représentait un peu plus de 91,9 %.

Pour ce qui est des autres formes de diabète, ils représentaient moins de 2,5 % des cas de diabète traité pharmacologiquement. (2)



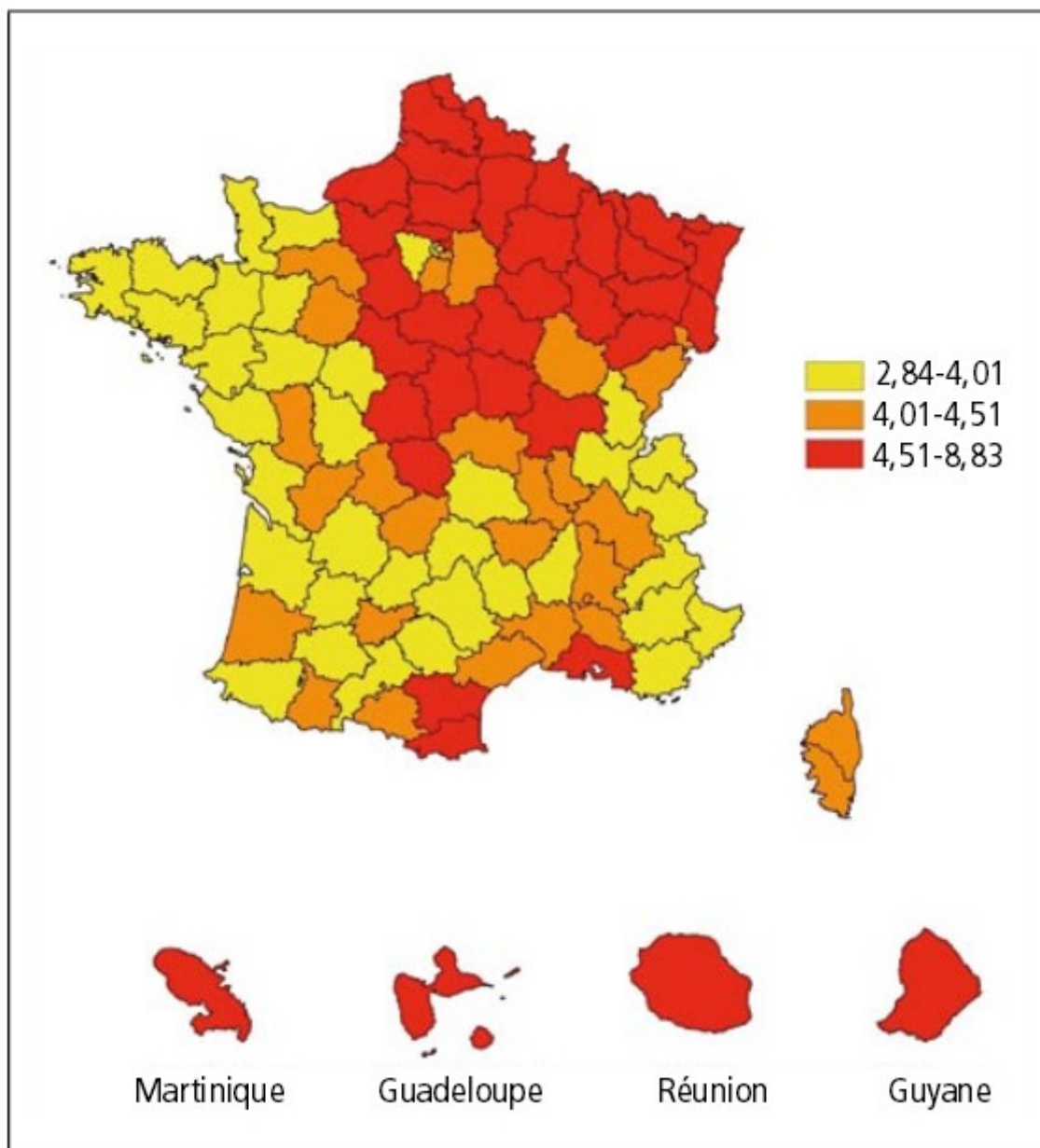
**Figure 2** : Distribution des différents types de diabète, selon l'étude Entred 2007-2010 (2)

La prévalence du diabète en 2009 augmentait fortement avec l'âge, jusqu'à un maximum de 19,7 % des hommes âgés de 75 à 79 ans et de 14,2 % des femmes de même âge. L'âge moyen des personnes diabétiques traitées pharmacologiquement était de 65,1 ans. (2)



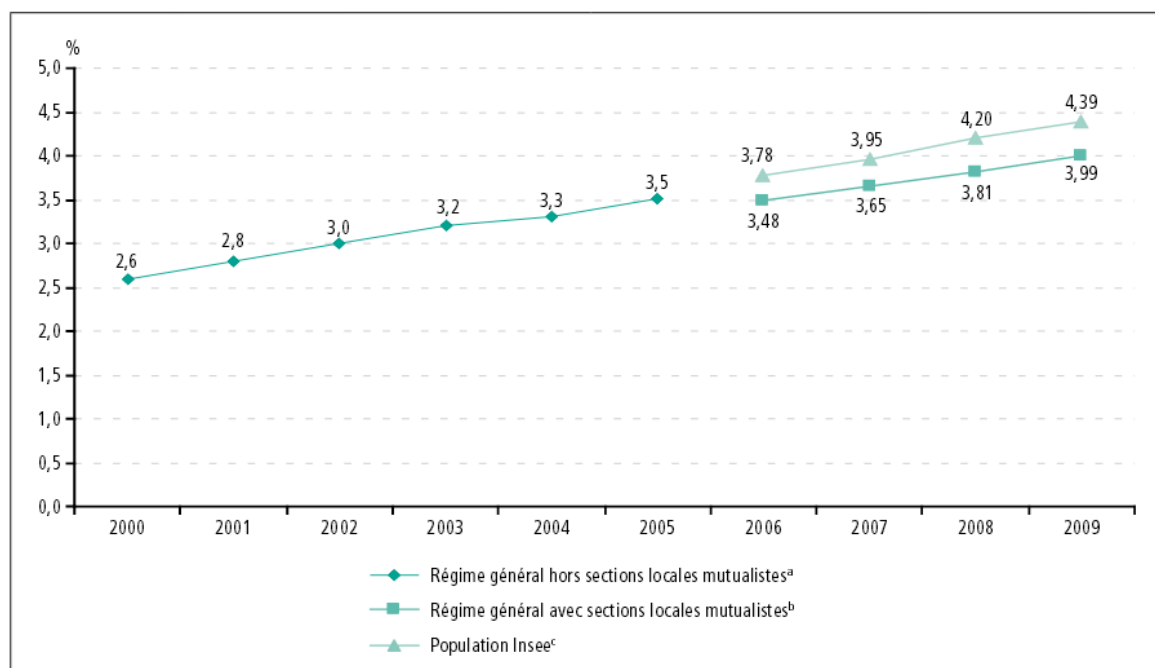
**Figure 3 : Prévalence du diabète traité, selon l'âge et le sexe, en 2009 (Régime général de l'assurance maladie, France) (2)**

En 2009, en France il a été retrouvé des variations géographiques importantes de la prévalence du diabète comme on peut constater sur la carte présentée juste après. (2)



**Figure 4** : Taux standardisés de prévalence du diabète traité, par département, en 2009 (régime général de l'assurance maladie, France) (2)

En ce qui concerne l'évolution de la prévalence du diabète en France, celle-ci augmente et a été estimée en moyenne à +6 % par an entre 2000 et 2009. (2)



<sup>a</sup> Prévalence observée dans la population du Régime général hors sections locales mutualistes; source Epas; définition du diabète : au moins trois remboursements d'antidiabétiques au cours de l'année.

<sup>b</sup> Prévalence observée dans la population du Régime général sections locales mutualistes comprises; source: Sniiram; même définition du diabète.

<sup>c</sup> Prévalence extrapolée à la population France entière; source Sniiram; même définition du diabète.

**Figure 5 : Evolution de la prévalence du diabète traité entre 2000 et 2009 (Régime général de l'assurance maladie, France) (2)**

### III. Complications du diabète

Le diabète quelque soit le type et l'origine, engendre des complications organiques sur le corps humain du fait du déséquilibre glycémique chronique.

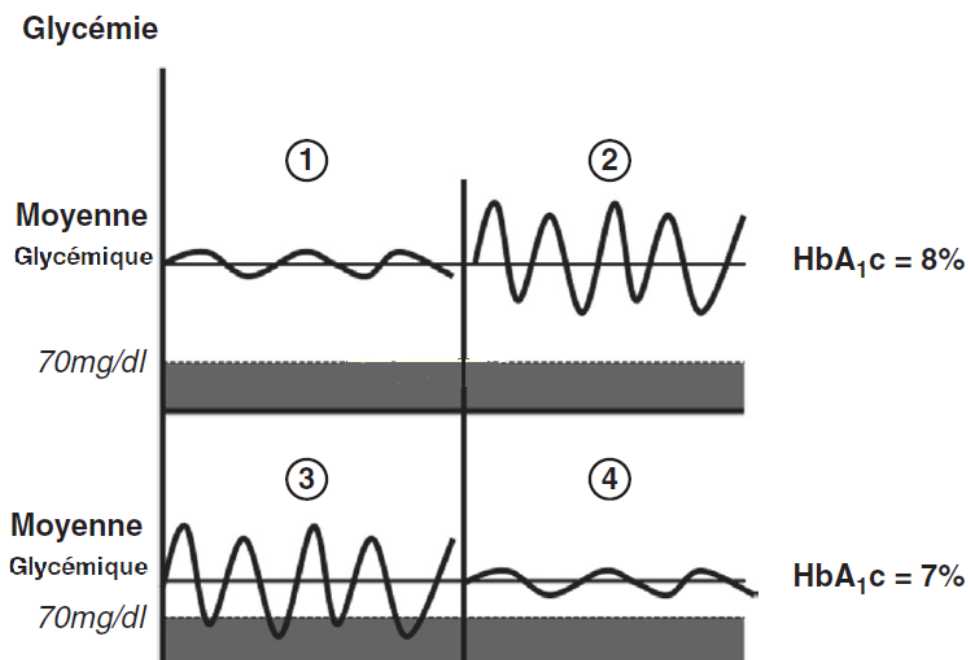
Trois désordres glycémiques peuvent être incriminés dans la physiopathologie des complications diabétiques. (1)

-l'hyperglycémie chronique soutenue

-la variabilité glycémique qui correspond aux fluctuations intra-individuelles sur une même journée ou d'un jour à l'autre entre pics et nadirs glycémiques.

-les hypoglycémies correspondant aux nadirs glycémiques pendant les périodes de jeûne ou interprandiales.

Cliniquement, les rôles de ces trois composantes peuvent être schématisés par les quatre situations cliniques exposées dans le schéma suivant (1) :



**Figure 6** : Représentation de quatre situations cliniques en fonction de l'HbA<sub>1c</sub> et de la variabilité glycémique. Cas n°4 : variabilité glycémique la plus faible avec HbA<sub>1c</sub> basse représentant la meilleure situation. (1)

Les complications chroniques du diabète de type 1 et de type 2 comprennent deux composantes :

-la macroangiopathie

-la microangiopathie

La macroangiopathie correspond aux lésions des vaisseaux de gros calibres. Le diabète est un véritable facteur de risque cardiovasculaire : en effet le risque est multiplié par 2 à 3.

Les complications peuvent être de l'ordre :

-de coronaropathie et d'infarctus du myocarde

-d'accident vasculaire ischémique

-d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

-d'artériopathie des troncs supra-aortiques (ATSA)

Pour ce qui concerne la microangiopathie, on distingue trois sites principaux d'atteintes :

-la rétine : rétinopathie

-le glomérule rénal : néphropathie

-les nerfs périphériques : neuropathie

La microangiopathie correspond à l'atteinte des artérioles et des capillaires avec pour lésion fondamentale l'épaississement de la membrane basale. (3)

Dans la rétinopathie, la disparition des péricytes rétiens semble jouer un rôle majeur avec pour conséquences une altération de la vasomotricité et une prolifération endothéliale, à l'origine d'une augmentation de la perméabilité capillaire et de la formation des microanévrismes. Ultérieurement, l'occlusion capillaire avec ischémie rétinienne serait à l'origine du développement des néovaisseaux. (3)

---

Dans la néphropathie, l'expansion mésangiale avec l'altération des capillaires sont les responsables de la perte de la filtration glomérulaire, de l'altération de la perméabilité capillaire et de la sclérose vasculaire. (3)

La neuropathie proviendrait de l'ischémie par atteinte des vasa nervorum. (3)

Les mécanismes physiopathologiques évoqués pour expliquer la toxicité cellulaire du glucose seraient les suivants : la voie des polyols, impliquée essentiellement dans la neuropathie, et la voie de la glycation des protéines plus impliquée dans la rétinopathie et la néphropathie. D'autres phénomènes ont été identifiés. On peut citer la production de facteurs de croissance, le stress oxydatif et le déficit en peptide C. Il y aurait une interaction entre ces différents phénomènes qui serait à l'origine de la dysfonction endothéliale. (3)

À ces mécanismes biochimiques, il faut ajouter l'existence d'autres facteurs notamment génétiques qui pourraient expliquer que certains patients soient protégés de ces complications malgré un mauvais contrôle glycémique. (3)

Chaque complication est détaillée dans les paragraphes suivants.

### **A. La coronaropathie**

Il s'agit d'une atteinte des artères coronaires secondaire à l'hyperglycémie chronique. L'atteinte révélée cliniquement est alors cardiaque avec l'ischémie du muscle cardiaque et l'infarctus du myocarde. Celle-ci peut-être mise en évidence par un ECG de repos, par la réalisation d'une scintigraphie myocardique couplée à une épreuve d'effort, voire à une coronarographie d'emblée si les signes cliniques ou l'ECG sont évocateurs.(4)

### **B. L'artériopathie oblitérante des membres inférieurs**

Il s'agit ici d'une obstruction partielle ou totale d'une ou plusieurs artères destinées aux membres inférieurs.

---

Il existe une classification en quatre stades cliniques. Celle-ci est divisée en l'absence de symptôme clinique (stade I), en l'existence d'une claudication intermittente (stade II), en la présence de douleurs de décubitus (stade III) et en la constatation de troubles trophiques (stade IV).

L'échodoppler des artères des membres inférieurs est l'examen qui permet d'objectiver cette atteinte car il permet d'obtenir des renseignements sur la morphologie des lésions (sténose, oblitération, médiacalcoses...), leur topographie, leur retentissement hémodynamique (étude des vitesses circulatoires)(4)

### **C. La néphropathie diabétique**

La néphropathie diabétique est définie, soit par la présence d'une protéinurie persistante, la macroalbuminurie qui se caractérise par une excrétion urinaire d'albumine supérieure à 300 mg par 24 heures, soit par l'association d'une protéinurie chronique et d'une altération de la fonction rénale reflétée par une diminution du débit de filtration glomérulaire estimé par une mesure de la clairance de la créatinine ou calculé par une formule simplifiée MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) et une augmentation de la créatininémie.(1)

Les lésions rénales diabétiques s'installent au cours du temps et deviennent détectables qu'au bout de 5 à 10 ans d'évolution. (1)

La néphropathie diabétique a un schéma évolutif en plusieurs phases qui peut durer 10 à 20 ans :

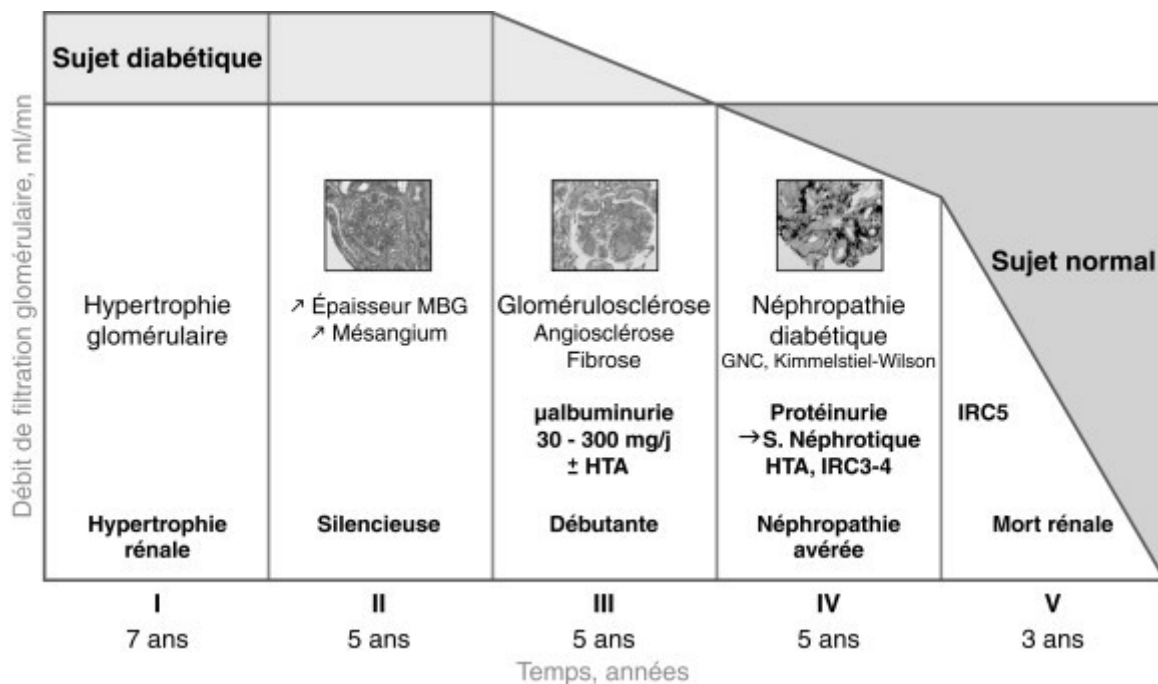
- une phase sans signe clinique apparent mais présentant une hyperfiltration glomérulaire puis une microalbuminurie.
- une phase d'apparition de protéinurie avec hypertension artérielle, rétention sodée et altération modérée de la fonction rénale.
- enfin, une phase d'insuffisance rénale chronique à évolution rapide.(1)

Durant la phase précoce du diabète sucré, il n'y a pas de lésion histologique rénale, seul le débit de filtration glomérulaire apparaît anormalement élevé.



Par la suite, les lésions observées peuvent révéler une augmentation de la taille des glomérules, un épaississement des membranes de filtration, une expansion du tissu mésangial et interstitiel rénal, l'accumulation de matériel hyalin sous forme nodulaire et enfin des lésions variables d'artériolosclérose. (1)

Les différentes étapes de progression de la néphropathie diabétique définie par Mogensen pour la néphropathie diabétique de type 1 sont schématisées de façon suivante. (1)



**Figure 7 : Histoire naturelle de la néphropathie diabétique de type 1 selon Mogensen. (1)**

Dans le diabète sucré de type 2, l'évolution de la néphropathie est similaire à celle du type 1 dans la séquence des événements avec une place plus importante des lésions vasculaires et de l'hypertension artérielle. Il existe bien souvent des lésions vasculaires plus sévères. (1)

Plus précisément, les signes et symptômes de la néphropathie diabétique sont décrits comme ci-dessous.

Dans la phase très précoce, la microalbuminurie est le premier signe d'atteinte rénale diabétique. (1)

	Albuminurie normale	Microalbuminurie	Macroalbuminurie Protéinurie
Urines des 24 heures (mg/24 h)	< 30	30–300	> 300
Échantillon urinaire matinal + excrétion urinaire albumine (mg/g créatinine)	< 30	30–300	> 300

**Figure 8** : Tableau reprenant la définition de l'albuminurie : valeurs selon le mode de recueil d'urines. (1)

Au stade de néphropathie diabétique, la symptomatologie comporte à des degrés divers(1) :

- des œdèmes des membres inférieurs
- une hypertension artérielle
- des signes cliniques non spécifiques de type fatigue ou fatigabilité à l'effort, perte d'appétit, rares nausées ou vomissements surtout matinaux, pâleur, crampes nocturnes des membres inférieurs, prurit ou démangeaisons
- une nycturie, une polydipsie nocturne
- une macroalbuminurie
- une altération débutante de la fonction rénale avec une augmentation de la créatininémie et une baisse modérée du débit de filtration glomérulaire.

Au stade d'insuffisance rénale chronique sévère, la symptomatologie précédemment décrite est nettement majorée. L'insuffisance rénale se majore et évolue vers le syndrome urémique. (1)

---

## D. La rétinopathie

Les principaux facteurs de risque de rétinopathie diabétique sont l'ancienneté du diabète, le mauvais équilibre glycémique et l'hypertension artérielle.(5)

La rétinopathie diabétique est une conséquence de l'hyperglycémie chronique.

Cliniquement, tout d'abord les premières lésions décelables sont la dilatation et l'occlusion des capillaires rétiniens qui donne lieu à deux phénomènes concomitants : l'hyper-perméabilité capillaire menant à l'oedème rétinien, et l'occlusion capillaire menant à l'ischémie rétinienne.

Les phénomènes oedémateux prédominent dans la région centrale de la rétine, la macula, qui aboutit à la constitution d'un oedème maculaire. Par contre les phénomènes occlusifs affectent surtout la rétine périphérique. (5)

L'ischémie rétinienne engendre une prolifération réactionnelle de néovaisseaux par production de facteurs de croissance : c'est la rétinopathie diabétique proliférante. (5)

Des complications peuvent alors survenir :

- hémorragie intra-vitréenne par saignement des néovaisseaux
- détachement de la rétine

L'examen du fond d'œil après dilatation pupillaire est l'examen clef pour son diagnostic, complété par des photographies du fond d'œil. Il permet d'identifier un stade. (5)

Par ordre de sévérité on distingue (5) :

- le stade de rétinopathie diabétique non proliférante minime
- le stade de rétinopathie non proliférante modérée,
- le stade de rétinopathie non proliférante sévère (ou préproliférante) caractérisée par une ischémie rétinienne étendue,
- le stade de rétinopathie diabétique proliférante caractérisée par la prolifération de néovaisseaux à la surface de la rétine et/ou sur la papille.

L'œdème maculaire peut être présent à tous les stades. (5)

## **E. La neuropathie**

La neuropathie périphérique se caractérise par des troubles sensitifs ou troubles moteurs, l'altération des réflexes ostéotendineux et l'atteinte des nerfs crâniens. Les symptômes sont essentiellement périphériques et prédominent aux membres inférieurs.

On retrouve des paresthésies, des douleurs qui peuvent être diffuses, des troubles de la sensibilité profonde et superficielle thermo-algique et tactile.(6)

Les systèmes sympathique et parasympathique peuvent être touchés, il s'agit alors d'une neuropathie autonome. Elle concerne le système cardiovasculaire, le tractus digestif, le système urogénital, le système sudoral et la motricité pupillaire. (6)

L'expression clinique est variable :

- Neuropathie cardiovasculaire : hypotension artérielle orthostatique, trouble de conduction par exemple.
- Neuropathie digestive : comprend essentiellement la gastroparésie, avec ralentissement du péristaltisme, la dilatation gastrique et la stase du bol alimentaire.
- Neuropathie vésicale : vessie hypoactive ou hyperactive, avec perte de la sensation de plénitude vésicale, diminution de la perception du besoin d'uriner et rétention urinaire, miction par rengorgement. La stase vésicale favorise l'apparition d'infections urinaires itératives.
- Neuropathie génitale : chez la femme : baisse des sécrétions vaginales, anorgasmie ; chez l'homme : éjaculation rétrograde, dysfonction érectile.
- Atteintes du système sudoral : anhidrose, hyperhidrose.(6)

L'ensemble des complications exposées précédemment sont en grande partie expliquées par un phénomène biochimique particulier défini sous le nom de glycation des protéines. Celui-ci est présenté en détail dans le paragraphe suivant.

---

## IV. La glycation des protéines.

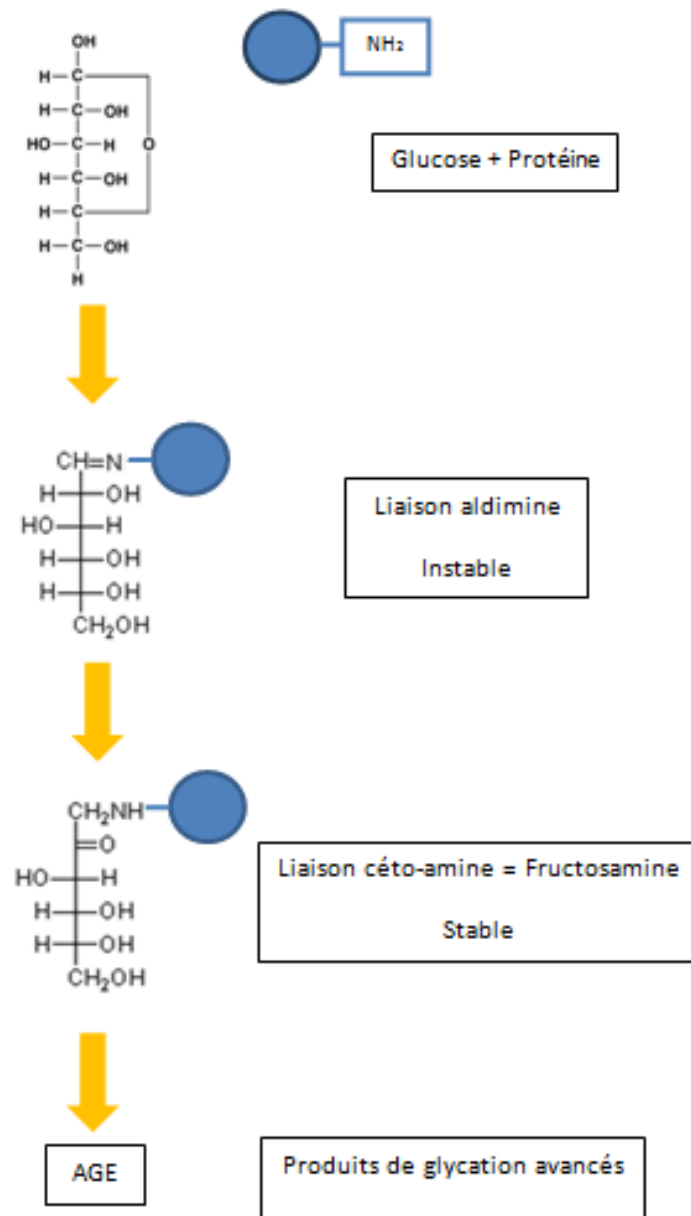
La glycation non enzymatique des protéines, réaction initialement décrite par L.C. Maillard en 1912, correspond à la fixation non enzymatique d'oses simples sur des groupements aminés libres des protéines, et s'oppose à la glycosylation qui est un mécanisme enzymatique de la biosynthèse protéique. (7)

Ce processus comporte plusieurs étapes.

Tout d'abord, la condensation d'une fonction aldéhyde ou d'un groupement cétonique d'un sucre avec un groupement aminé d'une protéine conduit à la formation d'une base de Schiff (aldimine) labile. (7) Cette réaction est rapide et réversible.

Ensuite, la base de Schiff subit un réarrangement dit d'Amadori pour former une liaison cétoamine stable (encore appelée fructosamine). (7)

A plus long terme, les protéines glyquées subissent des remaniements (oxydations, clivages protéolytiques, pontages), qui conduisent à la formation de produits complexes appelés produits avancés de la glycation (AGE, de l'anglais Advanced glycation end products). (7)



**Figure 9** : Représentation schématique de la réaction de glycation non-enzymatique des protéines

L'ensemble des protéines de l'organisme subit cette réaction de glycation. Aussi bien les protéines circulantes que tissulaires. Ainsi, dans le plasma, toutes les protéines peuvent être modifiées par les réactions de glycation et devenir ainsi des protéines glyquées. On les nomme les fructosamines, en raison de leur liaison cétoamine caractéristique. (7)

La glycation dépend de différents facteurs, notamment de la durée de vie de chaque protéine et de la concentration en oses. (7)

En raison de son abondance chez l'homme, le glucose est le principal ose simple à se lier à la fonction aminée libre des acides aminés.

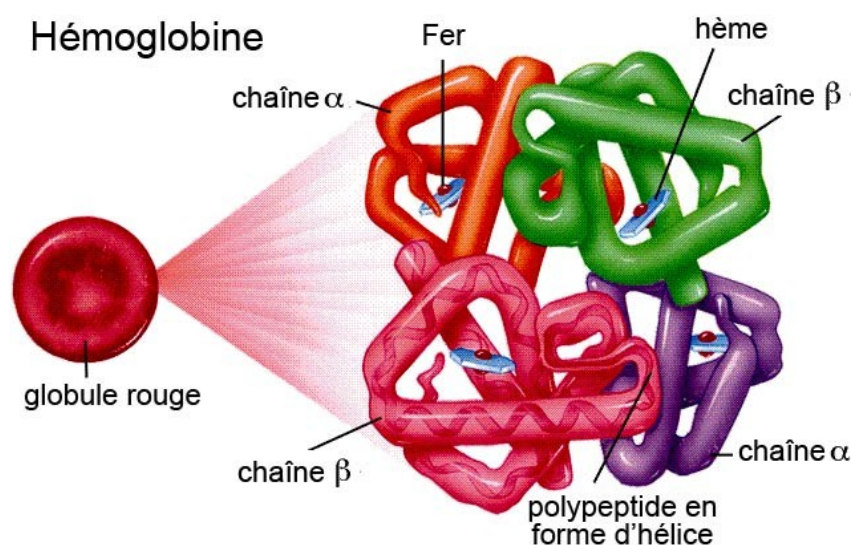
Suivant le site de glycation affecté, les caractères physico-chimiques de la protéine sont plus ou moins modifiés. (7)

## V. Structures des hémoglobines

L'hémoglobine présente dans les hématies existe sous plusieurs formes :

- les formes génétiquement déterminées (HbA, HbA2 et HbF)
- les formes résultant de modifications post-traductionnelles (Hb A1a, Hb A1b, Hb1c)

L'hémoglobine est constituée d'un noyau (hème) et de quatre chaînes polypeptidiques (globines). Toutes les hémoglobines normales contiennent toujours deux chaînes identiques de type alpha, composées de 141 acides aminés et deux chaînes, qui peuvent être de type bêta, delta ou gamma, composées de 146 acides aminés. Chez l'adulte, l'hémoglobine est constituée d'hémoglobine A (représentant 97 % de l'hémoglobine totale), d'hémoglobine A2 (2,5 % environ) et d'hémoglobine F (moins de 0,5 %).(7)



**Figure 10** : Représentation schématique de l'hémoglobine

---

**L'hémoglobine A2** de structure  $\alpha_2 \delta_2$  est formée de deux chaînes polypeptidiques  $\alpha$  et  $\delta$ . (7)

**L'hémoglobine F** de structure  $\alpha_2 \gamma_2$  est formée de deux chaînes polypeptidiques  $\alpha$  et  $\gamma$ . Elle prédomine pendant la vie fœtale et diminue pendant la première année de vie. (7)

**L'hémoglobine A** possède la structure moléculaire  $\alpha_2 \beta_2$ .

L'analyse chromatographique ou électrophorétique de l'hémoglobine A permet de mettre en évidence une hétérogénéité structurale :

- l'hémoglobine HbA0 qui est prédominante(7)

- les hémoglobines A1 ou hémoglobines rapides (elles migrent plus rapidement que HbA0 sous l'influence d'un champ électrique). Elles représentent 4 à 8 % de l'hémoglobine totale et correspondent à des formes glyquées de l'hémoglobine. (7)

Toutes ces hémoglobines contiennent les mêmes chaînes polypeptidiques  $\alpha$  et  $\beta$  et la structure  $\alpha_2 \beta_2$ . Elles ne se différencient que par la fixation de molécules greffées sur les chaînes polypeptidiques par une réaction de glycation non enzymatique. (7)

Dans le cas de l'hémoglobine, un site majeur de glycation est l'extrémité N-terminale (valine) des chaînes  $\beta$ . Lorsque l'hémoglobine est glyquée à ce niveau, ses propriétés physico-chimiques (pHi) sont suffisamment modifiées pour permettre leur séparation par électrophorèse ou chromatographie. L'hémoglobine peut également être glyquée sur d'autres sites, qui ne modifient alors pas son pHi. (7)

Le tableau suivant regroupe les différentes formes d'hémoglobine glyquée présente dans le globule rouge.



<b>HbA</b>	Tétramère $\alpha_2 \beta_2$
<b>HbA0</b>	Composant majeur de l'HbA séparé par chromatographie d'échange ionique ou électrophorèse Hémoglobine non glyquée
<b>HbA1</b>	Hémoglobine(s) rapide(s) ou fast <i>hémoglobins</i> en chromatographie d'échange d'ions (ou électrophorèse) comprend HbA1a1 + HbA1a2 + HbA1b + HbA1c
<b>HbA1a1</b>	Hb glyquée formée par fixation de fructose-1,6-diphosphate sur l'extrémité N-terminale des chaînes $\beta$ de l'HbA
<b>HbA1a2</b>	Hb glyquée formée par fixation glucose-6-phosphate sur l'extrémité N-terminale des chaînes $\beta$ de l'HbA
<b>HbA1b</b>	Hb glyquée formée par fixation pyruvate sur l'extrémité N-terminale des chaînes $\beta$ de l'HbA
<b>HbA1c</b>	Hb glyquée formée par fixation de glucose sur l'extrémité N-terminale des chaînes $\beta$ de l'HbA Fonction cétoamine stable

**Figure 11** : Tableau résumant les différentes formes d'hémoglobines glyquées.(7)

Les variants de l'hémoglobine (tel que HbS, HbC) subissent de la même façon le processus de glycation. (7)

La formation de l'hémoglobine glyquée est irréversible. Elle résulte d'un long processus au cours de la vie du globule rouge. La quantité d'hémoglobine glyquée dans le sang dépend de la durée de vie des hématies (120 jours en moyenne) et de la glycémie. (7)

---

L'HbA1c représente la forme majoritaire de l'hémoglobine glyquée et son dosage constitue un examen clé de la prise en charge du patient diabétique.

La glycation est un processus physiologique dont l'intensité augmente avec la glycémie. Le taux d'HbA1c est un reflet cumulatif et rétrospectif de la qualité de l'équilibre glycémique sur une période de 12 semaines en moyenne précédant le dosage. Ce marqueur a un intérêt particulier pour le suivi glycémique des patients diabétiques au long terme. En effet une relation étroite existe entre sa valeur et le risque de complications microvasculaires et macrovasculaires.

Pour l'interprétation de l'HbA1c, les valeurs usuelles sont de 4 à 6 %. En pratique clinique quotidienne, on ne tient pas compte des variations en fonction de l'âge et du sexe, même si une différence statistique existe. Selon les recommandations actuelles, son dosage se fait 2 fois par an si l'objectif thérapeutique est atteint sinon chaque trimestre au maximum. (8)

Il faut quand même prendre garde aux phénomènes pouvant modifier la durée de vie des hématies (normalement de 120 jours). L'hémolyse, la splénectomie, la transfusion, ou encore un traitement améliorant le processus d'érythropoïèse sont des exemples où le dosage de l'HbA1c obtenu peut être faussé.(8)

## **VI. Technique de dosage de l'hémoglobine glyquée HbA1c.**

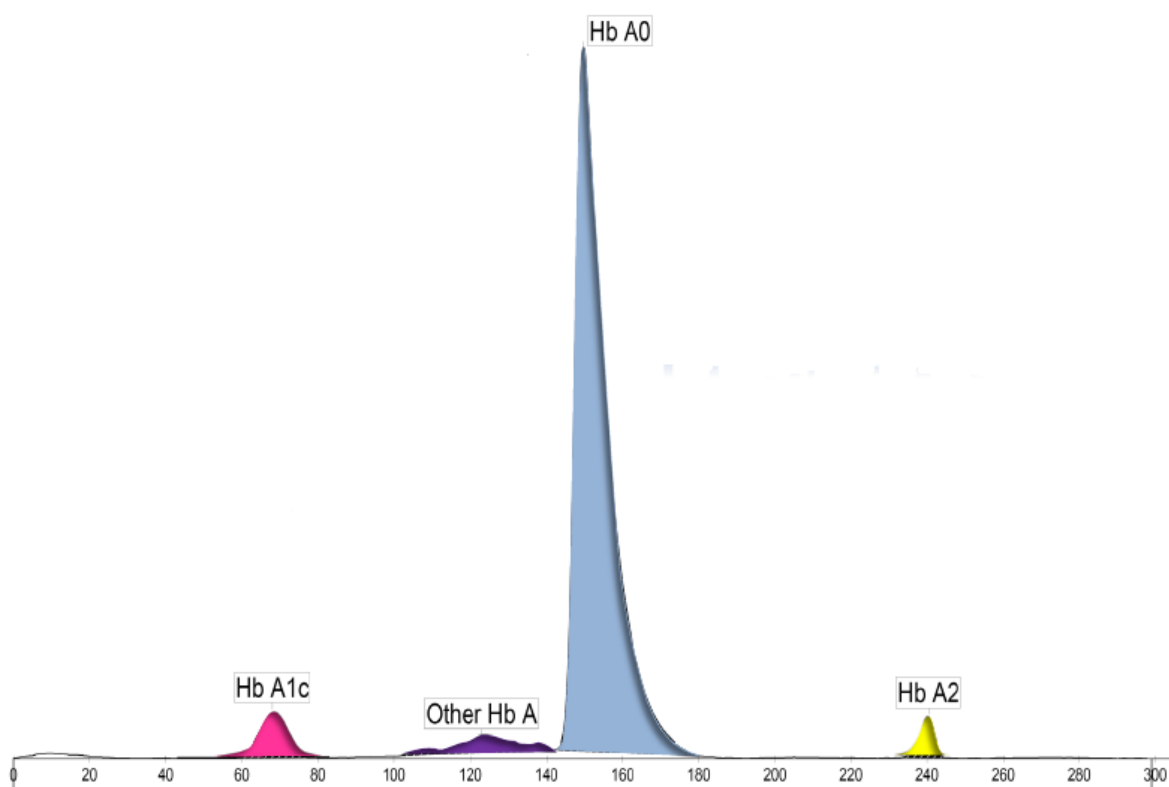
### **A. Présentation du dispositif utilisé au laboratoire.**

Le Capillarys® est un analyseur dont le principe est l'électrophorèse capillaire de zone en veine liquide. Avec cette technique, les molécules chargées sont séparées par migration électrophorétique dans une solution alcaline à pH spécifique aux alentours de 9,4. Le CAPILLARYS 2 FLEX-PIERCING comprends 8 capillaires en silice (diamètre : 25 µm, longueur: 18 cm) fonctionnant en parallèles effectuant ainsi 8 analyses de quantification de l'hémoglobine glyquée depuis un échantillon de sang total. (9)

L'analyse s'effectue avec un échantillon de sang dilué avec une solution hémolysante. Celui-ci est ainsi injecté par aspiration au niveau de l'extrémité anodique du capillaire. La migration des protéines se fait grâce à la mise en place d'un haut voltage entre les deux extrémités du capillaire. Ainsi les différentes fractions de l'hémoglobine contenues dans l'échantillon de sang hémolysé sont détectées à l'extrémité cathodique du capillaire à l'aide d'un système optique. Celui-ci enregistre l'absorbance spécifique des différentes hémoglobines se situant à la longueur d'onde de 415 nm. (9)

Avant chaque cycle d'analyse, les capillaires sont lavés avec une solution de lavage puis une solution de tampon. Au final on obtient une quantification relative de l'hémoglobine A1c de l'échantillon.

L'ordre de détection des différentes hémoglobines est de la cathode à l'anode : A2/C, E, S/D, F, A0 et A1c. (9)



**Figure 12** : Représentation du tracé normal d'une migration électrophorétique de l'hémoglobine sur le Capillarys 2 Flex Piercing

---

## **B. Définition et description du procédé de l'électrophorèse capillaire.**

L'électrophorèse est une méthode de séparation de particules chargées électriquement par migration différentielle sous l'action d'un champ électrique. (10)

Dans les années 1950, Hjerten ont débuté les premières analyses électrophorétiques capillaires. Ensuite en 1981, Jorgenson et Lukacs utilisent des capillaires de verre ouverts de diamètre interne de 75  $\mu$ m, ce qui correspond à la première description d'électrophorèse capillaire de zone.(11)

L'électrophorèse capillaire représente une famille de techniques qui utilisent des capillaires étroits (diamètre interne de 10 à 200  $\mu$ m) pour réaliser avec une très grande efficacité la séparation électrophorétique de molécules de tailles très variables.(11)

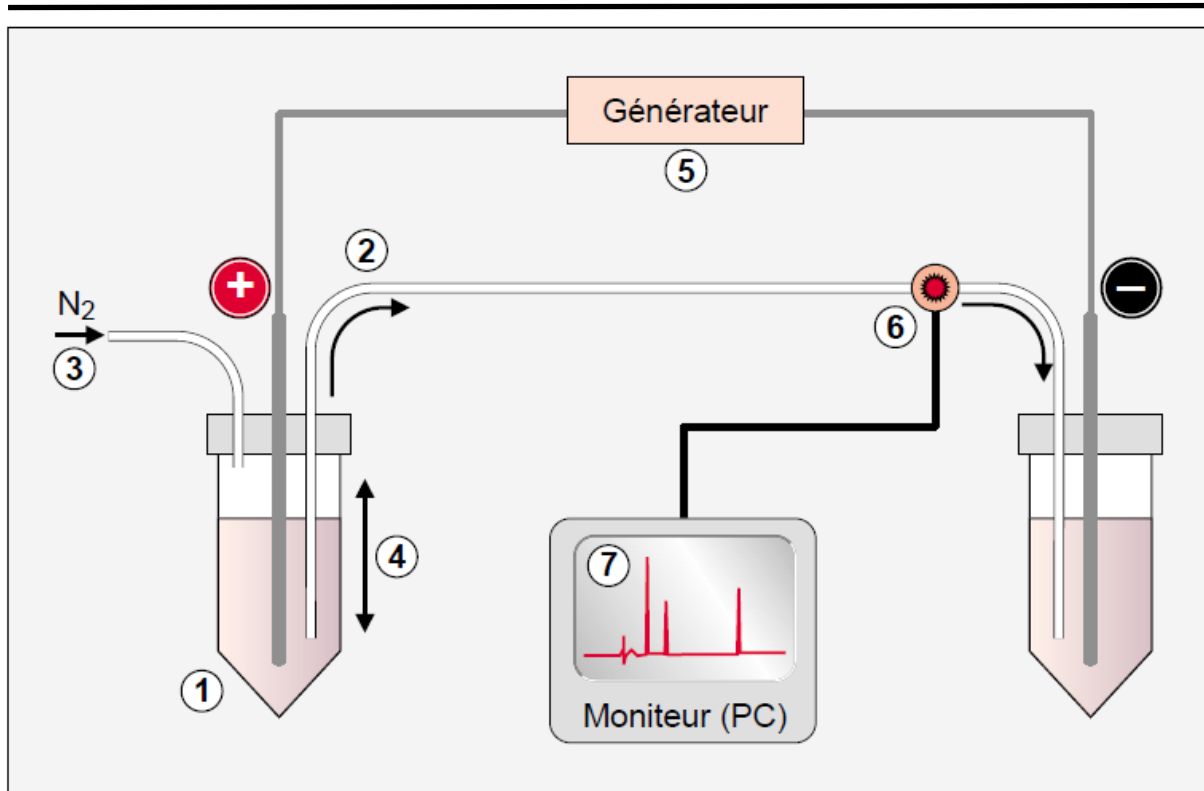
En règle générale, le capillaire d'électrophorèse est en silice fondue et est recouvert d'une gaine de polymère qui lui assure la flexibilité et la résistance.

Son application concerne de très vastes domaines : elle peut permettre d'analyser des macromolécules complexes telles que les protéines et les acides nucléiques ou des solutés de petite taille comme les médicaments organiques, les anions et cations inorganiques.

Des voltages très importants (plusieurs dizaines de kV) sont utilisés pour séparer les molécules sur la base de leur différence de rapport charge/taille.(11)

Les instruments utilisés pour cette technique sont les suivants : un générateur de haut voltage, deux réservoirs de tampon et un capillaire que traverse un système optique de détection relié à un module d'acquisition des données. (10)

L'ensemble de l'instrument est contrôlé par un ordinateur.



**Figure 13 : Schéma d'un appareil d'électrophorèse capillaire de zone libre**

*Quelques nanolitres d'échantillon (1) sont injectés dans le capillaire (2) par une surpression d'azote (3). Le tube échantillon est alors substitué par un tube contenant le tampon d'électrophorèse (4). Le générateur (5) est immédiatement mis en marche afin d'imposer un champ électrique de l'ordre de 500 volts/cm entre les deux extrémités du capillaire. Un détecteur (6) enregistre le passage des molécules séparées au cours de l'électrophorèse et transmet cette information à un ordinateur (7) au niveau duquel est construit un graphe (électrophérogramme) représentant la variation de densité optique ou de fluorescence en fonction du temps.*

Dans l'électrophorèse, les principaux facteurs dont dépend la séparation des molécules sont l'effet Joule, le courant d'électro-endosmose et la dispersion des zones. (11)

Dans l'électrophorèse de zone libre, technique ici utilisée par le Capillaris®, la séparation est réalisée dans un capillaire étroit rempli d'électrolytes et qui ne comporte ni solide, ni gel ; la séparation est la résultante de la migration électrophorétique (mouvement des molécules chargées vers l'électrode de polarité inverse) et du courant d'électroendosmose (mouvement d'électrolyte lié à la charge interne du capillaire et du potentiel appliqué). (11)

---

Les analytes séparés par le processus sont détectés et quantifiés par une mesure de l'absorbance de l'UV à travers le capillaire. (11)

Suivant les substances qu'il faut détecter on utilise différents moyens tel que : la fluorimétrie laser, la spectrométrie à barrettes de diode ou la spectrométrie de masse... (11)

L'analyse des résultats à l'aide de logiciels spécialisés, permet une quantification automatique des analytes ainsi que la mesure des temps de migration. (11)

L'électrophorèse capillaire s'est beaucoup diversifiée et il existe toute une famille de techniques telles que l'électrophorèse capillaire de zone, l'isotachophorèse capillaire, la focalisation isoélectrique capillaire, la chromatographie capillaire électrocinétique micellaire, l'électrophorèse capillaire en gel, l'électrochromatographie capillaire. (11)

Plus précisément la technique utilisée dans notre étude est l'électrophorèse capillaire de zone.

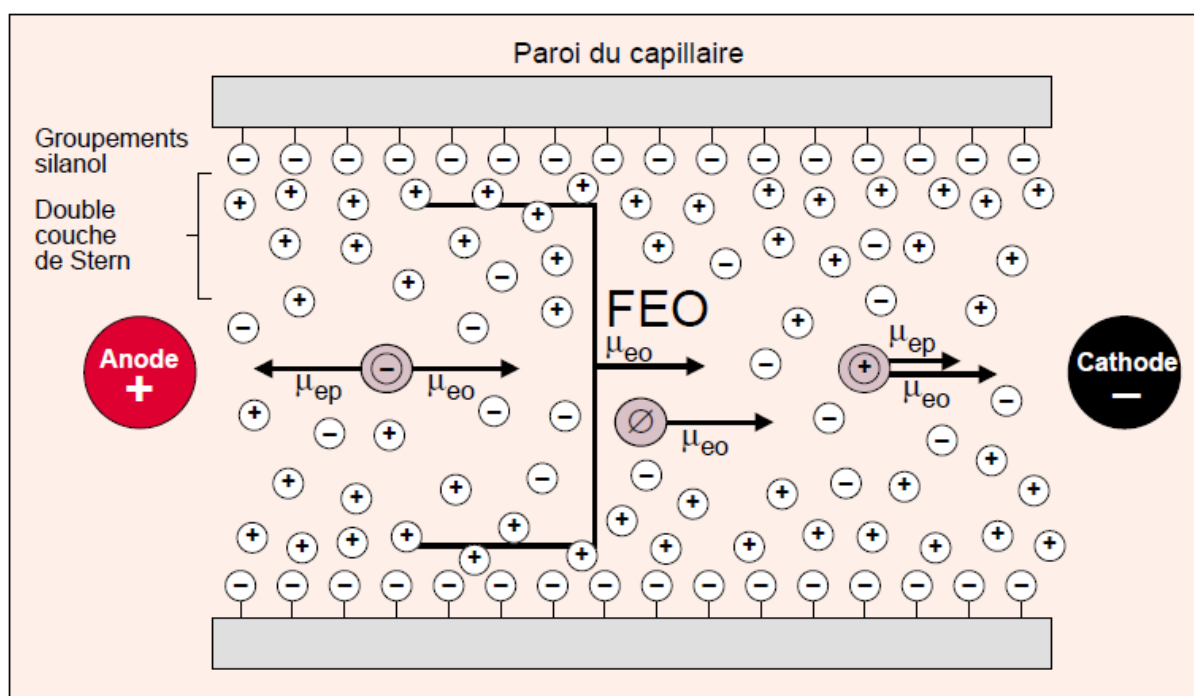
Ses points forts sont une solution tampon homogène et un champ électrique constant sur toute la longueur du capillaire. (11)

La séparation des molécules est basée sur leur différence de taille et de charge à un pH donné. (11)

Les molécules chargées positivement sont attirés vers la cathode (pôle négatif du capillaire) et leur vitesse de migration est augmentée par le courant d'électroendosmose. Au contraire, les molécules chargées négativement, bien qu'attirés électrophorétiquement vers l'anode (pôle positif du capillaire), sont également entraînés vers la cathode par le courant d'électroendosmose. Dans ces conditions, les cations, qui possèdent le rapport charge/masse le plus élevé, migrent les premiers, suivis par les cations avec un rapport plus faible, les composants neutres, et enfin les anions. (11)

Le flux électro-osmotique de mobilité étant en général supérieur en valeur absolue au flux électrophorétique propre, toutes les molécules finiront par rejoindre l'extrémité cathodique du capillaire et seront détectées. Dans ces conditions les molécules les moins chargées négativement par rapport à leur masse seront éluées en premier tandis que les molécules présentant une forte charge négative verront leur élution retardée. (10)

Le schéma suivant illustre ce phénomène :



Dans un capillaire de silice fondue non traité et en présence d'un tampon de  $pH > 1,5$  les groupements silanol de la paroi du capillaire ont une charge négative qui attire les cations du tampon créant une double couche électrique, dite double couche de Stern. Sous l'effet du champ électrique, les cations excédentaires de la double couche se mettent en mouvement en direction de la cathode et, en entraînant l'ensemble des molécules du solvant, donnent naissance à un flux électro-osmotique (FEO) caractérisé par une mobilité électrophorétique  $\mu_{eo}$ . D'autre part, les molécules chargées présentes dans l'échantillon ont une mobilité électrophorétique propre  $\mu_{ep}$  déterminée par leur rapport charge/taille. Une molécule chargée positivement aura une mobilité apparente égale à la somme de  $\mu_{ep}$  et  $\mu_{eo}$  et se déplacera plus vite que le FEO. Au contraire, pour une molécule chargée négativement  $\mu_{ep}$  tendra à s'opposer  $\mu_{eo}$ . La vitesse de déplacement de cette molécule sera donc inférieure à celle du FEO. En ce qui concerne les molécules neutres, elles ont une valeur de  $\mu_{ep}$  nulle et se déplaceront toutes à la vitesse du FEO sans être séparées.

**Figure 14** : Principe de séparation des molécules en électrophorèse de zone libre (CZE) avec explications. (11)

---

## VII. Méthode de dosage de la fructosamine

Le dosage de la fructosamine repose sur la capacité du composé sérique d'Amadori à réduire directement le bleu de nitrotétrazolium (NBT) en radical tétrazinyloyle (NBT<sup>•+</sup>) qui se désassocie pour produire un colorant formazan hautement coloré dans un environnement alcalin. (12)

La vitesse de réaction est suivie par l'augmentation de l'absorbance du colorant à une longueur d'onde de 530 nm. Alors que le NBT est réduit, le produit de dégradation d'oxydation du composé d'Amadori est la d-glucosone.(12)

## VIII. Définition du trou de glycation

L'hémoglobine glyquée HbA1c résulte de la glycation non enzymatique intraérythrocytaire.

Le taux d'HbA1c mesuré est le reflet de la glycémie moyenne au cours duquel les érythrocytes sont exposés tout au long de leur vie.

Le dosage de la fructosamine reflète quand à lui la glycation non enzymatique des protéines extracellulaires, situées dans le même compartiment que le glucose sanguin c'est-à-dire dans le plasma.

Il existe chez certains patients une discordance entre l'HbA1c et les moyennes glycémiques par contrôle glycémique quotidien. De plus cette discordance était retrouvée également entre l'Hba1c et la fructosamine

Certaines études ont étudié ce phénomène plus précisément en dosant dans un échantillon de patients diabétiques au même moment ces deux paramètres, la fructosamine et l'hémoglobine glyquée.



---

Une hémoglobine glyquée « calculée » ou encore appelée « prédite » a été définie. Il s'agissait de la relation établie entre la fructosamine dosée et l'hémoglobine glyquée dosée.

De même, un écart de glycation ou trou de glycation encore appelé « glycation gap » (GG) a été établi comme étant un calcul de différence entre l'hémoglobine glyquée HbA1c mesuré et l'hémoglobine glyquée HbA1c prédite par l'intermédiaire du dosage de la fructosamine plasmatique.

L'HbA1c prédite à partir de la fructosamine était calculée par rapport à une équation de régression de l'HbA1c par rapport à la fructosamine de la population de l'étude. C'est-à-dire qu'à une valeur de fructosamine correspond une valeur d'hémoglobine glyquée calculée.

Par conséquent, un GG est négatif si l'HbA1c mesurée est plus basse que l'HbA1c calculée par rapport à la fructosamine dosée. A l'inverse, un GG est positif si l'HbA1c mesurée est plus haute que l'HbA1c calculée. Enfin le GG est considéré comme nul lorsque l'HbA1c calculé et l'HbA1c dosé sont en concordance.(13,14)

Des hypothèses selon lesquelles l'ensemble des complications diabétiques en relation avec le déséquilibre glycémiques pouvait avoir une évolution plus ou moins marquée en fonction du trou de glycation sont apparues. Notamment en ce qui concerne la macroangiopathie et la néphropathie.

Certaines études ont donc étudié la relation et l'impact qu'avait ce trou de glycation sur la macroangiopathie, le risque cardiovasculaire, la rétinopathie et la néphropathie.(13,15–17)

---

## OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les paramètres biologiques dont le clinicien a à disposition pour surveiller, contrôler et prédire des complications chroniques du diabète sont limités à la surveillance de l'hémoglobine glyquée et à l'équilibre glycémique quotidien. Il existe donc peu de paramètres biologiques pour évaluer l'équilibre du diabète et l'efficacité du traitement ainsi que du pronostic par rapports aux complications.

L'hémoglobine glyquée HbA1c est le principal indicateur du bon équilibre du diabète. Cependant il existe parfois des discordances entre l'équilibre glycémique/glycémie moyenne journalière, le taux d'HbA1c et le traitement entrepris par rapport à l'évolution clinique de la maladie.

Cette discordance peut même être importante. L'étude « High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes : a challenge for interpretation of glycemic control » de Hempe et al. a mis ce phénomène en évidence. (18)

Le but principal de l'étude était d'évaluer le concept du trou de glycation. Il s'agissait donc de vérifier la possibilité d'utiliser la fructosamine pour mieux appréhender l'équilibre du diabète en complément de l'hémoglobine glyquée. En d'autre termes de voir le potentiel d'un marqueur/ paramètre combiné qui reflète glycation plasmatique et glycation intraérythrocytaire en utilisant la théorie de l'écart de glycation ou trou de glycation qui a déjà été décrite dans plusieurs études.

L'objectif était donc d'établir une équation valide de référence du calcul du trou de glycation mise en place au laboratoire de Saint Philibert à Lomme, de la comparer aux équations formulées dans la littérature et enfin confirmer ou infirmer l'existence d'une relation entre complications et trou de glycation déjà mis en évidence dans d'autres études pour certaines d'entre elles.

---

## MATERIEL ET METHODE DE L'ETUDE

L'étude qui a été menée correspond à une étude prospective observationnelle monocentrique.

En effet elle s'est déroulée au sein du Groupe hospitalier de l'institut catholique de Lille à Saint Philibert (GHICL), dans le service d'hôpital de jour d'endocrinologie en relation avec le laboratoire.

Le recrutement des patients s'est effectué sur la période du 17 novembre au 22 décembre 2016 selon les critères suivant :

-patient consultant en hôpital de jour d'endocrinologie pour un bilan de diabète quel qu'il soit.

Les prélèvements ont été réalisés par une infirmière de l'hôpital de jour d'endocrinologie. L'analyse de la fructosamine est le seul paramètre supplémentaire au bilan sanguin initial nécessaire à cette étude.

Les données cliniques recueillies ont été répertoriées dans un classeur excel.

Il s'agissait de :

- l'âge
- le sexe
- le type de diabète
- la taille, le poids et l'indice de masse corporelle
- l'ancienneté du diabète
- le traitement antidiabétique oral et une insulinothérapie éventuelle
- la présence de complications
  - hypertension artérielle (HTA)
  - artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)
  - artériopathie des troncs supra-aortiques (ATSA)
  - cardiopathie ischémique
  - neuropathie périphérique
  - rétinopathie
- enfin les éventuels particularités individuelles

---

La plupart des paramètres cliniques a été classé en oui, non/non connu, ininterprétable, non renseigné afin de simplifier l'exploitation des données par la suite.

Le recueil des échantillons a été effectué et pris en charge comme habituellement en routine au laboratoire en respectant les conditions de transport et le délai de la réalisation des analyses. Les dosages d'HbA1c ont été effectués journallement et les tubes conservés à 4°C pour réaliser une série de dosage de la fructosamine la même semaine (la conservation des échantillons n'excédant pas 4 jours). En effet son analyse a été réalisée en série encadrée par des contrôles de qualité conformes.

Les méthodes de dosage des deux principaux paramètres de notre étude sont :

Pour l'analyse de l'HbA1c : l'électrophorèse capillaire avec l'appareil Capillarys2 FlexPiercing® de chez SEBIA effectué sur sang total sur tube EDTA.

Pour la fructosamine : le Bleu de Nitrotétrazolium par réaction colorimétrique et cinétique sur l'analyseur Siemens Dimension Vista®. Les deux dosages ont été réalisés sur le même prélèvement.

Afin d'établir un modèle local d'évaluation du trou de glycation nous avons constitué de façon consécutive et aléatoirement un échantillon de 96 prélèvements appelé échantillon « test » qui a permis de déterminer une équation de l'HbA1c prédite au sein du laboratoire de Saint Philibert du GHICL.

L'équation alors obtenue était :  $HbA1c \text{ prédite} = 0,027 * \text{Fructosamine} + 1,401$

L'HbA1c était exprimée en % et la fructosamine en  $\mu\text{mol/L}$ .

Cette équation a été appliquée au second groupe de 130 prélèvements appelé échantillon « Témoin » utilisé à la fois pour vérifier la formule établie à partir de l'échantillon test et pour comparer cette formule à d'autres formules issues de la littérature.

---

Nous avons ainsi repris deux équations de calcul de l'HbA1c prédite issue de la littérature, désignées par le nom du principal auteur.

Ces deux équations sont :

Formule Cohen : de l'article (13)  $HbA1c \text{ prédite} = 0,017 * \text{Fructosamine} + 1,61$

Formule Rodriguez : de l'article (17)  $HbA1c \text{ prédite} = 0.012 * \text{Fructosamine} + 3,16$

L'écart de glycation (ou trou de glycation) de chaque patient a été calculé à partir de chaque formule correspondante. Ainsi nous avons obtenu :

-Trou Témoin =  $HbA1c \text{ dosée} - HbA1c \text{ prédite par formule Test}$

-Trou Cohen =  $HbA1c \text{ dosée} - HbA1c \text{ prédite par formule Cohen}$

-Trou Rodriguez =  $HbA1c \text{ dosée} - HbA1c \text{ prédite par formule Rodriguez}$

Les tests statistiques ont été effectués avec le logiciel Statistica en prenant en compte un risque alpha de 5%.

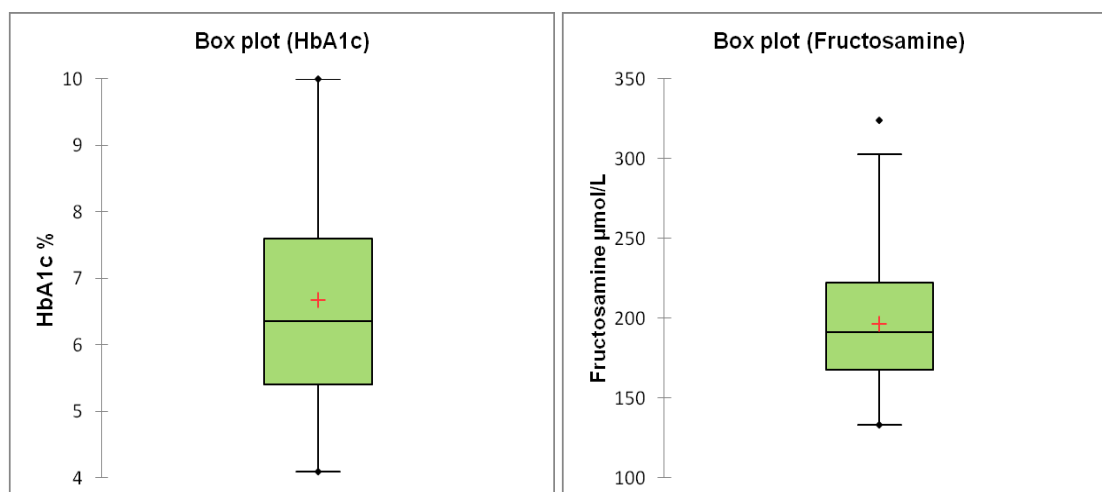
# RESULTATS

## I. Calcul de la formule « Test » du GHICL

Un groupe de 96 patients a été sélectionné aléatoirement afin d'appliquer une formule de calcul de trou de glycation appelé formule « Test » du GHICL.

Nous avons alors dosé sur le même échantillon sanguin la fructosamine et l'hémoglobine glyquée associée.

Voici les statistiques descriptives de notre premier échantillon :



**Figure 15** : Boîtes à moustaches représentant la dispersion des dosages de HbA1c et de Fructosamine de l'échantillon Test

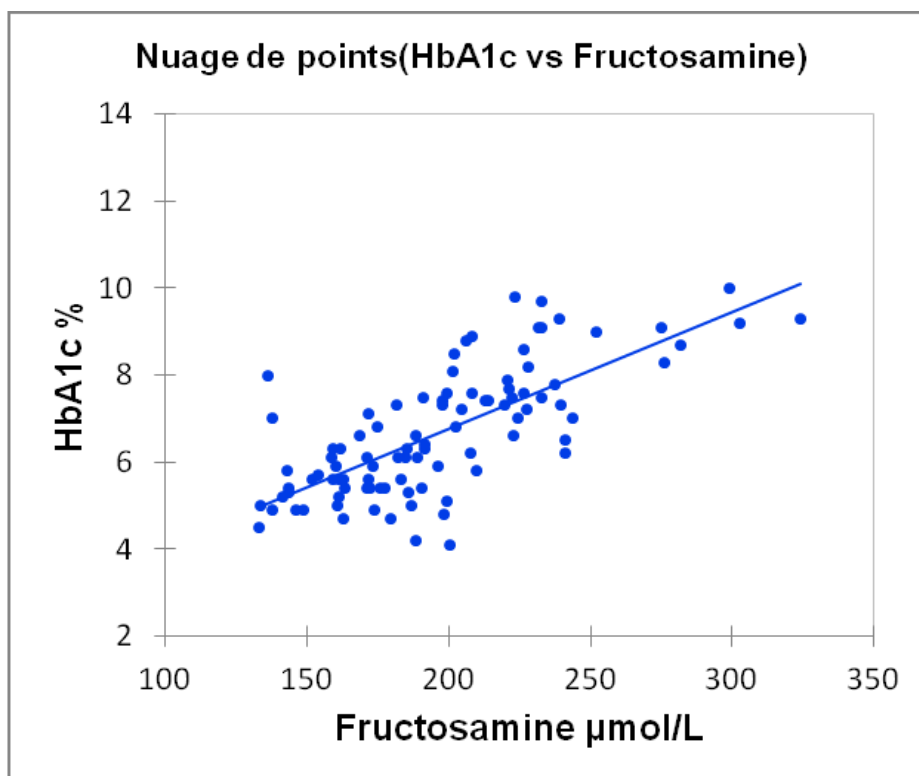
**Tableau 1** : Statistiques descriptives des dosages d'HbA1c et de Fructosamine dans l'échantillon pour le calcul de la formule « Test ».

Statistiques	Fructosamine	HbA1c
Nb. d'observations	96	96
Minimum	133,300	4,100
Maximum	323,900	10,000
1er Quartile	167,500	5,400
Médiane	191,150	6,350
3ème Quartile	222,425	7,600
Moyenne	196,219	6,675
Variance (n-1)	1553,622	2,116
Ecart-type (n-1)	39,416	1,455

Les résultats ont donné par régression linéaire :

$$\text{HbA1c prédite} = 0,027 * \text{Fructosamine} + 1,401$$

Voici la répartition graphique en nuage de point des dosages qui permet de modéliser la droite de calcul du trou de glycation :



**Figure 16** : Modélisation de la droite de régression linéaire : HbA1c en fonction de la fructosamine.

---

## II. Confrontation des formules « Témoin » et « Test »

Une équation a ensuite été calculée dans le groupe Témoin. L'HbA1c prédite a été calculée avec cette équation et l'équation « Test ». Les comparaisons de moyenne et variance des deux façons de calculer l'HbA1c prédite ne sont pas significativement différentes. Ce qui montre la robustesse du modèle. Ceci nous permet d'appliquer au groupe témoin l'équation préalablement évaluée sur le groupe test.

## III. Caractéristiques de la population du groupe « Témoin »

Voici les caractéristiques de la population étudiée.

Au total 130 patients ont été inclus dans l'étude.

Leur moyenne d'âge était de 61,4 ans avec un écart-type de 13,8, un âge minimum de 17 ans et un maximum de 88 ans.

Il y avait 58 femmes et 73 hommes.

Dans cet échantillon 16 patients avaient un diabète de type 1, 100 avaient un diabète de type 2, 13 patients avaient un autre type de diabète : secondaire à une pancréatite chronique exogène, à une néoplasie pancréatique, à une duodéno pancréatectomie céphalique, à une cirrhose métabolique ou alcoolique ; ou encore corticoinduit. Un patient a été inclus avec un diagnostic d'intolérance aux hydrates de carbone.



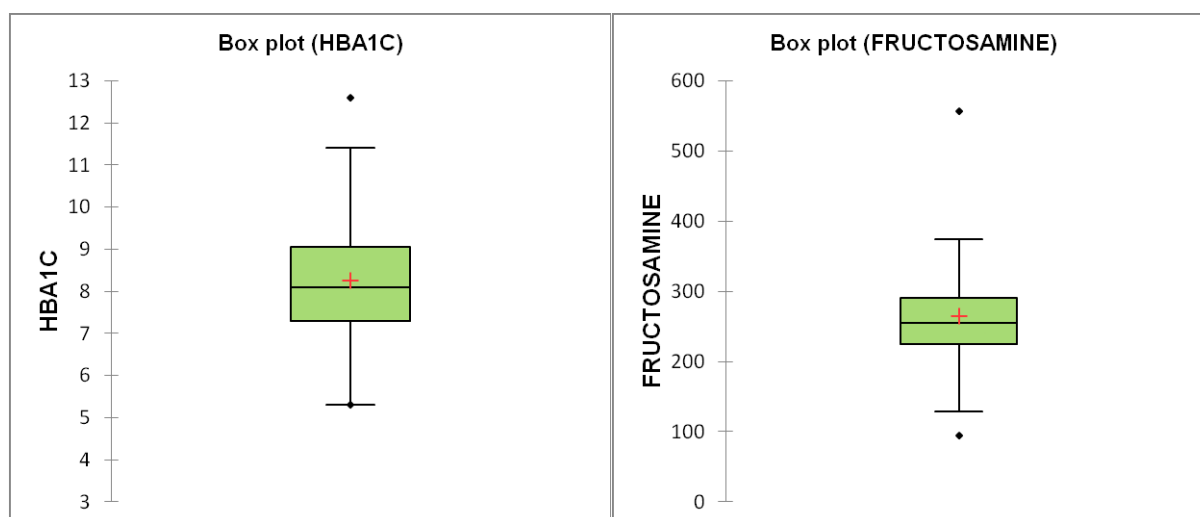
**Tableau 2 : Statistiques descriptives de l'échantillon sélectionné**

Variable	Modalités	Effectifs	%
Sexe	F	58	44,615
	M	72	55,385
Type de diabète	1	16	12,308
	2	100	76,923
	autre	14	10,769
MDRD	groupe 1 : MDRD $\geq$ 90 mL/min	71	54,615
	groupe 2 : MDRD 60 - 89 mL/min	36	27,692
	groupe 3 : MDRD $\leq$ 59 mL/min	23	17,692
Traitement antidiabétique oral	oui	92	70,769
	non	38	29,231
Insulinothérapie	oui	68	52,308
	non	62	47,692
HTA	non renseigné	8	6,154
	non	37	28,462
	oui	85	65,385
AOMI	non	29	22,308
	non/nc	63	48,462
	oui	38	29,231
ATSA	non	39	30,000
	non/nc	66	50,769
	oui	25	19,231
Cardiopathie ischémique	oui	30	23,077
	non	87	66,923
	non renseigné	13	10,000
Neuropathie périphérique	non	93	71,538
	non renseigné	5	3,846
	oui	32	24,615
Rétinopathie	non	88	67,692
	oui	31	23,846
	non renseigné ou ininterprétable	11	8,462
Microalbuminurie	stade 1 : albuminurie <30 mg/g	92	70,769
	stade 2 : albuminurie > 30 mg/g	38	29,231

Ci-après, le tableau reprend la dispersion des dosages de la Fructosamine et de l'HbA1c dans la population étudiée.

**Tableau 3 : statistiques descriptives des dosages de Fructosamine et d'HbA1c de l'échantillon sélectionné.**

Statistiques	FRUCTOSAMINE	HbA1C
Nb. d'observations	130	130
Minimum	95,000	5,300
Maximum	557,300	12,600
1er Quartile	224,563	7,300
Médiane	255,300	8,100
3ème Quartile	289,970	9,050
Moyenne	264,225	8,264
Variance (n-1)	3965,485	2,380
Ecart-type (n-1)	62,972	1,543



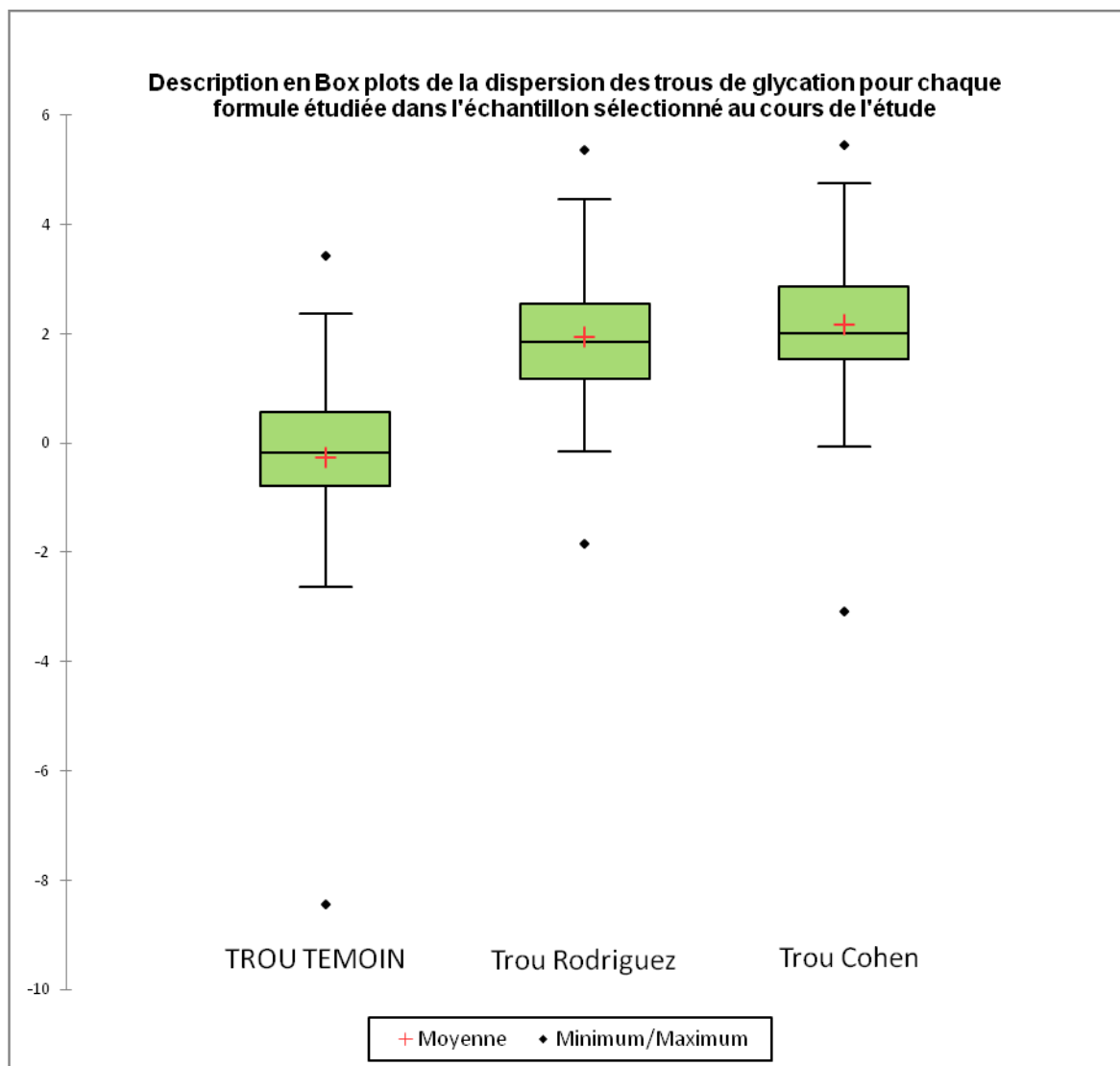
**Figure 17 : Boîtes à moustaches représentant la dispersion des valeurs de Fructosamine et d'HbA1c de la population sélectionnée.**

Les calculs des trous de glycation obtenus pour chaque formule dans notre échantillon ont permis de retrouver les caractéristiques présentées dans le tableau suivant :

**Tableau 4 : Statistiques descriptives des trous de glycation des formules étudiées.**

Statistiques descriptives	TROU TEMOIN	Trou Rodriguez	Trou Cohen
Effectifs totaux	130	130	130
Minimum	-8,448	-1,848	-3,084
Maximum	3,434	5,359	5,458
1er Quartile	-0,781	1,181	1,529
Médiane	-0,178	1,854	1,997
3ème Quartile	0,558	2,559	2,858
Moyenne	-0,271	1,933	2,162
Variance (n-1)	2,028	1,510	1,484
Ecart-type (n-1)	1,424	1,229	1,218

La visualisation des données est représentée dans la figure suivante par des boîtes à moustaches pour chaque formule :



**Figure 18** : Boîtes à moustaches représentant la dispersion des résultats de trous de glycation en fonction de chaque formule étudiée dans l'étude.

## IV. Corrélations des trous de glycation

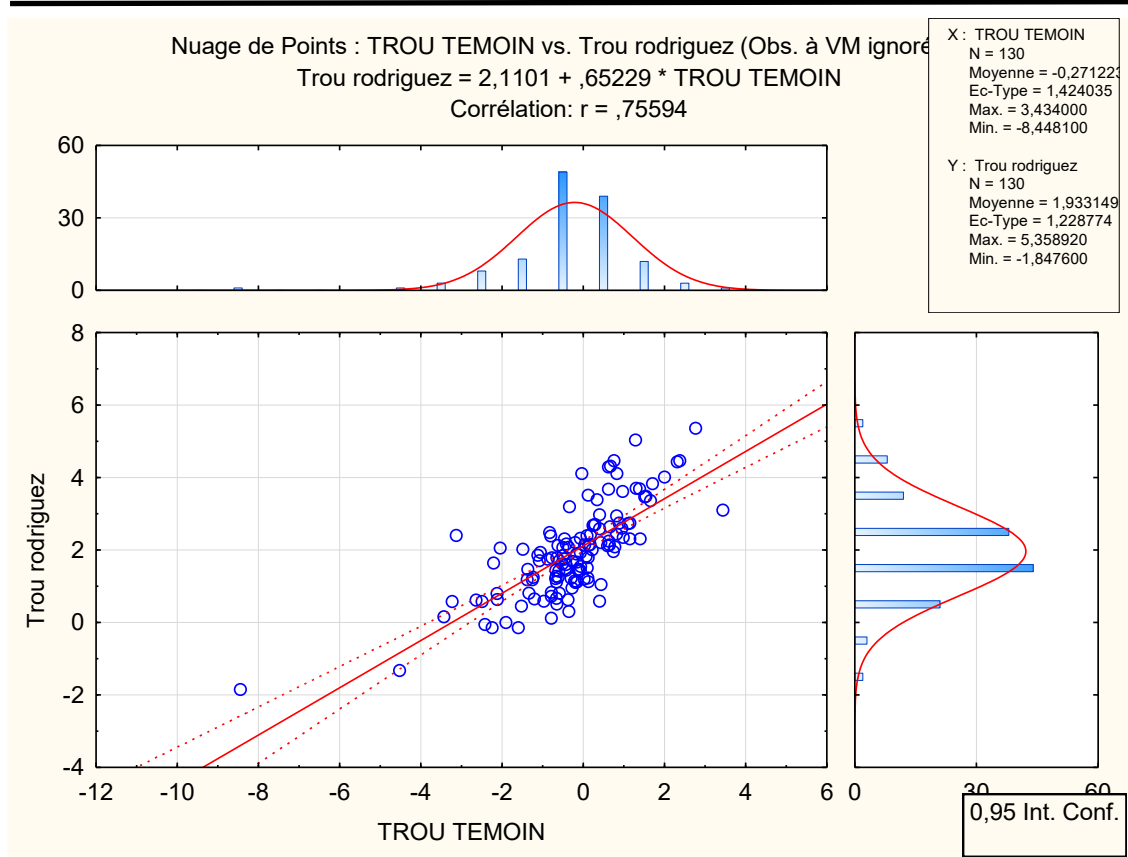
Afin de comparer les trois équations nous avons étudié tout d'abord leur corrélation.

**Tableau 5 : Corrélations des formules de calcul des écarts de glycation prises en compte dans l'étude. (Formules de Rodriguez, de Cohen et du Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille (GHICL))**

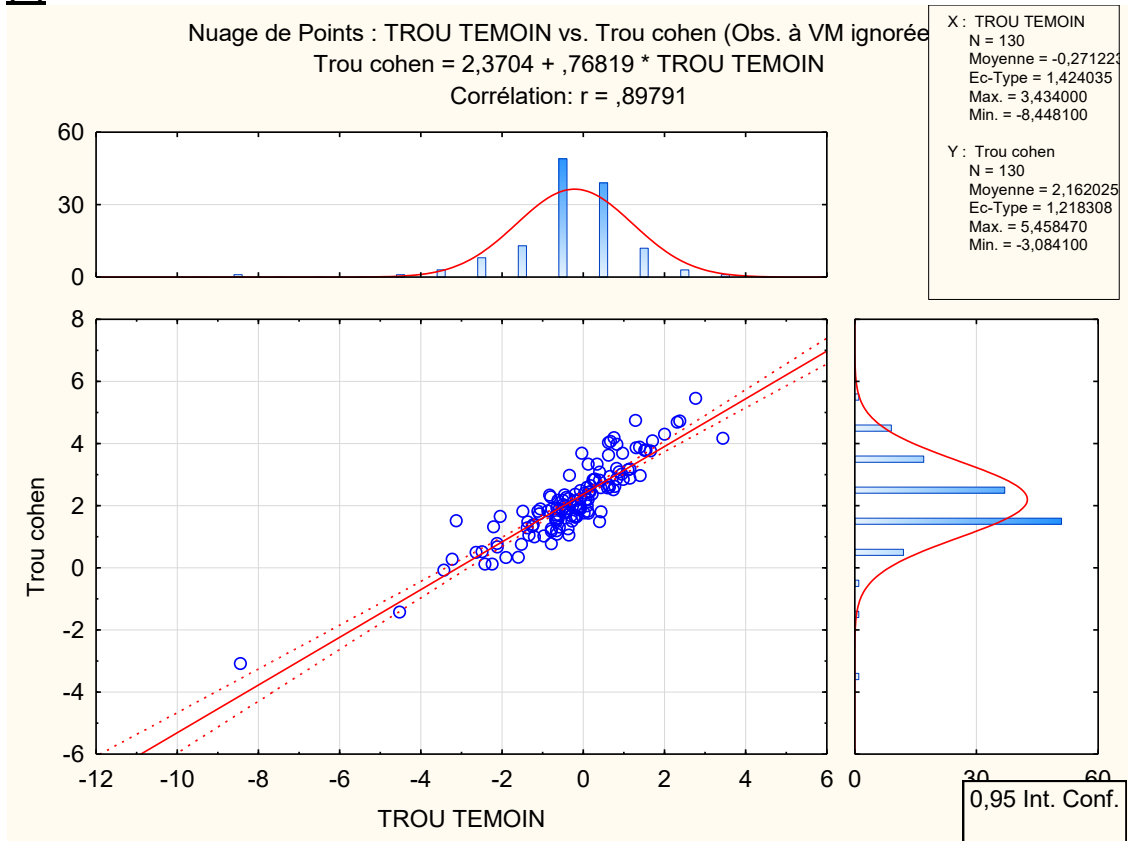
Variable	Corrélations des Ecart de glycation Corrélations significatives marquées à $p < 0,05000$ N=130 (Observations à VM ignorées)		
	Trou Rodriguez	TROU TEMOIN	Trou Cohen
Trou Rodriguez	1	0,76	0,97
TROU TEMOIN	0,76	1	0,9
Trou Cohen	0,97	0,9	1

Nous pouvons remarquer que les trois formules étudiées sont significativement corrélées avec un  $p < 0,05$ .

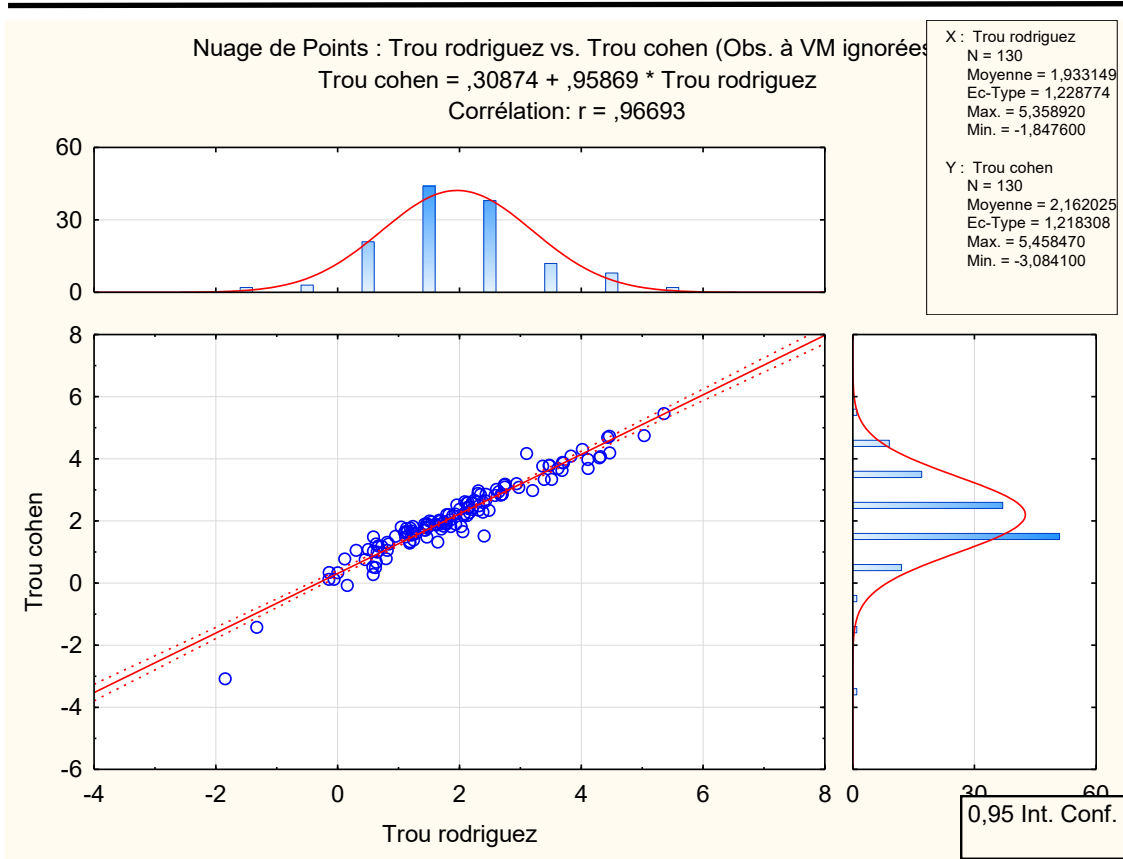
Cependant, la comparaison des coefficients de corrélation montre une moins bonne corrélation entre trou témoin (celle du GHICL) et trou de Rodriguez alors qu'il n'y a pas de différence pour les autres corrélations.



(a)



(b)



(c)

**Figure 19** : Représentations graphiques des corrélations des trois formules de calcul des écarts de glycation ((a) Formule Témoin avec formule de Rodriguez, (b) formule témoin avec formule de Cohen et (c) formule de Rodriguez avec formule de Cohen).

## V. Relation entre trou de glycation et sexe

**Tableau 6 : Comparaison des trous de glycation en fonction du sexe**

Variable	Comparaison des trous de glycation en fonction du sexe								
	Tests t Groupe1: M = Homme Groupe2: F = Femme								
	Moyenne M	Moyenne F	Valeur t	dl	p	N M	N F	Et-Type M	Et-Type F
Trou rodriguez	2,05	1,79	1,23	128	0,22	72	58	1,21	1,24
TROU TEMOIN	-0,18	-0,38	0,78	128	0,44	72	58	1,30	1,56
trou COHEN	2,27	2,02	1,13	128	0,26	72	58	1,16	1,27

Aucune différence significative de trou de glycation n'a été retrouvée concernant le sexe pour les trois formules étudiées.

## VI. Relation entre trou de glycation et complications macroangiopathiques

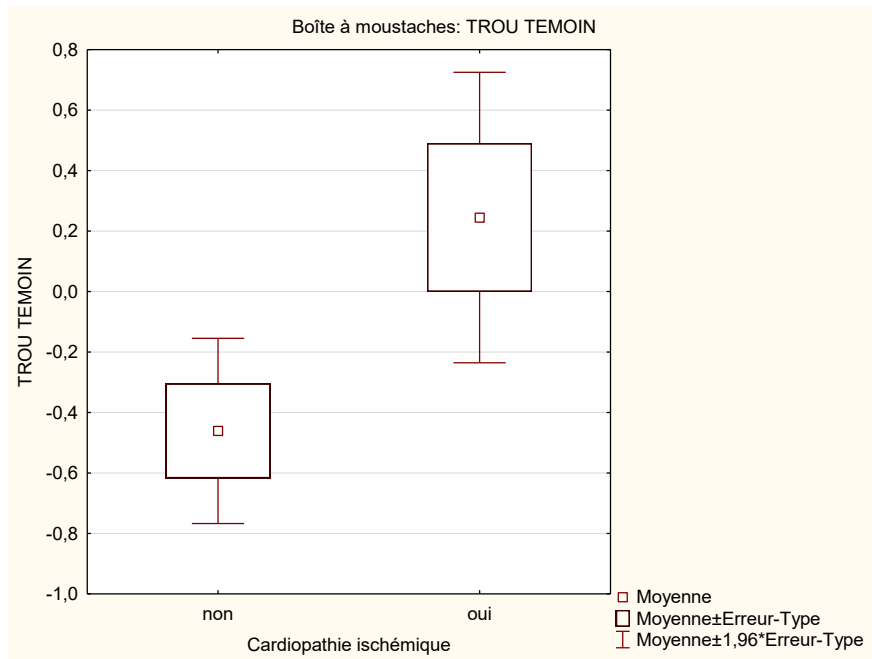
### A. Trou de glycation et cardiopathie ischémique

Pour ce qui concerne la cardiopathie ischémique, deux groupes ont été individualisés en oui et non selon la présence ou non d'antécédents d'infarctus du myocarde, des signes échographiques ou ECG en faveur de cardiopathie ischémique.

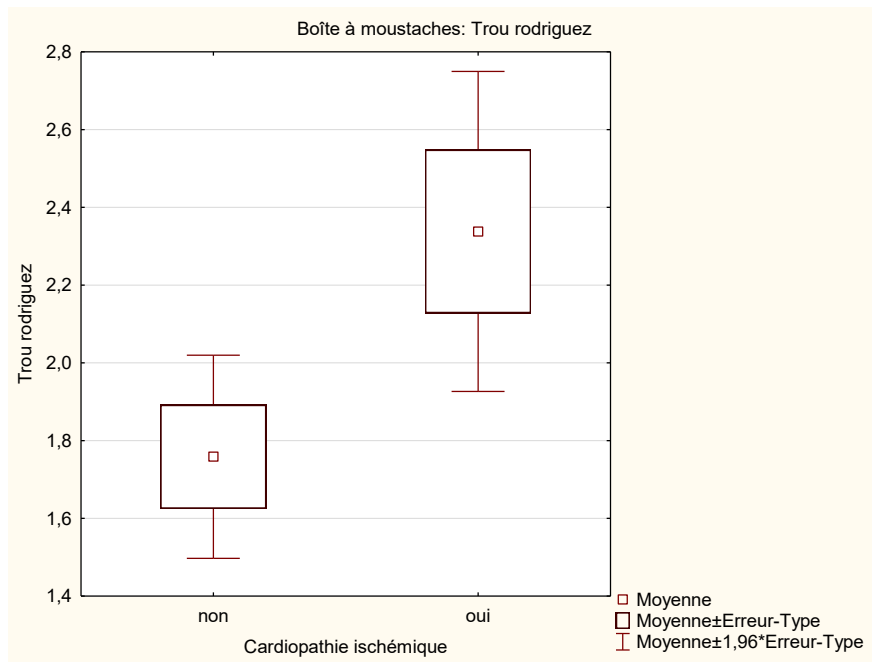
**Tableau 7 : Comparaison des trous de glycation en fonction de la cardiopathie ischémique**

Variable	Comparaison des trous de glycation en fonction de la cardiopathie ischémique								
	Tests t Groupe 1: non Groupe 2: oui								
	Moyenne non	Moyenne oui	Valeur t	dl	p	N Actifs non	N Actifs oui	Ecart-Type non	Ecart-Type oui
Trou rodriguez	1,76	2,33	-2,24	115	0,026	87	30	1,24	1,15
TROU TEMOIN	-0,46	0,24	-2,33	115	0,021	87	30	1,46	1,34
Trou cohen	1,98	2,60	-2,42	115	0,016	87	30	1,24	1,11

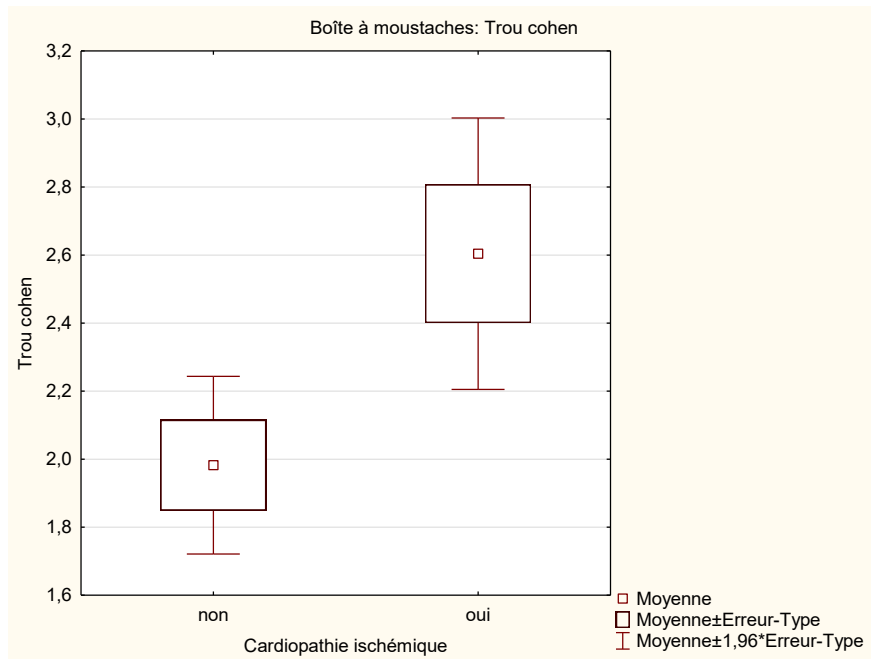




(a)



(b)



(c)

**Figure 20** : Représentation schématique de la distribution des trous de glycation de la formule Témoin (a) formule Rodriguez (b) et formule Cohen (c) dans les groupes de patient présentant ou non une cardiopathie ischémique

Quelque soit la formule utilisée pour le calcul du trou de glycation, celui-ci est significativement plus élevé chez les patients présentant ou ayant présenté une cardiopathie ischémique.

## B. Trou de glycation et hypertension artérielle

**Tableau 8 : Comparaison des trous de glycation en fonction de l'hypertension artérielle (HTA)**

Variable	Comparaison des trous de glycation en fonction de l'HTA								
	Tests t								
	Groupe1: non Groupe2: oui								
	Moyenne non	Moyenne oui	Valeur t	dl	p	N Actifs non	N Actifs oui	Ecart-Type non	Ecart-Type oui
Trou rodriguez	1,67	2,11	-1,81	120	0,07	37	85	1,36	1,17
TROU TEMOIN	-0,56	-0,08	-1,72	120	0,08	37	85	1,96	1,13
Trou cohen	1,89	2,35	-1,89	120	0,06	37	85	1,47	1,09

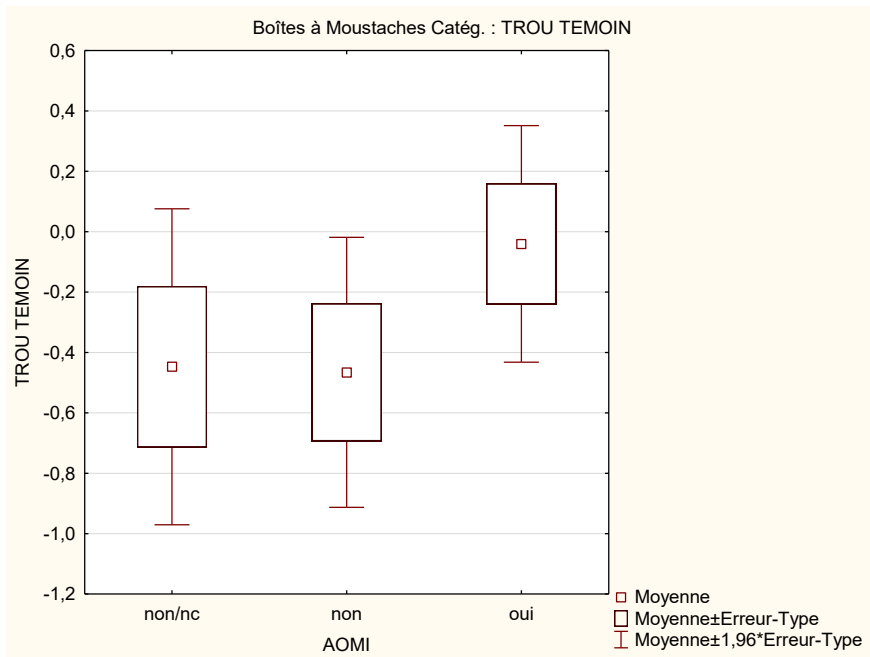
Quelque soit la formule utilisée pour le calcul du trou de glycation, celui-ci n'est significativement pas différent chez les patients présentant ou non une hypertension artérielle.

## C. Trou de glycation et artérite des membres inférieurs

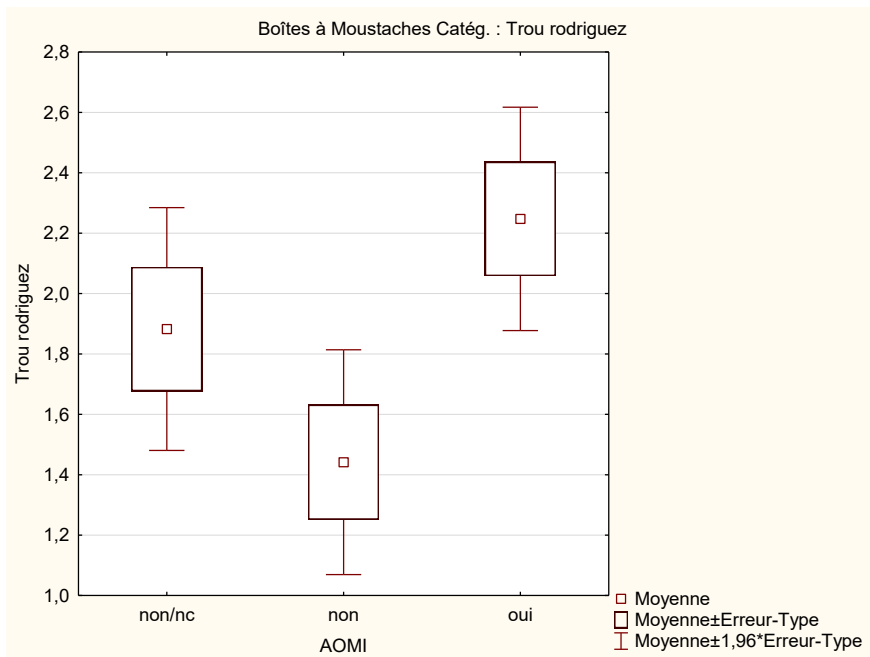
Pour ce qui concerne l'artérite des membres inférieurs, trois groupes ont été distingués : ceux qui présentent une AOMI objectivée par échodoppler, groupe oui, ceux n'en présentant pas à l'échodoppler, groupe non, et ceux n'en présentant pas cliniquement mais n'ayant pas été objectivé par l'échodoppler, groupe non/nc.

**Tableau 9 : Comparaison des trous de glycation en fonction de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)**

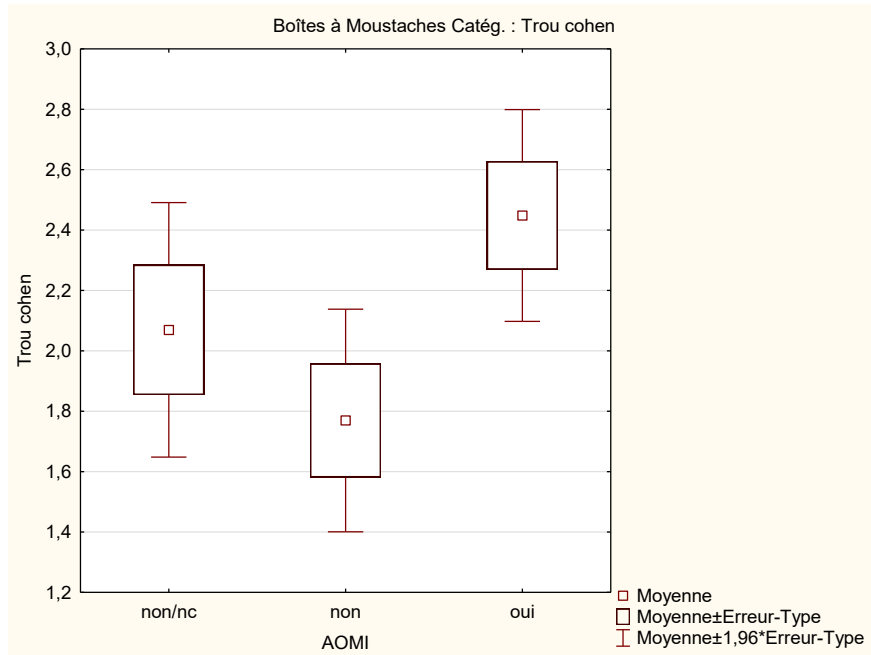
Variable	Comparaison des trous de glycation en fonction de l'AOMI							
	Analyse de la Variance							
	Effets significatifs marqués à $p < 0,05000$							
	SC Effet	dl Effet	MC Effet	SC Erreur	dl Erreur	MC Erreur	F	p
Trou rodriguez	10,69	2	5,34	159	108	1,47	3,63	0,03
TROU TEMOIN	4,29	2	2,14	233,28	108	2,16	0,99	0,37
Trou cohen	7,77	2	3,89	161,31	108	1,49	2,60	0,08



a)



b)



c)

**Figure 21** : Représentation schématique de la distribution des trous de glycation de la formule Témoin (a) formule Rodriguez (b) et formule Cohen (c) dans les groupes de patients formés en fonction de l'AOMI.

Les valeurs de trou de glycation trouvées avec la formule témoin sont plus élevées lorsqu'il y a une AOMI sans mettre en évidence de différence significative. Il en est de même pour la formule de Cohen.

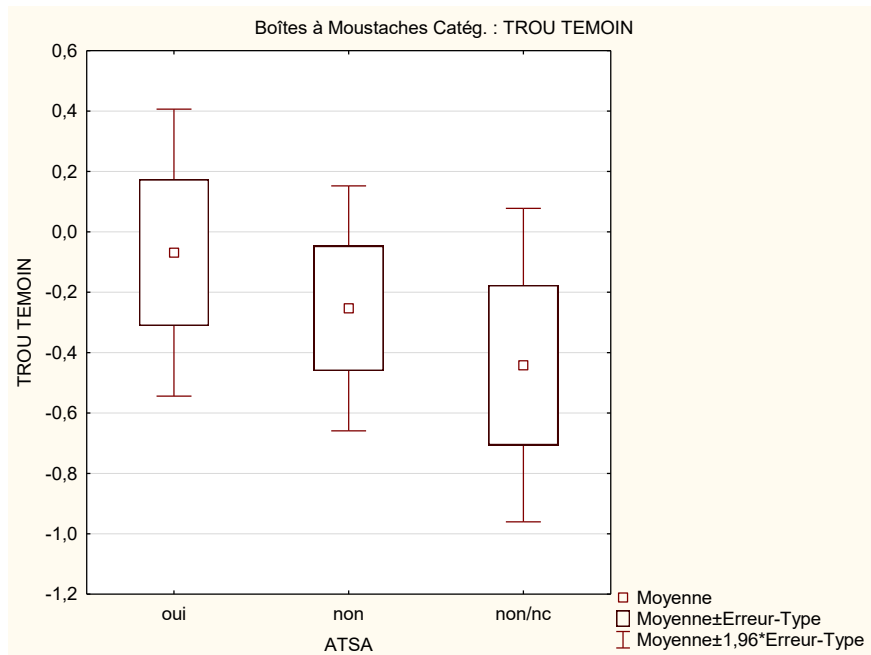
Par contre les valeurs sont significativement plus élevées chez les patients présentant une AOMI en utilisant la formule de Rodriguez.

## F. Trou de glycation et artériopathies des troncs supra-aortiques

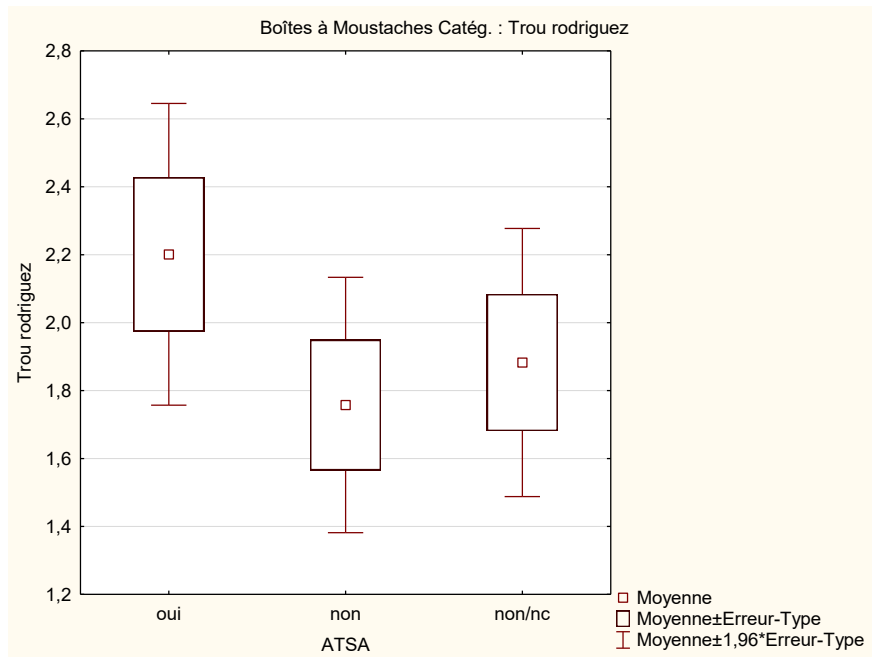
Trois groupes ont été formés pour l'artériopathie des troncs supra-aortiques (ATSA) sur le même schéma que l'AOMI : groupe oui, non et non/nc.

**Tableau 10 : Comparaison des trous de glycation en fonction de l'ATSA**

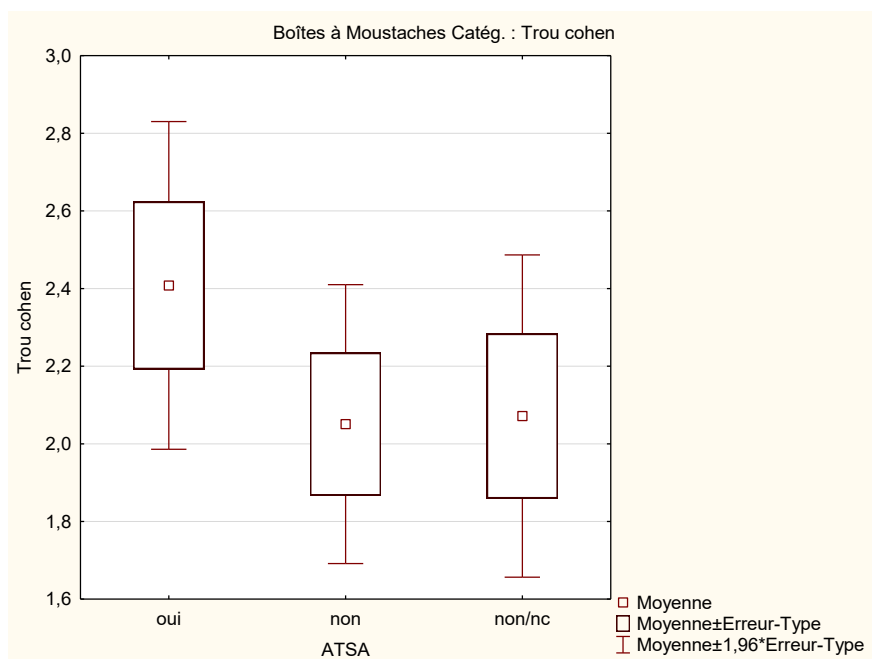
Variable	Comparaison des trous de glycation en fonction de l'ATSA							
	Analyse de la Variance							
Effets significatifs marqués à $p < 0,05000$								
	SC Effet	dl Effet	MC Effet	SC Erreur	dl Erreur	MC Erreur	F	p
Trou rodriguez	9,32	4	2,33	185,45	125	1,48	1,57	0,19
TROU TEMOIN	3,61	4	0,90	257,99	125	2,06	0,44	0,78
Trou cohen	6,51	4	1,63	184,96	125	1,48	1,10	0,36



a)



b)



c)

**Figure 22 : Représentation schématique de la distribution des trous de glycation de la formule Témoin (a) formule Rodriguez (b) et formule Cohen (c) dans les groupes de patients formés en fonction de l'ATSA.**

Les valeurs de trou de glycation trouvées quelque soit la formule utilisée sont plus élevées lorsqu'il y a une ATSA sans mettre en évidence de différence significative.

## VII. Relation entre trou de glycation et complications microangiopathiques

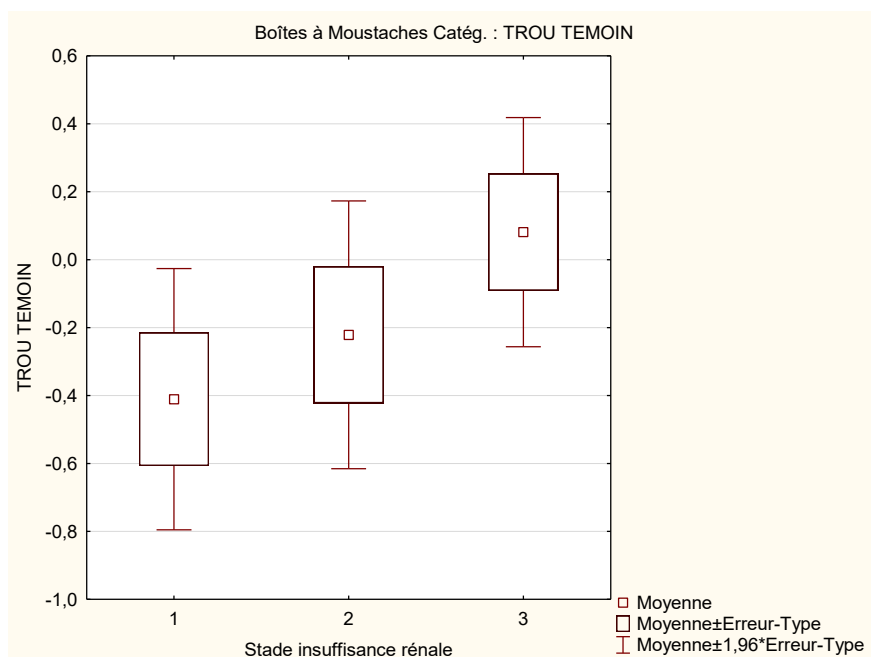
### A. Trou de glycation et néphropathie

Trois groupes ont été différenciés :

- groupe 1 : MDRD  $\geq 90$  mL/min
- groupe 2 : MDRD entre 60 et 89 mL/min
- groupe 3 : MDRD  $\leq 59$  mL/min

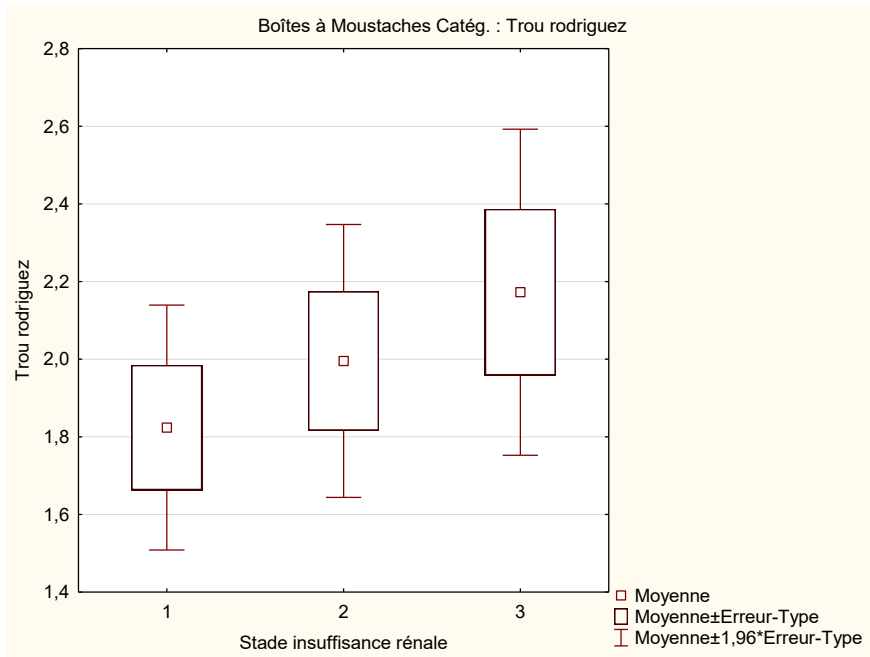
**Tableau 11 : Comparaison des trous de glycation en fonction du stade d'insuffisance rénale**

Variable	Comparaison des trous de glycation en fonction du stade d'insuffisance rénale Analyse de la Variance Effets significatifs marqués à $p < 0,05000$							
	SC Effet	dl Effet	MC Effet	SC Erreur	dl Erreur	MC Erreur	F	p
Trou rodriguez	2,31	2	1,15	192,47	127	1,51	0,76	0,47
TROU TEMOIN	4,33	2	2,16	257,27	127	2,02	1,06	0,35
Trou cohen	2,90	2	1,45	188,57	127	1,48	0,97	0,38

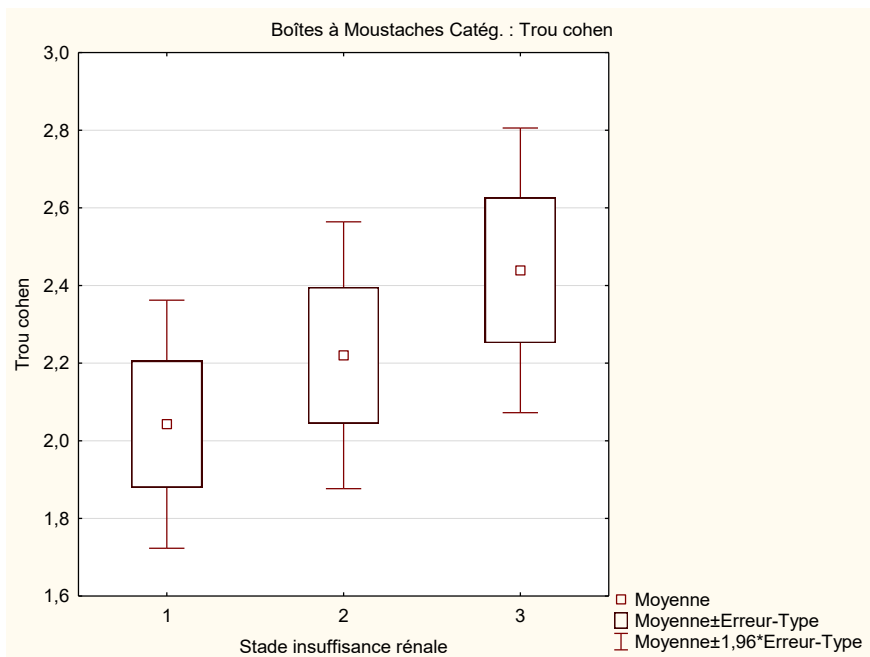


a)





b)



c)

**Figure 23** : Représentation schématique de la distribution des trous de glycation de la formule Témoin (a) formule Rodriguez (b) et formule Cohen (c) dans les groupes de patients formés en fonction du stade d'insuffisance rénale.

Les valeurs de trou de glycation retrouvées pour chaque formule s'élèvent lorsque le stade d'insuffisance rénale augmente sans mettre en évidence de différence significative.

## B. Trou de glycation et microalbuminurie

Deux groupes ont été différenciés en fonction de l'importance de la microalbuminurie :

-stade 1 : albuminurie <30 mg/g de créatinine

-stade 2 : albuminurie > 30 mg/g de créatinine

**Tableau 12 : Comparaison des trous de glycation en fonction de la microalbuminurie**

Variable	Comparaison des trous de glycation en fonction de la microalbuminurie								
	Tests t ; Groupe1: microalbuminurie physiologique Groupe2: microalbuminurie > 30mg/g de créatinine								
	Moyenne 1	Moyenne 2	Valeur t	dl	p	N Actifs 1	N Actifs 2	Ecart-Type 1	Ecart-Type 2
trou COHEN	2,14	1,99	0,55	120	0,58	92	30	1,20	1,30
Trou rodriguez	1,90	1,79	0,40	120	0,68	92	30	1,24	1,14
TROU TEMOIN	-0,26	-0,48	0,70	120	0,48	92	30	1,34	1,76

Quelque soit la formule utilisée pour le calcul du trou de glycation, celui-ci n'est significativement pas différent chez les patients présentant ou non une microalbuminurie.

### C. Trou de glycation et rétinopathie

**Tableau 13 : Comparaison des trous de glycation en fonction de la rétinopathie**

Variable	Comparaison des trous de glycation en fonction de la rétinopathie								
	Tests t								
	Groupe1: Absence de rétinopathie Groupe2: Présence de rétinopathie								
	Moyenne non	Moyenne oui	Valeur t	dl	p	N Actifs non	N Actifs oui	Ecart-Type non	Ecart-Type oui
Trou rodriguez	1,82	2,14	-1,24	117	0,22	88	31	1,26	1,03
TROU TEMOIN	-0,34	-0,18	-0,54	117	0,59	88	31	1,56	0,93
Trou cohen	2,07	2,32	-1,04	117	0,29	88	31	1,27	0,93

Quelque soit la formule utilisée pour le calcul du trou de glycation, celui-ci n'est significativement pas différent chez les patients présentant ou non un dépistage positif pour une éventuelle rétinopathie.

### D. Trou de glycation et neuropathie périphérique

**Tableau 14 : Comparaison des trous de glycation en fonction de la neuropathie périphérique**

Variable	Comparaison des trous de glycation en fonction de la neuropathie périphérique								
	Tests t								
	Groupe 1: oui = présence d'une neuropathie périphérique Groupe 2: non = absence d'une neuropathie périphérique								
	Moyenne oui	Moyenne non	Valeur t	dl	p	N Actifs oui	N Actifs non	Ecart-Type oui	Ecart-Type non
Trou rodriguez	2,11	1,82	1,15	123	0,25	32	93	1,19	1,23
TROU TEMOIN	0,06	-0,39	1,59	123	0,11	32	93	1,25	1,47
Trou cohen	2,39	2,05	1,39	123	0,16	32	93	1,15	1,23

Les valeurs du trou de glycation ne sont pas différentes suivant la présence ou non d'une neuropathie périphérique.

## VIII. Relation entre trou de glycation et type de diabète

**Tableau 15 : Comparaison des trous de glycation en fonction du type de diabète**

Variable	Comparaison des trous de glycation en fonction du type de diabète								
	Tests t								
	Groupe1: diabétique de type 1 Groupe2: diabétique de type 2								
	Moyenne 1	Moyenne 2	Valeur t	dl	p	N Actifs 1	N Actifs 2	Ecart-Type 1	Ecart-Type 2
Trou rodriguez	2,09	1,60	1,57	114	0,12	100	16	1,21	0,93
TROU TEMOIN	0,01	-1,25	3,99	114	<0,05	100	16	1,19	1,11
trou COHEN	2,36	1,61	2,53	114	<0,05	100	16	1,14	0,91

Nous retrouvons ici un trou de glycation significativement plus important dans le groupe de diabétiques de type 1 par rapport aux diabétiques de type 2 pour ce qui concerne la formule témoin du GHICL et celle de Cohen.

## IX. Relation entre traitements antidiabétiques oraux et trou de glycation chez les diabètes de type 2

**Tableau 16 : Comparaison des trous de glycation en fonction d'un traitement par antidiabétique oral.**

Variable	Comparaison des trous de glycation chez les diabétiques de type 2 en fonction de la présence d'un traitement antidiabétique oral								
	Tests t								
	Groupe1: oui = traitement antidiabétique oral présent Groupe2: non = traitement antidiabétique oral absent <b>Condition d'inclusion : diabète type 2</b>								
	Moyenne oui	Moyenne non	Valeur t	dl	p	N Actifs oui	N Actifs non	Ecart-Type oui	Ecart-Type non
trou COHEN	2,39	2,19	0,51	96	0,61	88	10	1,14	1,25
Trou rodriguez	2,12	1,94	0,44	96	0,66	88	10	1,21	1,39
TROU TEMOIN	0,04	-0,19	0,56	96	0,57	88	10	1,20	1,22

Le groupe des patients diabétiques de type 2 traités par antidiabétiques oraux n'a pas un trou de glycation différent du groupe n'ayant pas d'antidiabétique oral.

A noter que 5 patients parmi les patients non traités par antidiabétique oral étaient traités par insuline.

## X. Relation entre insulinothérapie et trou de glycation

### A. Trou de glycation et insulinothérapie chez l'ensemble des diabétiques

**Tableau 17** : Comparaison des trous de glycation en fonction d'un traitement par insuline chez l'ensemble des diabétiques.

Variable	Comparaison des trous de glycation en fonction de l'insulinothérapie								
	Tests t Groupe1: non = absence d'insuline Groupe2: oui = présence insuline								
	Moyenne non	Moyenne oui	Valeur t	dl	p	N Actifs non	N Actifs oui	Ecart-Type non	Ecart-Type oui
Trou rodriguez	1,77	1,97	-0,97	125	0,33	59	68	1,11	1,25
TROU TEMOIN	-0,08	-0,47	1,53	125	0,12	59	68	1,23	1,57
trou COHEN	2,11	2,12	-0,03	125	0,97	59	68	1,10	1,28

Les valeurs de trou de glycation ne sont pas différentes qu'il y ait ou non une insulinothérapie dans l'ensemble des diabétiques.

### B. Trou de glycation et insulinothérapie chez les diabétiques de type 2

**Tableau 18** : Comparaison des trous de glycation en fonction d'un traitement par insuline chez les diabétiques de type 2.

Variable	Comparaison des trous de glycation chez les diabétiques de type 2 en fonction de la présence d'un traitement insulinique								
	Tests t Groupe1: oui = présence d'insuline Groupe2: non = absence d'insuline								
	<b>Condition d'inclusion : diabète type 2</b>								
	Moyenne oui	Moyenne non	Valeur t	dl	p	N Actifs oui	N Actifs non	Ecart-Type oui	Ecart-Type non
trou COHEN	2,58	2,13	1,98	95	0,05	40	57	1,08	1,12
Trou rodriguez	2,38	1,79	2,52	95	0,01	40	57	1,16	1,12
TROU TEMOIN	0,09	-0,07	0,67	95	0,50	40	57	1,14	1,25

Les valeurs de trou de glycation obtenues par la formule de Rodriguez sont significativement plus élevées lorsqu'il y a une insulinothérapie chez les diabétiques de type 2.

## DISCUSSION

### I. Principaux résultats

Les trois formules étudiées : celle de Cohen, celle de Rodriguez et celle modélisée au sein du GHICL sont significativement corrélées avec un  $p < 0,05$ . Cependant, il existe une moins bonne corrélation entre trou témoin (celle du GHICL) et trou de Rodriguez.

Aucune différence significative de trou de glycation n'a été retrouvée concernant le sexe pour les trois formules étudiées.

Quelque soit la formule utilisée pour le calcul du trou de glycation, celui-ci est nettement significativement plus élevé chez les patients présentant ou ayant présenté une cardiopathie ischémique.

Les valeurs de trou de glycation trouvées avec la formule témoin sont plus élevées lorsqu'il y a une AOMI mais avec une différence significative seulement avec l'équation de Rodriguez.

Les valeurs de trou de glycation trouvées quelque soit la formule utilisée sont plus élevées lorsqu'il y a une ATSA sans mettre en évidence de différence significative.

Les valeurs de trou de glycation sont similaires quelque soit le niveau de néphropathie, la présence ou non de rétinopathie et de neuropathie périphérique.

On observe un trou de glycation plus élevé chez les diabétiques de type 1. Pour autant aucun antécédent de cardiopathie ischémique n'est retrouvé chez les diabétiques de type 1 ici sélectionnés.

En règle générale les valeurs de trou de glycation sont similaires en fonction du traitement sauf pour l'insuline chez les diabétiques de types 2 pour lequel le trou est plus élevé avec la formule de Rodriguez.

En comparaison avec nos éléments nous ne retrouvons pas de lien entre trou de glycation et les manifestations de microangiopathie. Ceci ne concorde pas exactement avec les études de la littérature.

---

En effet, en ce qui concerne l'étude de l'équipe de Nayak(15), portant sur 3182 patients, leurs travaux avaient retrouvé un trou de glycation nettement plus élevé chez les patients présentant une microangiopathie, une macroangiopathie ainsi qu'une mortalité plus élevée. Leurs résultats donnaient lieu à une association importante entre un trou de glycation élevé et la sévérité de la néphropathie ainsi que la présence d'une rétinopathie. Néanmoins le calcul de l'HbA1c prédite est différent, le modèle de calcul n'est pas le même. De plus ils ont réalisé une étude de surveillance de la survenue des complications sur plusieurs années.

Les équipes de Cohen(13) portant sur 153 patients et de Rodriguez(17) portant sur 2314 patients avaient démontré dans leur étude une relation importante avec la néphropathie également.

Ils se sont basés pour calculer l'HbA1C prédite sur un calcul de régression de leur propre échantillon de patients diabétiques. C'est à ce niveau que l'on pouvait se demander s'il n'y avait pas un biais.

Les équipes de Nayak et de Rodriguez ont affirmé la stabilité du trou de glycation au cours du temps. Ils ont réalisé deux mesures du trou de glycation à distance d'un an d'intervalle environ. Celui-ci restait dans les mêmes valeurs. S'il était positif, il restait positif et inversement lorsque la première mesure était négative elle restait négative.

Les études publiées sont peu nombreuses et ne permettent pas de réaliser une méta-analyse qui renforcerait les résultats trouvés concernant les atteintes cardiaques ou rénales par augmentation des effectifs.

## **II. Limites de l'étude et points forts**

Le travail réalisé ici manque de puissance. Il ne s'agit que d'une observation descriptive monocentrique avec un petit échantillon de patients. De plus nous avons sélectionné l'ensemble des diabétiques qu'ils soient de type 1, de types 2 ou d'autres étiologies. Une étude plus large avec un recrutement de longue durée, éventuellement multicentrique, avec un calcul de taille d'échantillon prenant en

---

compte les prévalences des complications aurait permis de conforter l'aspect longitudinal de l'étude et l'analyse de modèle prédictif du trou de glycation.

Nous avons constitué notre modèle de calcul de la formule locale avec un petit échantillon de patients issus de l'hôpital sans avoir notion de leur pathologie notamment métabolique. Une plus grande fiabilité du modèle aurait pu être obtenue en se basant sur une population avec un recueil de données cliniques la qualifiant de « normale », en tout cas sans pathologie métabolique connue.

L'exploitation statistique de notre échantillon Témoin conforte un lien avec la macroangiopathie sans pour autant affirmer un lien prédictif. En effet cette étude ponctuelle et non cinétique sans suivi au long terme ne permet pas de mettre en évidence un risque plus important d'avoir une cardiopathie ischémique lorsque les patients ont un trou de glycation élevé.

Le caractère ponctuel et limité de notre cohorte de patients ne nous permet pas non plus de calculer un intervalle d'acceptabilité pour les valeurs du trou de glycation.

### **III. Perspectives de l'étude**

Une étude au long terme avec la surveillance de survenue de complications au court du temps avec suivi annuel du trou de glycation pourrait dans un premier temps être informative.

La question de savoir comment réduire le trou de glycation est aussi un point à développer. Dans notre population étudiée le fait d'être sous insuline ou pas ne change rien sur les valeurs de trou de glycation. Cependant un biais peut masquer cet effet. Lorsqu'une insulinothérapie est entreprise pour les diabètes de type 2, le diabète est initialement fort déséquilibré et la réserve d'insuline est faible mais l'insulinothérapie pallie justement à ce problème. A l'inverse, les patients étant sous antidiabétiques oraux seuls sont sujet a priori à un diabète moins important avec une réserve d'insuline plus conséquente. L'insuline pourrait-elle éventuellement réduire le



---

trou de glycation ? De même une modification du traitement peut-elle avoir un impact sur celui-ci ?

Avant tout il faudrait avoir un modèle de référence à partir duquel l'hémoglobine glyquée prédite (calculée) et donc le trou de glycation peut-être objectivé. Nous avons ici testé des équations linéaires qui se corrèlent bien.

Il faudrait avec une plus grande cohorte tester d'autres modèles mathématiques de calcul de l'HbA1c prédite comme les modèles de régression par intervalles de concentration de fructosamine ou les modèles non linéaires. Ceci donnerait certainement au trou de glycation des valeurs plus discriminantes.

En règle générale, les équations que l'on utilise déjà dans la pratique comme par exemple celles utilisées dans le calcul de la clairance de la créatinine (MDRD, CKD-EPI...) sont d'une réelle aide en clinique. Cependant, l'utilisation en routine du trou de glycation ne paraît pas être encore d'actualité, bien des questions restent à élucider. A savoir quelle formule de calcul utiliser ? Quel véritable impact la valeur du trou de glycation peut-elle avoir ? Comment influencer sur celle-ci ?

## CONCLUSION

Utiliser un marqueur composite associant deux paramètres différents de glycations des protéines, la fructosamine et l'hémoglobine glyquée semble être un concept très séduisant. En effet, utiliser deux marqueurs illustrant la glycation de manière différentes de part leur situation (plasmatique pour la fructosamine et intracellulaire pour l'hémoglobine glyquée), et d'autre part leur turn over (plus rapide pour la fructosamine), pourrait améliorer une surveillance glycémique au long terme. Cependant il semble être encore difficile d'exploiter cliniquement en routine le trou de glycation dans la prévention des complications diabétiques qui reste la préoccupation principale chez le diabétique.

---

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Monnier L. Diabétologie 2014.
2. Institut de veille sanitaire (France). Prévalence et incidence du diabète, et mortalité liée au diabète en France: synthèse épidémiologique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2010.
3. Raccach D. Epidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EMC-Endocrinol. 2004;1(1):29–42.
4. Poly-Vx.pdf. Collège des enseignants de médecine vasculaire. Disponible sur: <http://cemv.vascular-e-learning.net/poly/Poly-Vx.pdf>
5. item245 Rétinopathie diabétique. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/ophtalmologie/enseignement/ophtalmo16/site/html/>
6. 7v\_referentiel\_2clics\_diabete\_060215.pdf [Internet]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v\\_referentiel\\_2clics\\_diabete\\_060215.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf)
7. Cahier Bioforma n°08 - Hémoglobines glyquées et lipides.
8. Gillery P. Le dosage de l'hémoglobine A 1c en 2013. Médecine Mal Métaboliques. 2013;7(3):256–261.
9. SEBIA CAPILLARYS\_Hb\_A1c using the capillarys 2 Flex-Piercing instrument fiche technique.pdf.
10. Feuilloley MG, Merieau A, Orange N. Applications bio-médicales de l'électrophorèse capillaire. 1999 ; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1285>
11. L'électrophorèse capillaire : principe et applications au laboratoire de biologie clinique. C. Blessum, J.O. Jeppsson, F. Aguzzi, H. Bernon, J. Bienvenu. Annales de Biologie Clinique. 1999;57(6):643-57.
12. Kilpatrick E s. Problems in the assessment of glycaemic control in diabetes mellitus. Diabet Med. 1 oct 1997;14(10):819- 31.
13. Cohen RM, Holmes YR, Chenier TC, Joiner CH. Discordance between HbA1c and fructosamine. Diabetes Care. 2003;26(1):163–167.
14. Zafon C, Ciudin A, Valladares S, Mesa J, Simó R. Variables Involved in the Discordance between HbA1c and Fructosamine: The Glycation Gap Revisited. Musabayane CT, éditeur. PLoS ONE. 12 juin 2013;8(6):e66696.

- 
15. Nayak AU, Nevill AM, Bassett P, Singh BM. Association of Glycation Gap With Mortality and Vascular Complications in Diabetes. *Diabetes Care*. 1 oct 2013;36(10):3247- 53.
  16. Sacks DB, Nathan DM, Lachin JM. Gaps in the Glycation Gap Hypothesis. *Clin Chem*. 1 févr 2011;57(2):150- 2.
  17. Rodriguez-Segade S, Rodriguez J, Cabezas-Agricola JM, Casanueva FF, Camina F. Progression of Nephropathy in Type 2 Diabetes: The Glycation Gap Is a Significant Predictor after Adjustment for Glycohemoglobin (Hb A1c). *Clin Chem*. 1 févr 2011;57(2):264- 71.
  18. Hempe JM, Gomez R, McCarter RJ, Chalew SA. High and low hemoglobin glycation phenotypes in type 1 diabetes: a challenge for interpretation of glycemic control. *J Diabetes Complications*. 2002;16(5):313–320.

**AUTEUR : Nom : BIGOURD**

**Prénom : Quentin**

**Date de Soutenance : Jeudi 23 novembre 2017**

**Titre de la Thèse : Le trou de glycation : évaluation d'un concept**

**Thèse - Médecine - Lille 2017**

**Cadre de classement : Biochimie Métabolisme**

**DES + spécialité : Biologie médicale**

**Mots-clés : Diabète, trou de glycation, Glycation Gap, hémoglobine glyquée, fructosamine, microangiopathie, macroangiopathie.**

**Résumé :** L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est actuellement le marqueur fondamental pour le contrôle au long cours de l'équilibre glycémique chez les patients diabétiques. Ce dosage influence l'adaptation du traitement. L'impact d'un mauvais contrôle glycémique est communément démontré et entraîne les complications microangiopathiques et macroangiopathiques. Cependant des discordances peuvent être soulignées entre la surveillance glycémique quotidienne en regard d'un dosage de l'HbA1c apparemment optimal. C'est dans ce contexte que le concept de trou de glycation (TG) a pris naissance dans l'optique d'améliorer la surveillance du diabète. Le TG est représenté ici par la différence entre l'HbA1c dosée et celle théorique, calculée par l'intermédiaire du dosage de la fructosamine. Le travail présenté ici avait pour objectif d'appréhender et d'évaluer ce concept. Pour cela nous avons effectué au sein de l'hôpital Saint Philibert de Lomme une étude monocentrique observationnelle. Nous avons sélectionné de façon aléatoire 96 patients afin de formuler notre propre équation de calcul du TG appelée formule Test. En parallèle sur une période de 5 semaines, nous avons sélectionné 130 patients diabétiques au sein du service de l'hôpital de jour d'endocrinologie. Ce nouvel échantillon a permis d'effectuer l'exploration du TG. Ainsi nous avons recensé les caractéristiques cliniques de chaque patient et noté l'éventuelle présence de complications liés au diabète. Trois TG ont été calculés pour chaque patient, issus de la formule Test et de deux autres formules reprises dans la littérature. Les résultats ont retrouvé une nette corrélation entre les trois formules. Le sexe n'est pas un facteur influant sur le TG. Une nette augmentation du TG est retrouvée dans le groupe de diabétiques ayant une cardiopathie ischémique. Les patients ayant une artériopathie des membres inférieurs ou des troncs supra aortiques ont également un TG plus important sans être pour autant significatif. Les valeurs de TG sont similaires chez les patients présentant ou non une microangiopathie. Un TG supérieur chez les diabétiques de type 1 a été observé pour deux formules, la formule témoin en faisant partie. Ce concept présenté ici semble encore difficile d'être exploité cliniquement en routine mais il pourrait pourquoi pas, améliorer d'une part la surveillance de la survenue des complications et d'autre part améliorer l'équilibre glycémique au long cours.

**Composition du Jury :**

**Président : Monsieur le Professeur Pierre Fontaine**

**Assesseurs : Monsieur le Professeur Gérard FORZY**

**Monsieur le Professeur Thierry BROUSSEAU**

**Madame le Docteur Claude MEREAU**