

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique**  
**Université Abderrahmane Mira-Bejaia**  
**Faculté des sciences de la nature et de la vie**  
**Département de biologie physicochimique**

***Mémoire de fin de cycle***  
**En vue de l'obtention du diplôme de Master**  
**Option : génétique fondamentale et appliquée**

## ***Thème***

***Etude épidémiologique de l'hémoglobine glyquée chez  
des patients atteints de diabète de type 2***

**Réalisé par:**

**AZZEGGAH Yousra & HOUANTI Nadjette**

**Membres de jury:**

**Promoteur: Mr ATMANI Djebbar (Professeur)**

**Présidente: Mme OUAHMED BOUDAUD Hania (M.C.B)**

**Examinatrice: Mme DEBBACHE BENAIDA Nadjjet (M.C.A)**

**Date de soutenance: 19 septembre 2021**

## Dédicaces

**C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie ce travail à :**

- ✚ Mes chers parents **Norreddine** et **Lila** pour leur amour, conseils, sacrifices, soutiens et aides qu'ils m'ont fournis durant tout mon parcours. « Que Dieu vous procure santé, bonheur, prospérité et longue vie ».
- ✚ Mes chères sœurs **kahina**, **kenza** et mon petit frère **Nassim** qui m'ont encouragée et soutenue.
- ✚ Mes tantes **Karima**, **Souhila** et **Katia** qui sont un symbole de sacrifice, de tendresse et d'amour.
- ✚ Mon oncle **Djamel**.
- ✚ Mes adorables amies **Liticia**, **Thili** et **Nabila**.
- ✚ Mes cousines **Naima**, **Nadjet**, **Hanene** et **Zaho**.
- ✚ Ma chère amie avec laquelle j'ai partagé ce travail **yousra**.
- ✚ Toute la promotion de master 2 génétique fondamentale et appliquée 2021.
- ✚ Toutes les personnes qui ont cru en mes capacités et qui m'ont aidée à réaliser ce travail.

***NADJETTE***

## Dédicaces

C'est avec amour, respect et gratitude que je dédie ce travail à :

- ✚ Mes chers parents **Hocine** et **Aziza** pour leur amour, conseils, sacrifices, soutiens et aides qu'ils m'ont fournis durant tout mon parcours. « Que Dieu vous procure santé, bonheur, prospérité et longue vie ».
- ✚ Ma chère sœur **Tiziri**, mes chers frères **Omar** et **Fayez** qui m'ont encouragée et soutenue.
- ✚ Mon fiancé **Hani Bouhebila**.
- ✚ Mes adorables amies **Kahina, Naoual, Kenza, Noria**.
- ✚ Mes cousines **Fayroz, Sabah, Saida**.
- ✚ Ma chère amie avec laquelle j'ai partagé ce travail **Nadjette**.
- ✚ Toute la promotion de master 2 génétique fondamentale et appliquée 2021.
- ✚ Toutes les personnes qui ont cru en mes capacités et qui m'ont aidée à réaliser ce travail.

*Yousra*

## Remerciements

- ✚ Nous tenons tout d'abord à remercier **Dieu** le tout puissant de nous avoir donné la capacité et la patience d'accomplir ce travail.
- ✚ Nos remerciements les plus sincères s'adressent à notre encadreur Monsieur **Atmani Djebbar** pour sa disponibilité, sa patience, ses orientations et conseils prodigués durant ce travail, sans oublier Mesdames **Ouahmed Hania** et **Debbache Nadjjet** qui font partie du jury.
- ✚ Nous remercions de tout cœur Madame **Djabali Louiza** qui nous a fait bénéficier de son expérience et ses connaissances et de nous avoir guidées, encouragées tout au long du stage.
- ✚ Nos remerciements vont aussi au **Dr Touati Latifa** pour l'accueil qu'elle nous a réservé dans son laboratoire d'analyses médicales ainsi que son personnel.
- ✚ Nos sincères remerciements au **Dr Younsi Soufiane** qui nous a remis les informations nécessaires pour l'accomplissement de notre travail.
- ✚ Nos vifs remerciements à Monsieur **Houanti Norreddine** pour sa disponibilité et sa participation active lors de la rédaction du manuscrit.

*Nadjette et Yousra*

# Table des matières

<b>Introduction</b>	01
<b>Partie bibliographique</b>	
<b>Chapitre I : Le diabète</b>	
<b>1. Définition</b>	02
<b>2. Diagnostique</b>	03
<b>2.1. Glycémie à jeun</b>	03
<b>2.2. Hémoglobine glyquée</b>	04
<b>3. Types de diabète</b>	04
<b>3.1. Diabète de type 1 (DT1)</b>	04
<b>3.2. Diabète de type 2 (DT2)</b>	05
<b>3.3. Autres types de diabète</b>	05
<b>3.3.1. Diabète à la maturité des jeunes (MODY)</b>	05
<b>3.3.2. Diabète gestationnel</b>	05
<b>4. Physiopathologie du diabète</b>	05
<b>4.1. Causes environnementales</b>	06
<b>4.2. Causes génétiques</b>	06
<b>4.2.1. Diabète de type 1</b>	06
<b>4.2.2. Diabète de type 2</b>	08
<b>4.2.3. Diabète de la maturité des jeunes</b>	08
<b>Chapitre II : Hémoglobine glyquée</b>	
<b>1. Hémoglobine humaine</b>	11
<b>1.1. Différentes hémoglobines exprimées au cours de la vie</b>	11
<b>1.2. Gènes de l'hémoglobine</b>	12
<b>2. Hémoglobine glyquée (glycosylée)</b>	12
<b>3. HbA1c</b>	13
<b>3.1. Mécanisme de la formation de l'HbA1c</b>	13
<b>3.1.1. Glycation non enzymatique</b>	15
<b>4. Méthodes de dosage de l'HbA1c</b>	16
<b>4.1. Chromatographie d'échange ionique</b>	16
<b>4.2. Chromatographie d'affinité</b>	17

<b>4.3. Electrophorèse</b>	17
<b>4.4. Technologie immunologique</b>	17

## **Partie pratique**

<b>I. Matériel et méthodes</b>	
<b>1. Population étudiée</b>	18
<b>2. Echantillonnage</b>	18
<b>3. Dosage de l'HbA1c</b>	18
<b>3.1. L'automate D-10</b>	18
<b>4. Dosage de la glycémie à jeun</b>	19
<b>II. Résultats et discussion</b>	
<b>1. Répartition des sujets étudiés selon le taux de HbA1c</b>	20
<b>2. La répartition des sujets diabétiques étudiés selon l'âge et le sexe</b>	21
<b>2.1. Selon l'âge</b>	22
<b>2.2. Selon le sexe</b>	24
<b>3. Relation entre la glycémie à jeun et l'HbA1c</b>	30
<b>3.1 Répartition en fonction de taux de la glycémie à jeun</b>	30
<b>3.2 Corrélation entre la glycémie à jeun et le taux d'HbA1c</b>	31
<b>Conclusion</b>	34
<b>Références bibliographiques</b>	35

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Contrôles de HbA1c	04
<b>Tableau 2</b>	Principaux allèles et haplotypes de système HLA II prédisposant au DT1	06
<b>Tableau 3</b>	Caractéristiques de type MODY	09
<b>Tableau 4</b>	Différentes fractions de l'hémoglobine A1	13

## Liste des figures

<b>Figure 01</b>	Régulation de taux de glucose dans le sang par l'insuline	02
<b>Figure 02</b>	Arbre décisionnel menant au diagnostic de diabète	03
<b>Figure 03</b>	Représentation schématique d'une hémoglobine	11
<b>Figure 04</b>	Localisation chromosomique des gènes de l'hémoglobine	12
<b>Figure 05</b>	Représentation schématique de la fixation du glucose à l'extrémité N-terminale de la chaîne $\beta$ de l'hémoglobine	14
<b>Figure 06</b>	Mécanisme de la formation de l'HbA1c	14
<b>Figure 07</b>	Répartition des différentes hémoglobines chez le sujet adulte non diabétique	15
<b>Figure 08</b>	Processus de glycation	16
<b>Figure 09</b>	Répartition des patients selon le taux de HbA1c	20
<b>Figure 10</b>	Répartition des sujets diabétiques étudiés selon le taux de HbA1c	20
<b>Figure 11</b>	Répartition des sujets étudiés selon l'âge en pourcentage	22
<b>Figure 12</b>	Répartition des sujets étudiés selon l'âge par jour	22
<b>Figure 13</b>	Variation des taux de l'HbA1c avec l'âge	23
<b>Figure 14</b>	Répartition des sujets étudiés selon le sexe par jour	25
<b>Figure 15</b>	Répartition des sujets étudiés selon le sexe en pourcentage	25
<b>Figure 16</b>	Moyenne de HbA1c selon le sexe	26
<b>Figure 17</b>	Répartition selon le sexe et le poids	27
<b>Figure 18</b>	Répartition des patients du diabétologue selon le sexe	28
<b>Figure 19</b>	Répartition des patients du diabétologue selon l'âge	29
<b>Figure 20</b>	Moyenne de HbA1c selon le sexe chez les patients du diabétologue	29
<b>Figure 21</b>	Moyenne de HbA1c selon l'âge chez les patients du diabétologue	30
<b>Figure 22</b>	Répartition du taux de la glycémie à jeun en pourcentage	30
<b>Figure 23</b>	Courbe de corrélation entre la glycémie à jeun et le taux d'HbA1c	31
<b>Figure 24</b>	Corrélation entre la glycémie à jeun et le taux d'HbA1c	32



## Liste des abréviations

<b>ABCC8</b>	ATP binding cassette subfamily C member 8
<b>AGE</b>	Advanced glycation end-products
<b>CLBP</b>	Chromatographie liquide basse pression
<b>CLHP</b>	Chromatographie liquide haute performance
<b>CTLA-4</b>	Lymphocyte T cytotoxique associé-4
<b>DG</b>	Diabète gestationnel
<b>EDTA</b>	Acide éthylène diamine tétra-acétique
<b>GCK</b>	Glucokinase
<b>Hb</b>	Hémoglobine humaine
<b>HbA1c</b>	Hémoglobine glyquée
<b>Hb F</b>	L'hémoglobine fœtale
<b>HNF1a</b>	Facteur nucléaire hépatocytaire 1 alpha
<b>HNF1b</b>	Facteur nucléaire hépatocytaire 1 beta
<b>HNF4a</b>	Facteur nucléaire hépatocytaire 4 alpha
<b>INS</b>	Gène de l'insuline
<b>IPF</b>	Insulin promoter factor 1
<b>KCNJ11</b>	Potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 11
<b>LYP</b>	Lymphoïdes
<b>MODY</b>	Maturity onset diabetes of the young
<b>OMS</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PTPN22</b>	Protein tyrosine phosphatase, non receptor type 22
<b>SLC2A4</b>	Solute carrier family 2 member 4
<b>VNTR</b>	Nombre variable des répétitions en tandem

# **Introduction**

### Introduction

Dans le classement des maladies chroniques, la pathologie du diabète vient en deuxième position derrière l'hypertension artérielle. Selon les données de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le diabète est un problème majeur de santé publique, devenu une épidémie silencieuse en raison de l'augmentation significative de sa prévalence et de son incidence. Au cours des dernières années (2000-2019), le nombre et la prévalence du diabète dans la tranche d'âge 30-70 ans ont augmenté de 64,4%. Les patients diabétiques devraient atteindre 578 millions en 2030 et 700 millions en 2045.

L'augmentation de la mortalité due au diabète est liée à des facteurs de risque majeurs, tels que de mauvaises habitudes alimentaires, la prévalence de l'obésité, une baisse des niveaux d'activité physique et d'autres facteurs génétiques **(OMS, 2021)**.

Le diabète se caractérise par une élévation permanente de taux de glucose dans le sang (hyperglycémie), liée à une insuffisance de sécrétion et/ou d'action de l'insuline. Selon l'OMS il existe quatre formes de diabètes : le diabète de type 1, type 2, autres diabètes spécifiques (diabètes type MODY), et le diabète gestationnel **(Foudi, 2017)**.

La surveillance biologique du diabète est un élément essentiel dans la prise en charge médicale d'un patient diabétique. La mesure de l'hémoglobine glycosylée (HbA1c) est devenue une pratique courante chez les patients diabétiques pour suivre et ajuster le traitement.

Ainsi, le bilan biologique spécifique du diabète vise à vérifier le bon contrôle glycémique du diabète. Des études ont montré que la valeur clinique obtenue par la dose conventionnelle d'HbA1c permet de s'adapter au traitement du diabète et d'améliorer le contrôle métabolique **(Faoziath et al., 2009)**.

C'est dans cette optique que notre étude a été réalisée, elle a fait l'objet de recherches sur le contrôle de l'équilibre de la glycémie afin d'exposer les facteurs et les risques de diabète type 2.

# **Partie bibliographique**

# **Chapitre I : Le diabète**

## 1. Définition

Le diabète est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une perturbation au niveau de la régulation des glucides qui induit une hyperglycémie chronique (taux de sucre élevé dans le sang) (Chicha et El Kebir, 2019). Le diabète survient lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline (l'hormone qui régule la glycémie) (figure 1) ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (Sahnine et Yahiaoui, 2018). Les personnes diabétiques ont des complications microvasculaires spécifiques à long terme comme la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie (Wake et al., 2000).

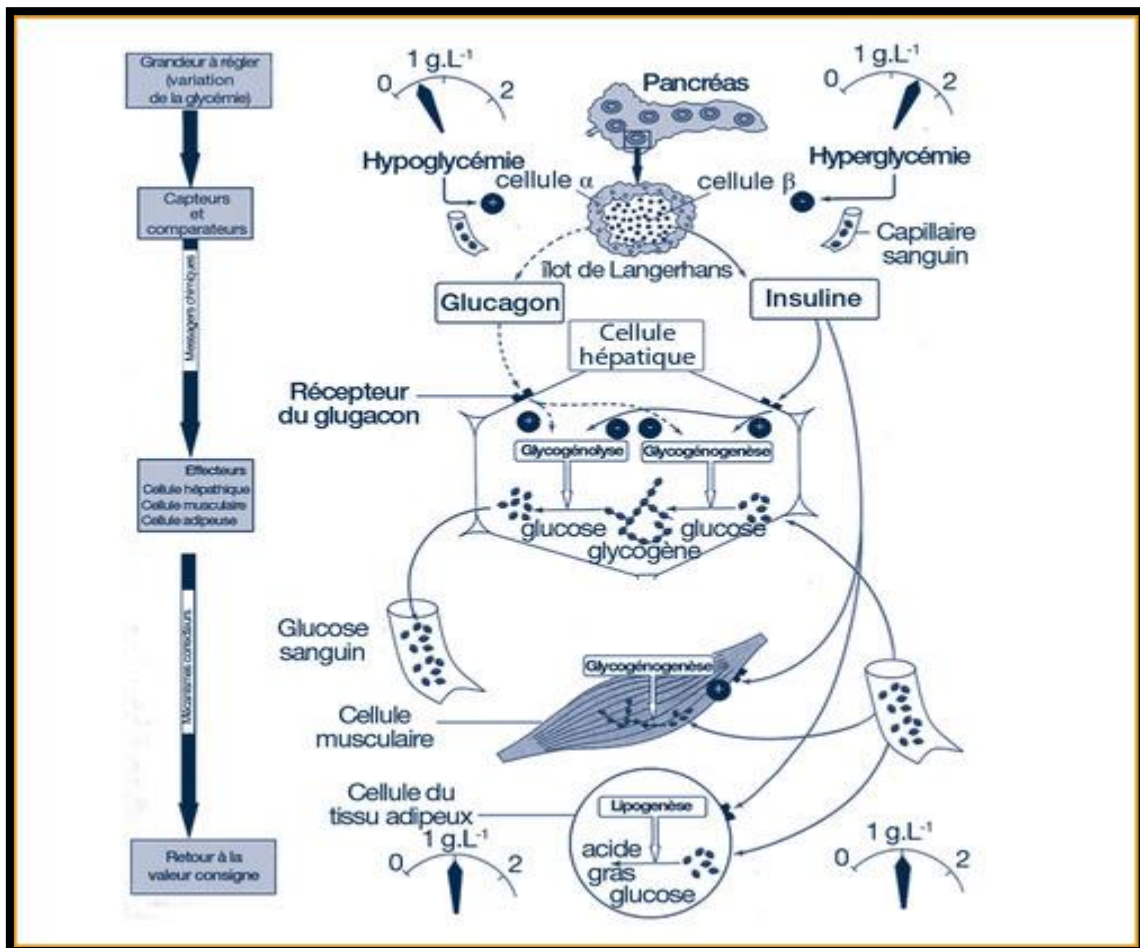


Figure 1: Régulation de taux de glucose dans le sang par l'insuline (Medicine Key.2017)

## 2. Diagnostique

Il est recommandé de proposer un dépistage à certaines personnes à risque, parmi les différents tests de dépistage la mesure de la glycémie veineuse plasmatique à jeun est actuellement le premier choix et devrait être validée par des études supplémentaires.

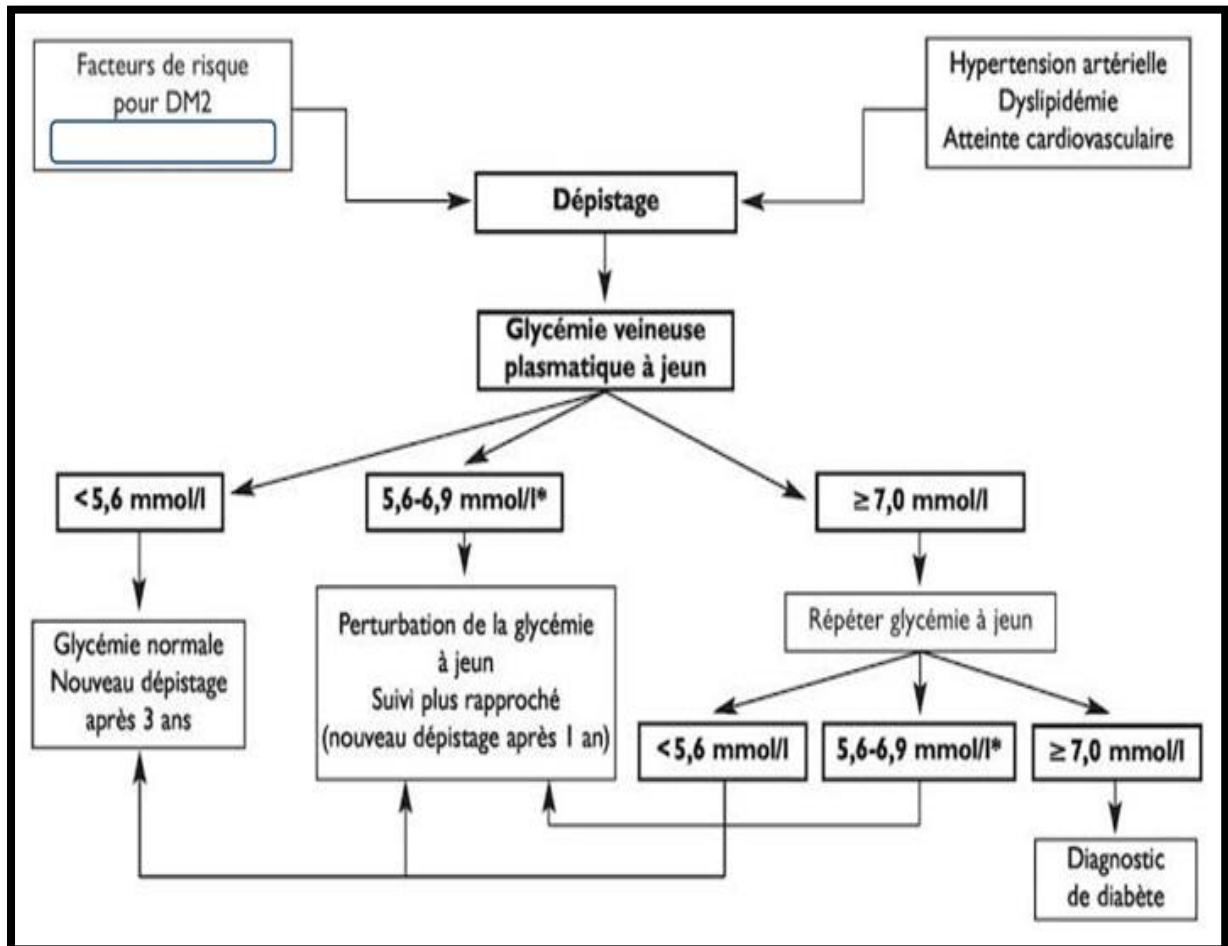


Figure 2: Arbre décisionnel menant au diagnostic de diabète (Procopiou, 2005)

### 2.1. Glycémie à jeun

Le diabète est diagnostiqué par la mesure de la glycémie à jeun :

- Glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) à deux reprises.
- Glycémie à jeun supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment de la journée. (ALD9, 2011).

### 2.2. Hémoglobine glyquée

Le dosage de l'hémoglobine glyquée est utilisé en pratique quotidienne pour le suivi à long terme de l'équilibre glycémique chez les patients atteints de diabète sucré et aussi pour son diagnostique (Gillery et al., 1998).

**Tableau 1:** Contrôles de HbA1c (Drouin et al., 2000)

Le contrôle	Le taux d'HbA1c
Bon contrôle	[4,2% ; 6,2%]
Contrôle acceptable	<8%
Mauvais contrôle	Plus de 8%

### 3. Types de diabète

Le diabète est une maladie chronique caractérisée par une hyperglycémie persistante, qui touche près de 8 % de la population mondiale. Les deux formes les plus courantes de diabète sont : le diabète de type 1 (DT1), (Diabète insulino-dépendant ou IDDM) et le diabète de type 2 (DT2), (Diabète non insulino-dépendant ou NIDDM). Bien que d'autres types peuvent être inclus, il s'agit du diabète gestationnel et du diabète à la maturité des jeunes (MODY) (Foudi, 2017).

#### 3.1. Diabète de type 1 (DT1)

Le diabète de type 1 est un diabète insulino-dépendant (DID) ou diabète juvénile, qui peut toucher des personnes de tout âge, mais il est généralement diagnostiqué chez les enfants ou les jeunes adultes, et représente 10 % des cas de diabète (Dean et Entyre, 2004).

Les troubles des lymphocytes T cytotoxiques CD4 + avec les lymphocytes T auxiliaire CD8+, conduisent à une destruction auto-immune des cellules  $\beta$  dans les îlots pancréatiques de Langerhans, donc le pancréas produit l'insuline de quantité insuffisante, qui entraîne une altération permanente du métabolisme du glucose (Gale, 2002).



### 3.2. Diabète de type 2 (DT2)

Le diabète de type 2 est un diabète non insulino-dépendant (DNID), c'est une maladie multifactorielle complexe, résulte par une mauvaise utilisation d'insuline par l'organisme, et les tissus sont moins sensibles à l'action de l'insuline (insulinorésistance), une réduction de l'utilisation du glucose par les cellules (notamment dans les muscles squelettiques, le tissu adipeux blanc et le foie) (**Vaxillaire et Froguel, 2003**). Ce type représente 90 % des cas de diabète, il touche des personnes âgées plus de 45 ans, et est lié au surpoids (**Chicha et El Kebir, 2019**).

### 3.3. Autres types de diabète

#### 3.3.1. Diabète à la maturité des jeunes (MODY)

Le diabète de type MODY se reconnaît par l'hyperglycémie modérée chez le sujet jeune, le plus souvent avant 25 ans, ils sont dus à des anomalies génétiques des cellules  $\beta$ -pancréatique, il se caractérise par l'absence des symptômes majeurs de diabète (d'obésité et d'auto-immunité des cellules bêta) (**Dean et Entyre, 2004**). Il représente la forme monogénique de DT2 la plus fréquente, il existe au moins six formes de MODY (**Vaxillaire et Froguel, 2003**).

#### 3.3.2. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel, appelé "diabète de grossesse", apparaît chez la femme enceinte à la fin du deuxième trimestre. C'est un trouble de tolérance aux glucides qui conduit à des degrés divers d'hyperglycémie (**Collège des enseignants d'endocrinologie, 2003**).

Chez les femmes atteintes de DG, le pancréas est insuffisamment adapté, et l'augmentation de la sécrétion d'insuline n'est pas suffisante pour vaincre l'insulinorésistance conduisant au développement d'une hyperglycémie.

## 4. Physiopathologie du diabète

Le diabète est une maladie multifactorielle possédant des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux qui destinent l'action de l'insuline.

### 4.1. Causes environnementales

Les différents facteurs environnementaux sont mis en cause de l'apparition de diabète, comme l'obésité, l'âge, le stress, l'alcool, le tabagisme, l'hypertension artérielle essentielle et la répartition abdominale sous-cutanée et viscérale des graisses (Crabbe, 2010).

### 4.2. Causes génétiques

#### 4.2.1. Diabète de type 1

Plusieurs facteurs génétiques sont les principales causes de l'apparition de DT1 (Foudi, 2017). L'étude des gènes candidats est depuis longtemps la principale méthode pour identifier les gènes de susceptibilité au diabète de type 1, ce qui a permis la découverte de HLA, INS, PTPN22, CTLA4 (Alddafari, 2011).

- **Les gènes HLA de classe II (IDDM1)**

Les gènes HLA de classe II, sont localisés sur le chromosome 6p21.31, les combinaisons des allèles polymorphes des gènes HLA DR et DQ sont le risque global pour les diabétiques de type 1, Les molécules HLA jouent un rôle primordial dans les réactions immunes, indispensables à la présentation des peptides antigéniques aux lymphocytes T et conditionnent la réponse immunitaire de type cellulaire (Philips et Radermecker, 2012).

**Tableau 2:** Principaux allèles et haplotypes de système HLA II prédisposant au DT1

HLA-DR	HLA –DQ (chaîne $\alpha$ )	HLA-DQ (chaîne $\beta$ )
DR3 et DR4	DQA1 0301 DQA1 0501	DQB1 Asp 57 négative DQB1 0201, DQB1 0302

Les hétérozygotes des allèles HLA-DR (DR3-DR4) ont un risque particulièrement élevé de développer un DT1. Les allèles de classe II HLA-DQ composés d'une chaîne  $\beta$  et d'une chaîne  $\alpha$  sont impliqués dans la prédisposition au DT1. L'absence d'un acide aminé

aspartique en position 57 de la chaîne  $\beta$  DQ jouerait un rôle déterminant dans la prédisposition au DT1, par contre sa présence joue un rôle protecteur dans le risque de développer le DT1 (**Philips et Radermecker, 2012**). Les individus ayant deux haplotypes DRB1-DQA1 DQB1 ont un risque de DT1 significativement plus élevé (**Dean et Entyre, 2004**).

- **gène INS (IDDM2)**

Le locus IDDM2 localisée sur le chromosome 11p15.5, région flanquant le gène de l'insuline qui contient une courte séquence d'ADN qui se répète plusieurs fois (nombre variable des répétitions en tandem VNTR) (**Alddafari, 2011**). Il existe deux variantes courantes de gène INS (classe I et classe III) :

Les variantes de classe I sont plus courtes et sensibles tandis que les variantes de classe III sont plus longues et semblent être principalement protectrices, et produisent des niveaux plus élevés d'ARNm d'insuline que les variantes de classe I. plus les VNTR sont longs, plus d'insuline est produite dans le thymus (**Dean et Entyre, 2004**).

- **gène PTPN22**

Le gène PTPN22 est localisé sur le chromosome 1p13.3-p13.1 et code pour la tyrosine phosphatase spécifique des lymphoïdes (Lyp), il est un inhibiteur important de l'activation et de prolifération des lymphocytes T (**Gizeh et al., 2013**). La substitution de la cytosine par la thymine en position 1858 du gène PTPN22, entraîne une mutation de l'arginine en tryptophane, la mutation perturbe la signalisation TCR incontrôlée et a une activation prolongée inappropriée des lymphocytes T, qui induit et maintient l'auto-immunité (**Xu, et al., 2007**).

- **gène CTLA-4 (IDDM12)**

Le gène CTLA-4 (lymphocyte T cytotoxique associé-4), localisé sur le chromosome 2q33.2, est un gène candidat fort pour la maladie auto-immune à médiation par les lymphocytes T. Un polymorphisme A/G de l'exon 1 en position 49 de ce gène induit une substitution de la thréonine par l'alanine au niveau du codon 17, cette mutation est responsable de la prédisposition au diabète de type 1 (**Nisticò et al., 1996**). La molécule CTLA-4 agit comme un régulateur négatif de l'activation des lymphocytes T en induisant l'apoptose des lymphocytes T activés (**Abid et al., 2001**).

### 4.2.2. Diabète de type 2

Des études familiales ont montré que les facteurs génétiques sont impliqués dans l'apparition du diabète de type 2. La consistance des jumeaux monozygotes se situe entre 60% et 100%. 30% avec un parent atteint de diabète, et de 70% si les deux parents le sont (**Simonis-Bik et al., 2010**). Plusieurs gènes candidats sont impliqués dans la fonction des cellules  $\beta$  pancréatiques, l'action de l'insuline, le métabolisme du glucose ou d'autres conditions métaboliques qui augmentent le développement de DT2.

Le gène ABCC8 qui code pour le récepteur d'urée sulfonylurée (SUR), et le gène KCNJ11 qui code pour une protéine Kir6.2, sont localisés sur le chromosome 11p15.1. Ces gènes jouent un rôle clé dans la régulation et la libération d'hormones, telles que l'insuline et le glucagon, dans la cellule bêta (**Dean et Entyre, 2004**). Des mutations dans KCNJ11 ou ABCC8 peuvent réduire l'activité des canaux KATP, entraînant une augmentation de la libération d'insuline et une hypoglycémie.

### 4.2.3. Diabète de la maturité des jeunes

MODY est une forme monogénique rare de diabète de type 2 qui a un mode de transmission autosomique dominant, conduisant à un dysfonctionnement des cellules  $\beta$ . Les sous-variantes les plus importantes sont situées sur les chromosomes 20, 7, 12, 13 et 17 et 2 (tableau 3). Les gènes MODY peuvent également jouer un rôle mineur dans la forme courante de diabète de type 2 (**Shuldiner et Silver, 1996**).

Dans une étude d'une population de 67 enfants diabétiques de type MODY, les résultats ont montré que 42 cas (63 %) de MODY-2 par mutation de la glucokinase, 14 cas (21 %) de MODY-3 et 11 cas (16 %) de (MODY-X) (**Xu et al., 2007**).

**Tableau 3:** Caractéristiques de type MODY (Vaxillaire et Froguel, 2003)

	<b>MODY-1</b>	<b>MODY-2</b>	<b>MODY-3</b>	<b>MODY-4</b>	<b>MODY-5</b>	<b>MODY-6</b>
<b>Locus</b>	20q12	7p15	12q22-24	13q12	17q12	2q32
<b>Gène</b>	TCF14/ HNF4 $\alpha$	Glucokinase	TCF1/ HNF1 $\alpha$	IPF1	TCF2/ HNF1 $\beta$	beta2/ neuro
<b>Découverte</b>	1996	1992	1996	1997	1997	1999
<b>Age</b>	post- puberté	Adolescence	Post- puberté	Adulte jeune	Variable	Adulte jeune
<b>Sévérité</b>	Sévère	Moyen	Sévère	Sévère	Sévère	Sévère
<b>Distribution</b>	Rare	10-65%	20-75%	Rare	Rare	Rare

- **MODY-1**

Le gène HNF-4-alpha, localisé sur le chromosome 20q12-q13.1, est exprimé dans le foie et la cellule bêta du pancréas endocrine, joue un rôle dans la régulation positive de l'activité de protéine HNF-4-alpha, des mutations du ce gène sont associées à une forme de diabète appelée diabète (MODY-1) par diminution de la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (Messaaoui et al., 2016).

- **MODY-2**

Le gène de la glucokinase est localisé sur le chromosome 7p15, la GCK joue un rôle dans le contrôle du métabolisme du glucose dans les cellules du pancréas (Vaxillaire et Froguel, 2003). Des mutations sont associées à des anomalies de la sécrétion d'insuline qui entraînent une légère hyperglycémie chronique et une altération de la tolérance au glucose (Xu. et al., 2007).

- **MODY-3**

Le gène HNF-1-alpha, localisé sur le chromosome 12q22.24, est exprimé dans les cellules telles que le foie, les reins, le pancréas et les intestins. Une mutation du gène HNF-1-alpha donne des anomalies de la sécrétion d'insuline et une diminution du seuil rénal pour le glucose (**Messaaoui et al., 2016**).

- **MODY- 4**

Le gène de l'insulin promoter factor 1 (IPF1), localisé sur le chromosome 13q12, joue un rôle dans la différenciation et la maturation de la cellule bêta, et transcription des gènes tels que l'insuline, GLUT2, la glucokinase et du glucagon (**Messaaoui et., al 2016**). Les personnes atteintes de MODY4 peuvent également développer un DT2 (**Dean et Entyre, 2004**).

- **MODY- 5**

Le gène HNF-1-bêta, situé sur le chromosome 17q12, joue un rôle dans le développement du pancréas, des reins et du tractus uro-génital. Une mutation de ce gène diminue la sécrétion d'insuline en réponse au glucose (**Messaaoui et., al 2016**).

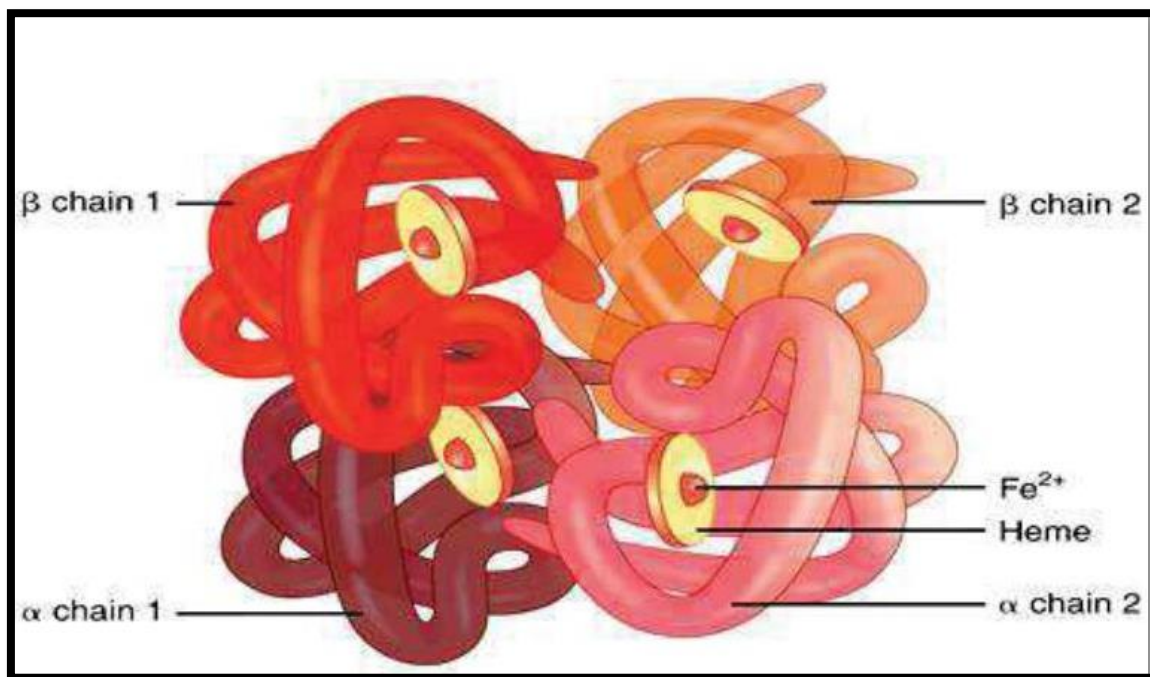
- **MODY- 6**

Le gène " Neurogenic differentiation factor-1 ", situé sur le chromosome 2q32, intervient dans la différenciation de la cellule bêta et la régulation du développement du pancréas endocrine. Une mutation du gène neurogenic differentiation factor-1 diminue la sécrétion d'insuline et entraîne une hyperglycémie progressive (**Messaaoui et al., 2016**).

## **Chapitre II : Hémoglobine glyquée**

## 1. Hémoglobine humaine

L'hémoglobine humaine (Hb) est une protéine tétramère de 64,5 kD composée de quatre sous-unités identiques par paires (sous-unité  $\alpha$  de 141 AA et sous-unité  $\beta$  de 146 AA) liées par des interactions ioniques. Chaque sous-unité renferme dans sa poche hydrophobe un site de liaison à l'oxygène ( $O_2$ ) et un groupement hème contenant un atome de fer ( $Fe^{2+}$ ) (figure 3). Une molécule d'hémoglobine a la capacité de fixer quatre molécules d' $O_2$  (une pour chaque atome de fer) pour former de l'oxyhémoglobine (**Caron, 1999**).



**Figure 3** : Représentation schématique d'une hémoglobine (**Chicha et El Kebir, 2019**)

### 1.1. Différentes hémoglobines exprimées au cours de la vie

L'hémoglobine est composée de deux chaînes  $\alpha$  (ou embryonnaire  $\zeta$ ) et deux chaînes non  $\alpha$  ( $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ) (**Chabi, 2014**):

- Vie embryonnaire: Hb Gower 1 ( $\zeta_2 \epsilon_2$ ), Gower 2 ( $\alpha_2 \epsilon_2$ ), Portland ( $\zeta_2 \gamma_2$ ).
- Vie fœtale: Hb F ( $\alpha_2 \gamma_2$ ).
- Vie adulte: Hb A ( $\alpha_2 \beta_2$ ), Hb A2 ( $\alpha_2 \delta_2$ ), Hb F ( $\alpha_2 \gamma_2$ ).



## 1.2. Gènes de l'hémoglobine

Les gènes  $\alpha 1$  et  $\alpha 2$  sur chromosome 16p13.3 codent la synthèse de la chaîne  $\alpha$ , les gènes  $\gamma G$  et  $\gamma A$  sur le chromosome 11p15.5 codent la synthèse de la chaîne  $\gamma$  et les chaînes  $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$  proviennent d'un seul gène sur les chromosomes 11p15.5 et 16p13.3 (figure 4) (Barrère, 2005).

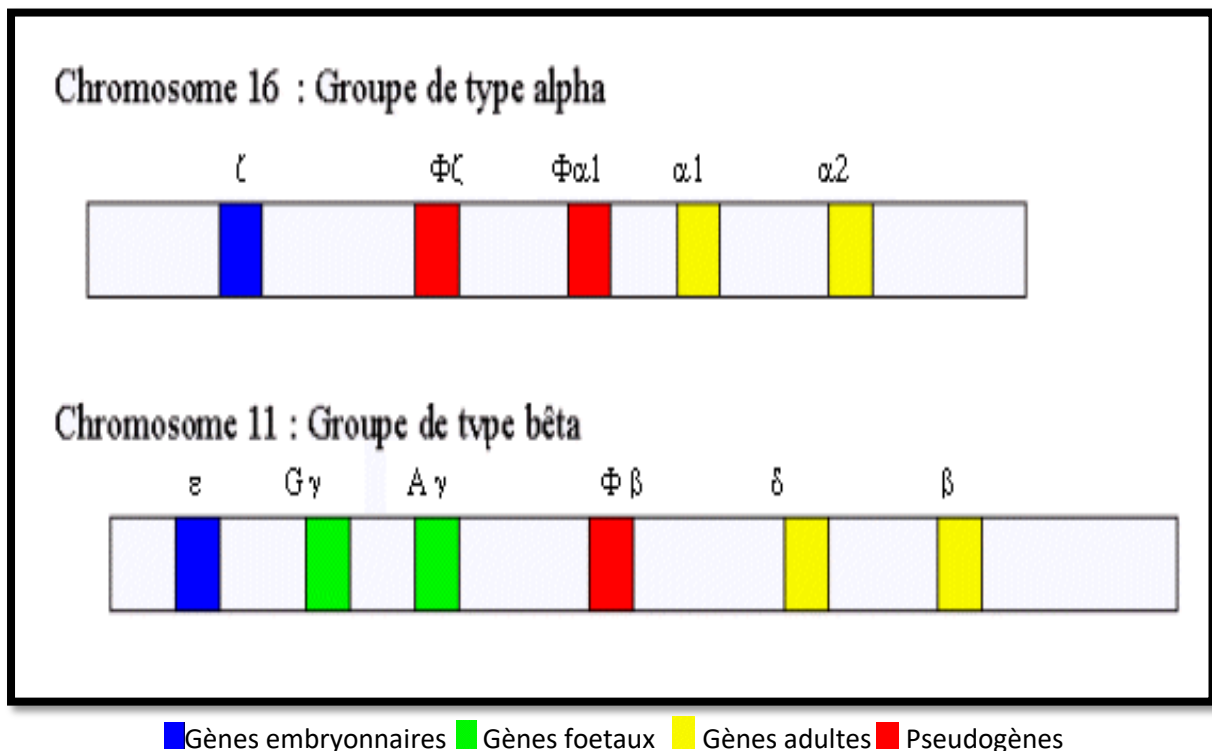


Figure 4 : Localisation chromosomique des gènes de l'hémoglobine (Barrère, 2005)

## 2. Hémoglobine glyquée (glycosylée)

L'hémoglobine glyquée (figure 5) est le reflet de la glycémie moyenne des 2 à 3 mois précédents le jour du prélèvement (la durée de vie des globules rouges) (Précis de Biopathologie, 2012). Elle est synthétisée, par la fixation non enzymatique, lente et irréversible d'ose sur les fonctions amines de la globine. Dans le cas d'hémoglobine A1 l'ose est fixé à l'extrémité N-terminale de chaîne  $\beta$  et selon la nature de l'ose il existe plusieurs fractions (tableau 4) (Zendjabil, 2015).

**Tableau 4:** Différentes fractions de l'hémoglobine A1

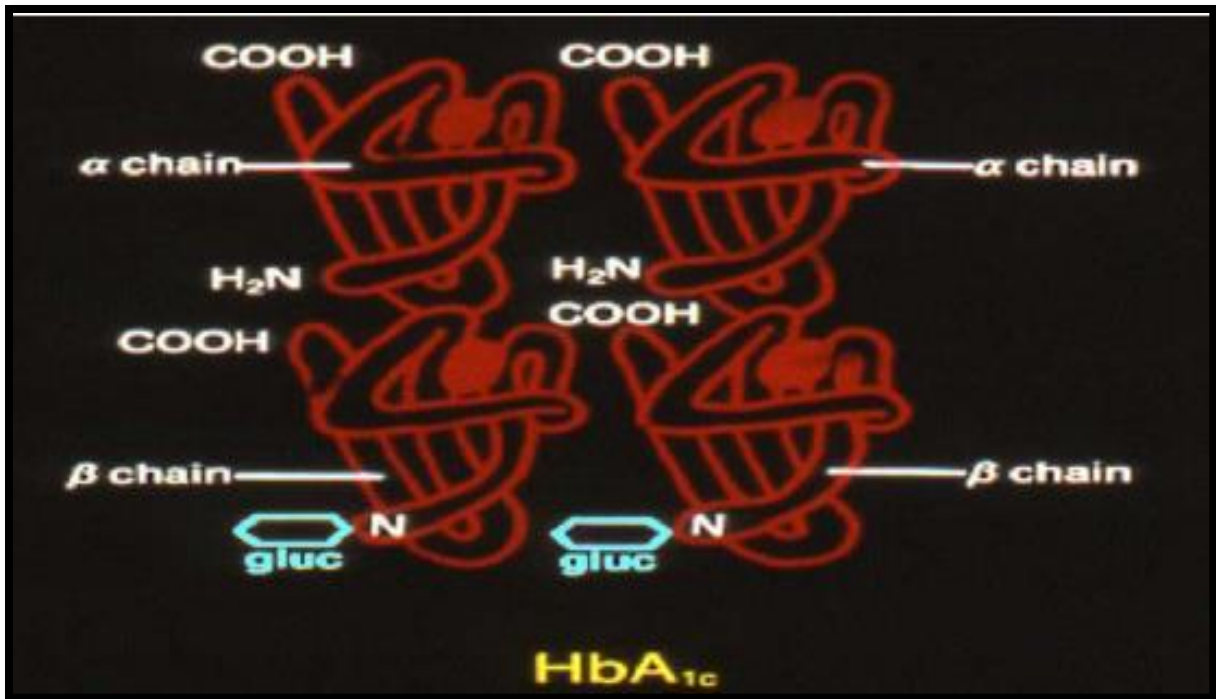
L'hémoglobine A1	La nature de l'ose
HbA1a1	fructose 1,6 bi phosphate
HbA1a2	glucose-6-phosphate
HbA1b	Pyruvate
HbA1c	Glucose

### 3. HbA1c

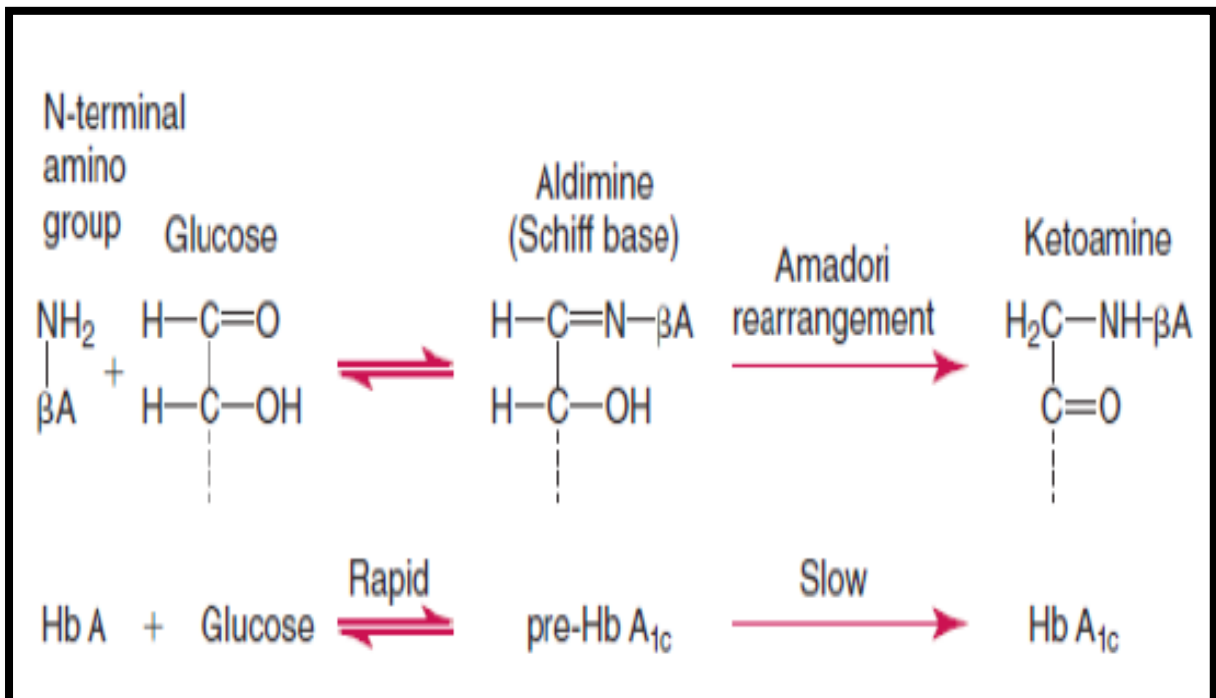
L'HbA1c est la principale forme d'hémoglobine glycosylée exprimée en pourcentage (entre 4.2 et 6.2 % à l'état normal), est considérée comme un test de référence dans le diagnostic et le suivi des patients atteints de diabète, cela est lié à son dosage trimestriel qui est indépendant de l'heure du prélèvement et son exposition totale au glucose sur une période de 3 mois (Colette et Monnier, 2017).

#### 3.1. Mécanisme de la formation de l'HbA1c

L'hémoglobine glyquée HbA1c est synthétisée par la glycation non enzymatique, caractérisée par la liaison du glucose à l'extrémité N-terminale de la chaîne  $\beta$  de l'hémoglobine (Figure 5). Elle se forme en deux étapes: première est rapide et réversible qui donne l'HbA1c instable (Hb pré-A1c) caractérisée par une fonction aldimine. Dans la deuxième étape, il se passe un réarrangement lent pour donner l'HbA1c stable (formation d'une liaison cétoamine) (figure 6,8) (Camara, 2014).



**Figure 5:** Représentation schématique de la fixation du glucose à l'extrémité N-terminale de la chaîne β de l'hémoglobine (Bigot-Corbel, 2012)

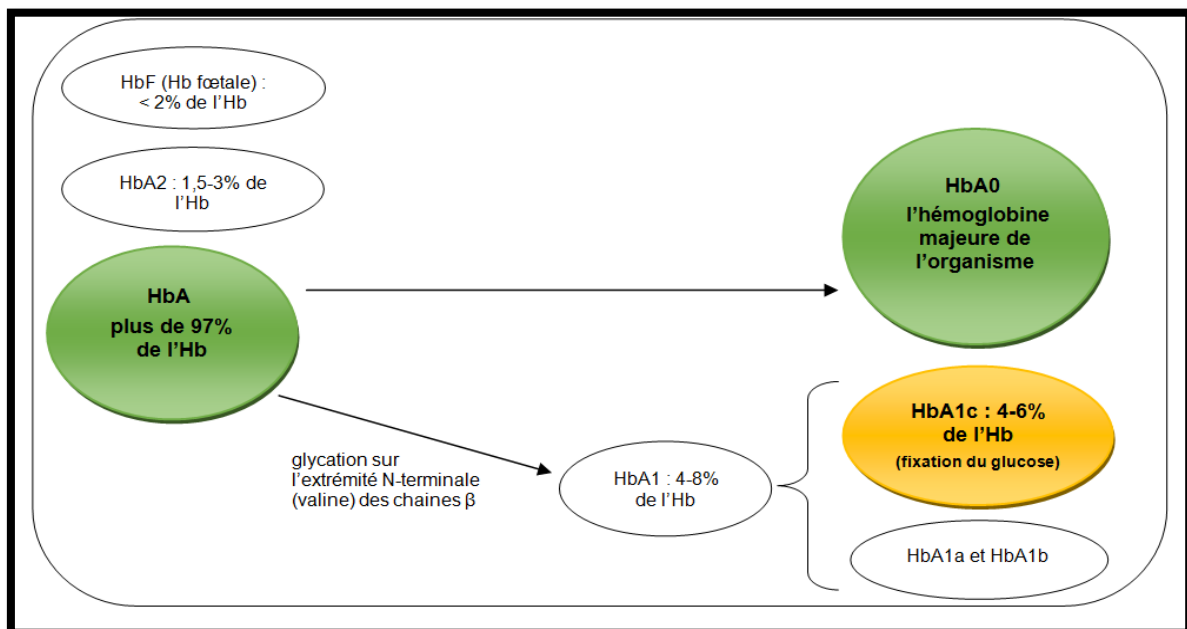


**Figure 6:** Mécanisme de la formation de l'HbA<sub>1c</sub> (Bala et Meenakshi, 2019)

### 3.1.1. Glycation non enzymatique

La glycation est une modification post-traductionnelle non enzymatique qui commence par l'interaction entre les sucres et les groupements amines de la protéine, entraînant la formation des bases de Schiff caractérisées par des liaisons aldimes instables. Cette liaison est facilement hydrolysée pour libérer du sucre, mais elle peut également subir des réarrangements moléculaires (Amadori) qui se caractérisent par l'établissement d'une liaison cétoamine plus forte, pour former un intermédiaire stable (produit d'Amadori) (**Jaisson et Gillery, 2018**). L'HbA1c est le plus connu d'entre eux, et il existe trois autres hémoglobines A1 différentes (HbA1a1, HbA1a2 et HbA1b). L'HbA1c représente 60 à 80% des hémoglobines glyquées totale (4% à 6% de l'hémoglobine totale) (**Fournet, 2016**) (Figure7). Au fil du temps, les produits Amadori subiront des changements supplémentaires tels que l'oxydation, le clivage et le pontage, ce qui conduira à la formation de produits complexes (Produits de glycation avancée AGE) (**Jaisson et Gillery, 2018**) (figure8).

Les réactions chimiques de la glycation peuvent être influencées par plusieurs paramètres : Température ; PH ; concentration et la nature des oses ; concentration, accessibilité et la demi-vie des protéines (**Bigot-Corbel, 2012**).



**Figure 7 :** Répartition des différentes hémoglobines chez le sujet adulte non diabétique (**Fournet, 2016**)

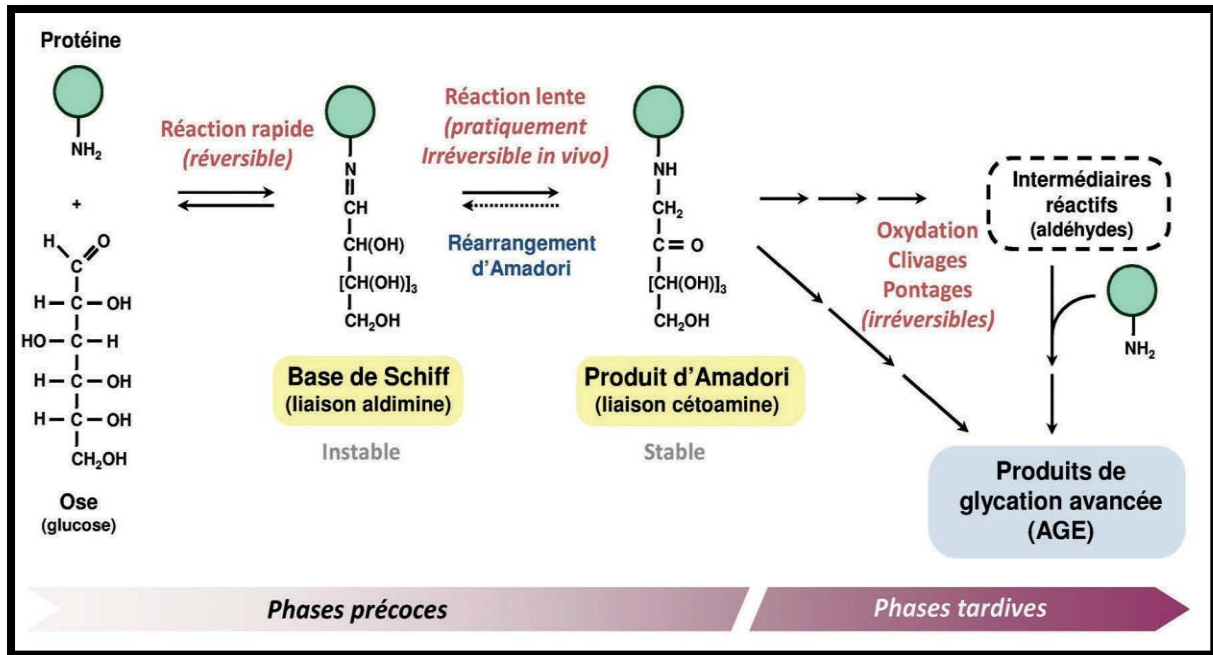


Figure 8: Processus de glycation (Jaisson et Gillery, 2018)

#### 4. Méthodes de dosage de l'HbA1c

Il existe plusieurs technologies différentes pour doser l'HbA1c, basées sur quatre méthodes :

##### 4.1. Chromatographie d'échange ionique

Quand le glucose se lie à l'extrémité N-terminale de la globine, cela augmente la charge négative du groupement amine, ce qui permet de séparer les composants de l'hémoglobine par la chromatographie échangeuse de cations (utilisation des résines chargées négativement), donnant des pics correspondant à chaque fraction d'hémoglobine sur un chromatogramme (Razzouki, 2016). Il existe plusieurs types de support chromatographique (Camara, 2014):

- **Mini colonne** : Ces méthodes présentent des aléas méthodologiques très importants, la standardisation est donc difficile.
- **Chromatographie liquide haute performance (CLHP)**: dans cette méthode l'automatisation est presque complète mais nécessite un lourd investissement en matériel.
- **Chromatographie Liquide Basse Pression (CLBP)** : Cette méthode est plus simple et moins coûteuse que CLHP.

Ces technologies ont l'avantage de mettre en évidence des variantes d'hémoglobine et sont très sensibles aux conditions techniques (température, pH, dilution de l'échantillon, force ionique, taille de la colonne).

### 4.2. Chromatographie d'affinité

Les hémoglobines glyquées ont une affinité pour les dérivés des acides boroniques et phénylboroniques, qui forment des complexes avec les groupements 1-2-cis diol engendrés par la fixation de molécules d'hexoses sur l'hémoglobine (**Razzouki, 2016**). Dans cette méthode la séparation des molécules sera réalisée en fonction de leur capacité à se lier à des ligands spécifiques fixés sur la résine (**Ladram et Camus, 2012**).

### 4.3. Electrophorèse

C'est une technique simple qui permet de tester plusieurs échantillons à la fois, le plus souvent, elle est testée en gel d'agarose dont la quantification des fractions est densitométrique. Les résultats obtenus dépendent de la rigueur de la production et de la qualité du matériel utilisé (**Camara, 2014**).

### 4.4. Technologie immunologique

Elle utilise des anticorps contre l'extrémité N-terminale de la chaîne de la globine, mais elle a l'inconvénient d'être limitée par la nature de l'épitope reconnu (**Razzouki, 2016**).

# **Partie pratique**

# **Matériel et méthodes**



Notre étude est réalisée au niveau du laboratoire d'analyses médicales du Dr TOUATI Latifa Epse Djama, situé au Boulevard Krim Belkacem de la commune de BEJAIA durant une période d'un mois allant du 27 avril au 27 mai 2021. Il s'agit d'une étude épidémiologique (descriptive) de l'hémoglobine glyquée chez les patients étudiés.

### 1. Population étudiée

L'étude a concerné 773 patients qui se sont présentés pour le dosage d'hémoglobine glyquée (HbA1c), parmi eux 422 patients sont aussi concernés par le dosage de la glycémie à jeun. Chaque patient est identifié par : nom, prénom, âge, sexe et numéro de référence.

### 2. Echantillonnage

Les prélèvements sanguins ont été effectués à partir des veines (sang veineux) en général au pli du coude après au moins 08 heures de jeun. Il est à noter que pour la mesure de l'HbA1c, il n'est pas nécessaire que le patient soit à jeun.

### 3. Dosage de l'HbA1c

Le dosage de l'HbA1c a été réalisé sur un automate D-10 chez Bio-Rad après avoir déposé le sang total prélevé dans des tubes EDTA (Acide éthylène diamine tétra-acétique) de couleur mauve.

#### 3.1. L'automate D-10

Le programme d'hémoglobine D-10 est un analyseur compact et peu encombrant (taille : 402 mm (largeur) x 476 mm (hauteur) x 534 mm (profondeur), poids 35 kg), utilisé pour la détermination quantitative de l'hémoglobine (A1c, A2, F) par chromatographie liquide haute performance par échange d'ions (CLHP), avec un temps d'analyse de trois minutes par échantillon et une capacité de chargement de 10 tubes par série. Il comprend un système de prélèvement, de dilution des échantillons et de lavage ; un module chromatographique avec une pompe à double piston ; une vanne et une boucle d'injection de 25 µL ; un boîtier thermostat contenant une colonne échangeuse d'ions ; un module électronique comprenant une imprimante, un écran tactile et un PC équipé d'un logiciel permettant une connexion bidirectionnelle avec logiciel du laboratoire (**Chicha et El Kebir, 2019**).

Les échantillons sont automatiquement dilués sur le D-10 et injectés dans la cartouche analytique, et délivre un gradient de tampon programmé de force ionique croissante à la cartouche, où les hémoglobines sont séparées en fonction de leurs interactions ioniques avec le matériau de la cartouche, qui ensuite passent dans la cellule où les changements d'absorbance à 415 nm sont mesurés (**Chicha et El Kebir, 2019**). Le D-10 génère des rapports d'analyse pour chaque échantillon qui comporte: date et heure du test; identification de l'échantillon; numéro de série, numéro d'injection, position de l'échantillon sur l'étagère, chromatogramme; temps de rétention des différents pics et le taux d'HbA1c (%) (**Ouzzif et al, 2009**).

#### **4. Dosage de la glycémie à jeun**

Le sang total prélevé est déposé dans un tube de couleur vert contenant de l'héparine qui empêche le sang de coaguler, après sa centrifugation (4000 tours pendant 10 minutes) passe dans l'automate Au de Beckman qui prend uniquement le sérum.

## **Résultats et discussion**

## 1. Répartition des sujets étudiés selon le taux de HbA1c

Les résultats de cette répartition sont illustrés dans les figures 9 et 10.

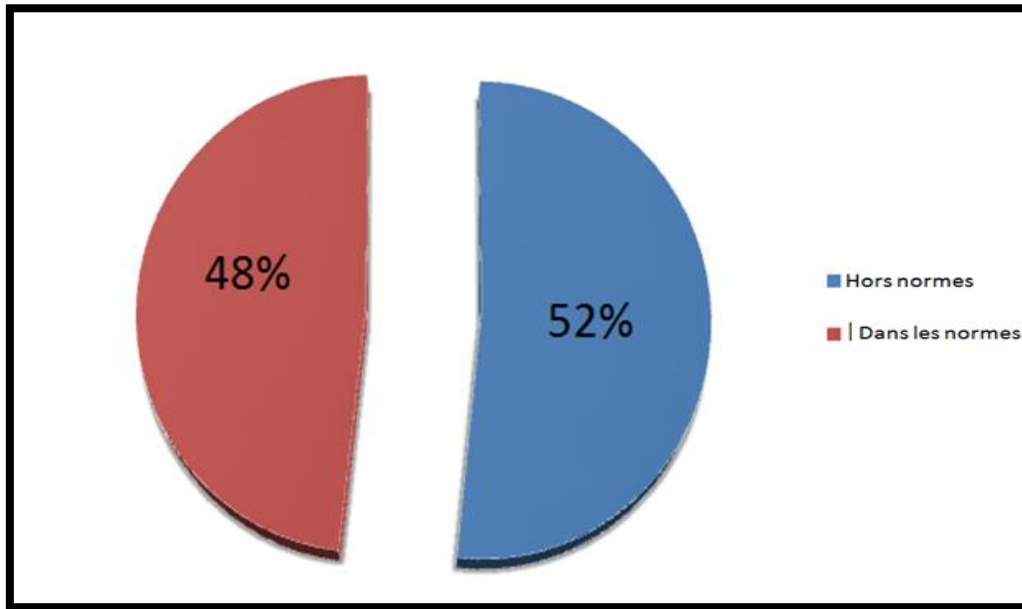


Figure 9: Répartition des patients selon le taux de HbA1c

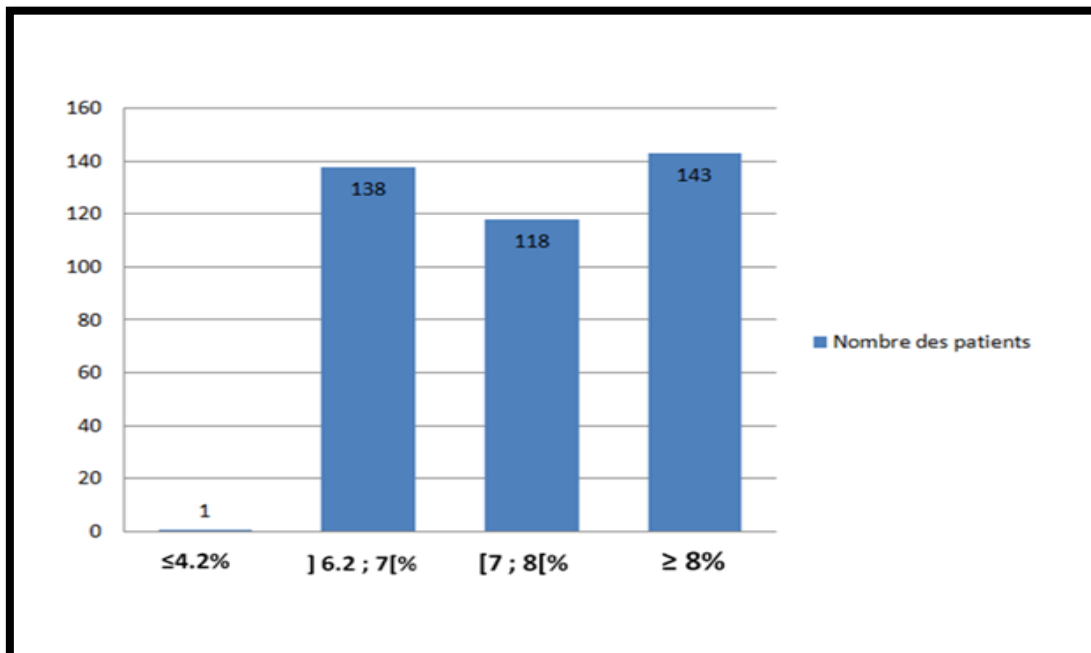


Figure 10: Répartition des sujets diabétiques étudiés selon le taux de HbA1c

D'après la figure 9 les 773 patients sont divisés en deux groupes :

- Un groupe représente 48% des patients (373) ont la valeur de l'HbA1c dans les normes [4.2 ; 6.2]%, où on peut déduire qu'il y a parmi eux des patients sains et d'autres diabétiques mais qui ont suivi rigoureusement leur traitement avec une bonne hygiène de vie.
- Un autre groupe représente 52% des patients (400) qui ont la valeur de HbA1c hors normes, cela est suffisant pour attester qu'ils sont atteints de diabète.

La répartition des sujets diabétiques (400 patients) selon le taux de HbA1c est représentée dans la figure 10:

- 138 des patients (34 %) ont des valeurs de l'Hba1c entre 6.2 et 7%. Cette frange est dite vigoureuse, son espérance de vie est jugée satisfaisante.
- 118 des patients (30%) ont des valeurs de l'HbA1c entre 7 et 8%. Cette frange de la population dite fragile, dont leur état de santé intermédiaire peut basculer dans la catégorie des malades, où cette dernière catégorie représente 36% des patients (143), ont des valeurs de l'HbA1c plus de 8%, qui sont en mauvaise état de santé en raison d'une polyopathie chronique, dont les causes sont: mauvaise hygiène de vie et le non suivi médical etc.
- Un seul patient présentant une valeur d'Hba1c inférieure à 4.2, il a fait une hypoglycémie qui est une complication du diabète.

**Selon Khaw et al., 2004**, Les personnes ayant des concentrations d'hémoglobine A1c inférieures à 5 % présentaient les taux les plus faibles de maladies cardiovasculaires et de mortalité; une augmentation du taux d'hémoglobine A1c de 1 point de pourcentage était associée à un risque relatif de décès. En d'autres termes, les complications sont d'autant plus fréquentes et plus graves que l'HbA1c est plus élevée, et que la durée d'évolution du diabète est plus longue.

## 2. La répartition des sujets diabétiques étudiés selon l'âge et le sexe

Parmi la population étudiée nous avons mentionné 400 patients diabétiques où la valeur HbA1c dépasse les normes (Plus de 6,2%).

## 2.1. Selon l'âge

Les résultats de la répartition des sujets étudiés selon l'âge sont représentés dans les figures 11, 12 et 13.

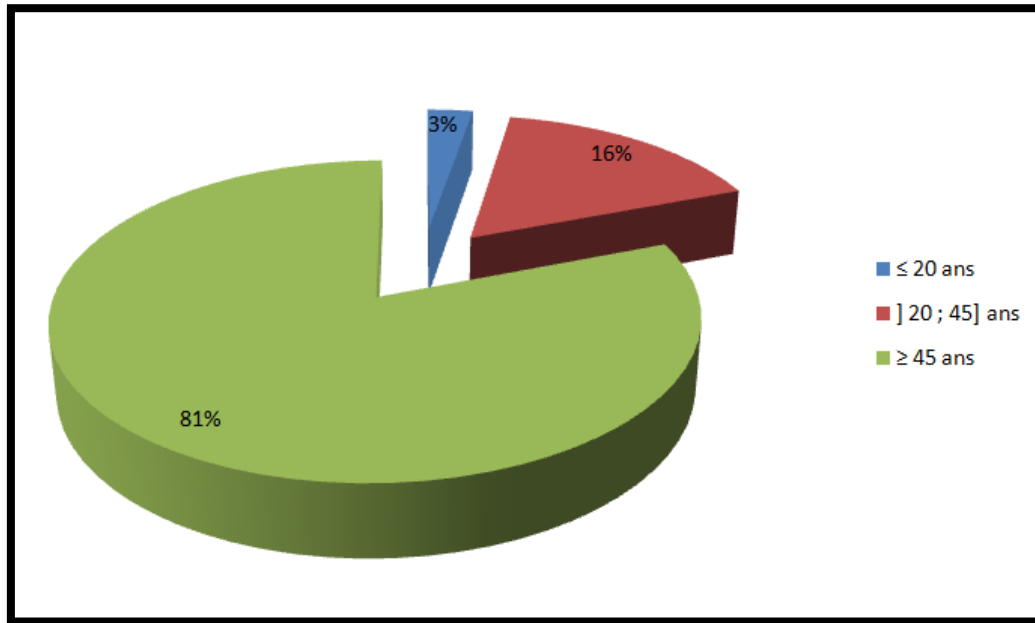


Figure 11: Répartition des sujets étudiés selon l'âge en pourcentage

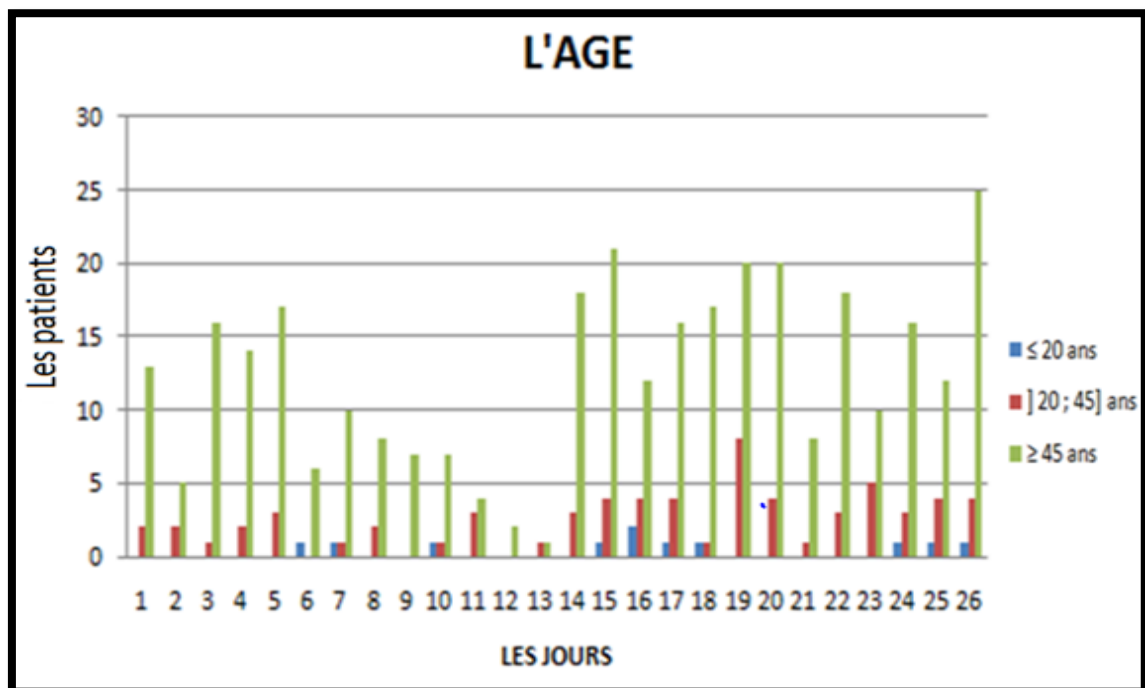


Figure 12: Répartition des sujets étudiés selon l'âge par jour

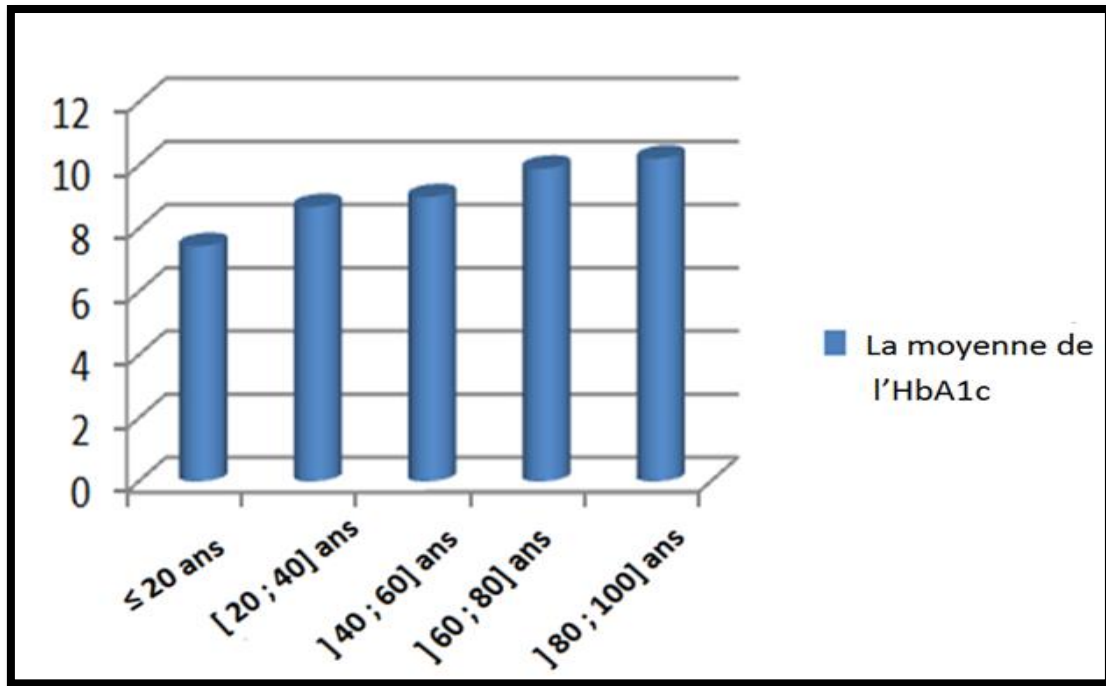


Figure 13: Variation des taux de l'HbA1c avec l'âge

D'après les figures 11, 12 et 13 :

- La tranche d'âge la plus fréquente dépasse 45 ans, avec un pourcentage de 81% (323 cas), la figure 12 montre que cette tranche est quotidiennement la plus touchée durant les vingt six jours d'étude. S'ensuit la tranche d'âge entre 20 et 45 ans, avec un pourcentage de 16% (66 cas).
- La tranche d'âge la moins touchée est celle de moins de 20 ans, qui représente 3% (11cas) de la population diabétique étudiée, vu que durant les vingt six jours d'étude, le nombre des patients est nul ou presque (figure 12).
- La figure 13 montre l'augmentation de la moyenne de l'HbA1c de 7.45% jusqu'à 10.55% en fonction de l'âge [ $\leq 20$ ans ; 100 ans].

Donc la majorité des sujets étudiés sont des diabétiques type 2 et les sujets de moins de 45 ans sont des diabétiques de type 1, car le DT1 est diagnostiqué chez les enfants et les jeunes adultes, tandis que le DT2 touche majoritairement les personnes âgées (plus de 45 ans).

Les résultats de cette répartition peuvent être expliqués par plusieurs facteurs :

- La diminution du renouvellement des globules rouges associée à l'âge (**Nuttall FQ, 1999**).
- La diminution de la fonction des cellules  $\beta$  est la source d'une carence relative en sécrétion de l'insuline (insulinosécrétion) chez les patients âgés, ce qui conduit à un développement lent de la maladie (DT2).
- La diminution de la sécrétion des récepteurs membranaires de l'insuline favorise l'insulinorésistance.
- Les niveaux de glycémie postprandiales plus élevés chez les personnes âgées que chez les plus jeunes (**Qiao Q et al., 2003**).
- Les facteurs génétiques impliqués dans la prédisposition de DT2, comme les anomalies de la sécrétion et de résistance de l'insuline.
- L'insuffisance cardiaque incidente dans une population âgée est associée à un taux élevé d'HbA1c (**Matsushita et al.2010**).
- Le manque d'activité physique, et le style de vie sédentaire.

### 2.2. Selon le sexe

Les cas collectés pour cette étude ont été répartis selon le sexe des patients et les résultats de cette répartition sont illustrés dans les figures 14, 15 et 16.



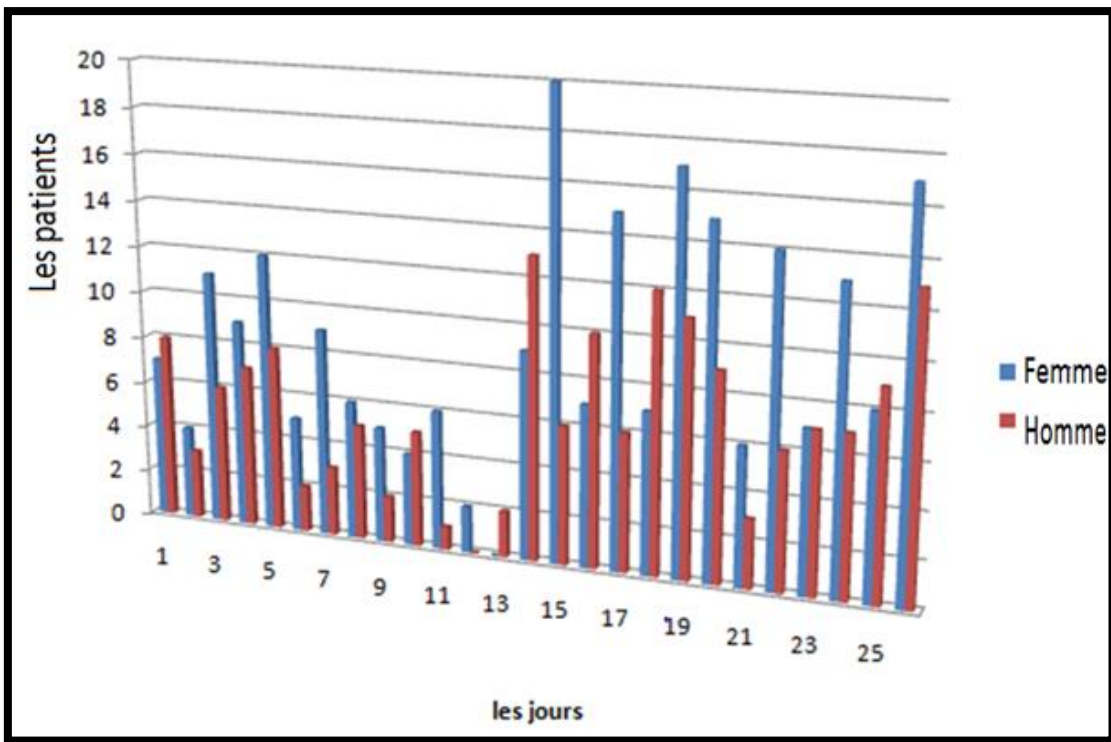


Figure 14: Répartition des sujets étudiés selon le sexe par jour

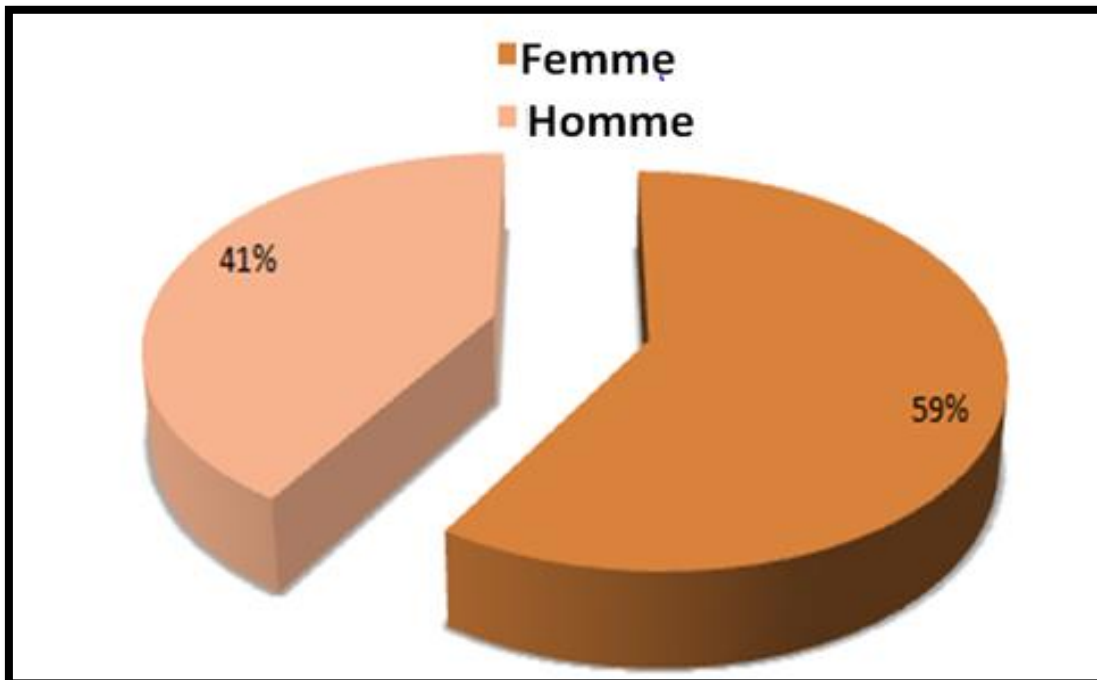
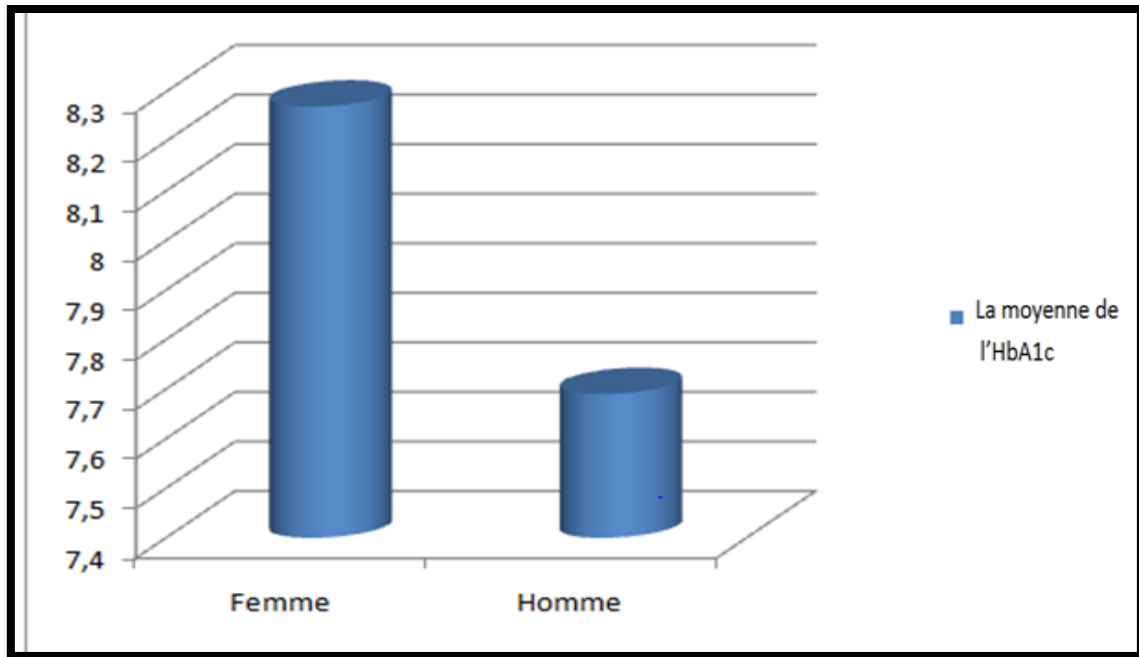


Figure 15: Répartition des sujets étudiés selon le sexe en pourcentage



**Figure 16:** Moyenne de HbA1c selon le sexe

Les figures 14 et 15 montrent une dominance du diabète chez les sujets de sexe féminin par rapport au sexe masculin quotidiennement durant les 26 jours de l'étude avec un pourcentage de 59% (236 cas) pour les femmes contre 41% (164cas) pour les hommes, et la figure 16 montre clairement que la moyenne de HbA1c chez les femmes (8.27%) est plus élevée comparativement à celle des hommes (7.69%).

En reliant les résultats de cette étude (répartition selon le sexe) avec l'étude précédente (répartition selon l'âge), on en déduit que le diabète de type 2 est plus répandu chez les femmes que chez les hommes. Cette prédominance du sexe féminin dans la population diabétique de type 2 avait été rapportée par plusieurs études, telle que l'étude de **Chalal, N. (2008)** et **Habi, M. A. (2015)**.

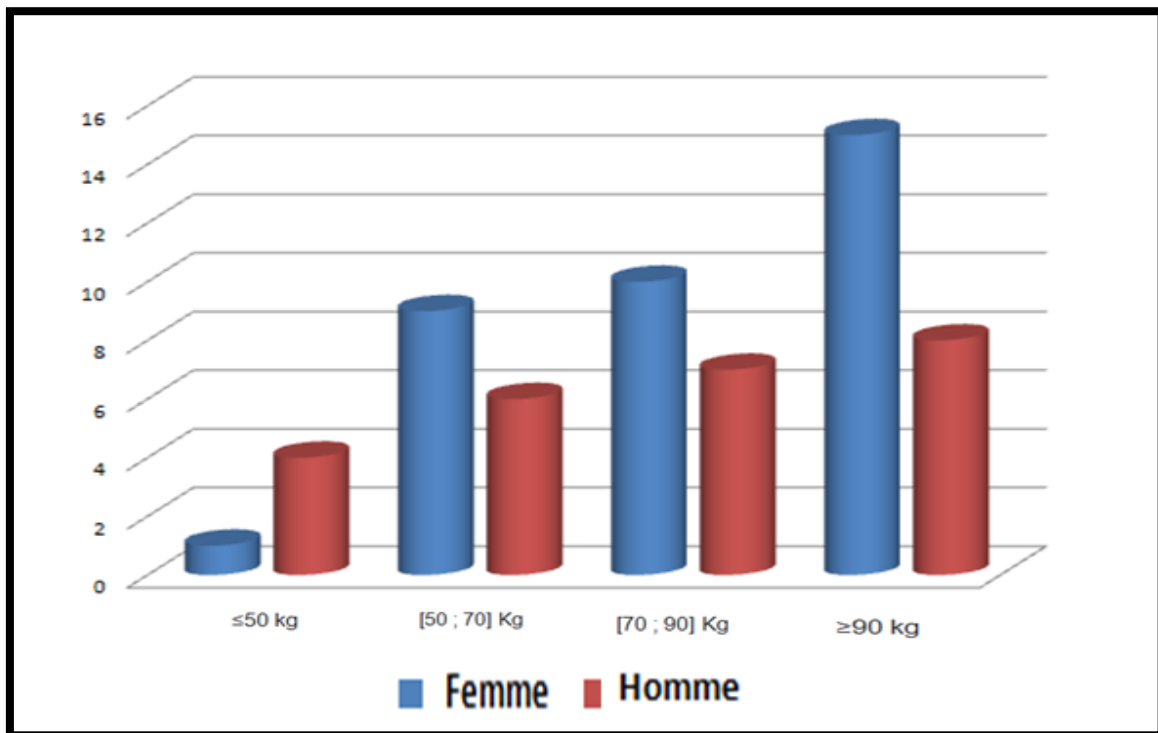
Tout cela peut être expliqué par :

- Le manque d'activité physique et le style de vie sédentaire de la femme par rapport à l'homme.

- La diminution de la testostérone augmente la différenciation en adipocytes et modifie la fonction métabolique du muscle, promouvant ainsi la résistance à l'insuline (**Grossmann, 2014**).

-Les femmes sont plus souvent en surpoids par rapport aux hommes et le processus inflammatoire causé par l'obésité est lié à la pathogenèse du diabète (Hackethal, 2017).

- ❖ Le surpoids des femmes diabétiques par rapport aux hommes a été révélé lors d'une autre étude qu'on a faite sur 60 patients diabétiques de type 2 du diabétologue Dr YOUNSI Soufiane. Les résultats de cette étude sont illustrés dans la figure 17.



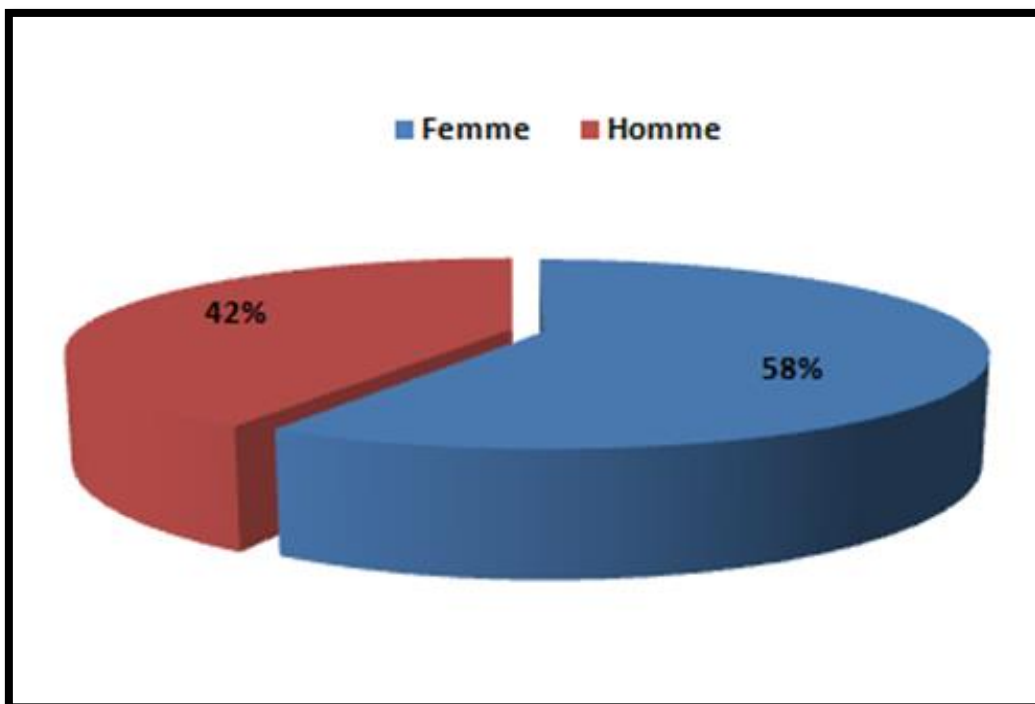
**Figure 17:** Répartition selon le sexe et le poids

Selon **Chalal (2008)**, la relation entre l'obésité et le développement de diabète peut s'expliquer par:

- La sécrétion d'adipocytokines par le tissu adipeux provoque l'insulinorésistance.
- Les acides gras libres obstruent les canaux potassiques impliqués dans la sécrétion de l'insuline.

## Résultats et discussion

- ❖ En répartissant les patients du diabétologue Dr YOUNSI Selon le sexe et l'âge, on aboutit aux mêmes résultats que ceux de l'étude précédente (patients du laboratoire) :
- Les femmes sont les plus touchées par rapport aux hommes (figure18).
- La frange d'âge la plus atteinte est celle de plus de 45 ans (figure 19).
- La moyenne de l'HbA1c augmente en fonction de l'âge et elle est plus élevée chez les femmes comparativement à celle des hommes (figures 20 et 21).



**Figure 18:** Répartition des patients du diabétologue selon le sexe

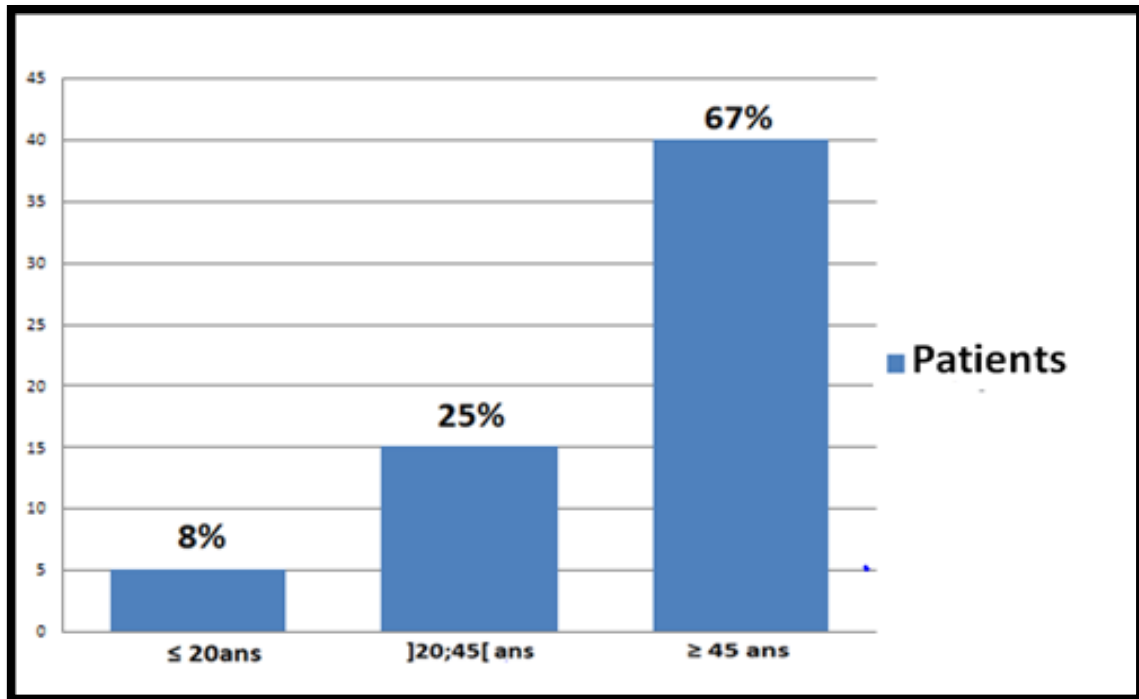


Figure 19: Répartition des patients du diabétologue selon l'âge

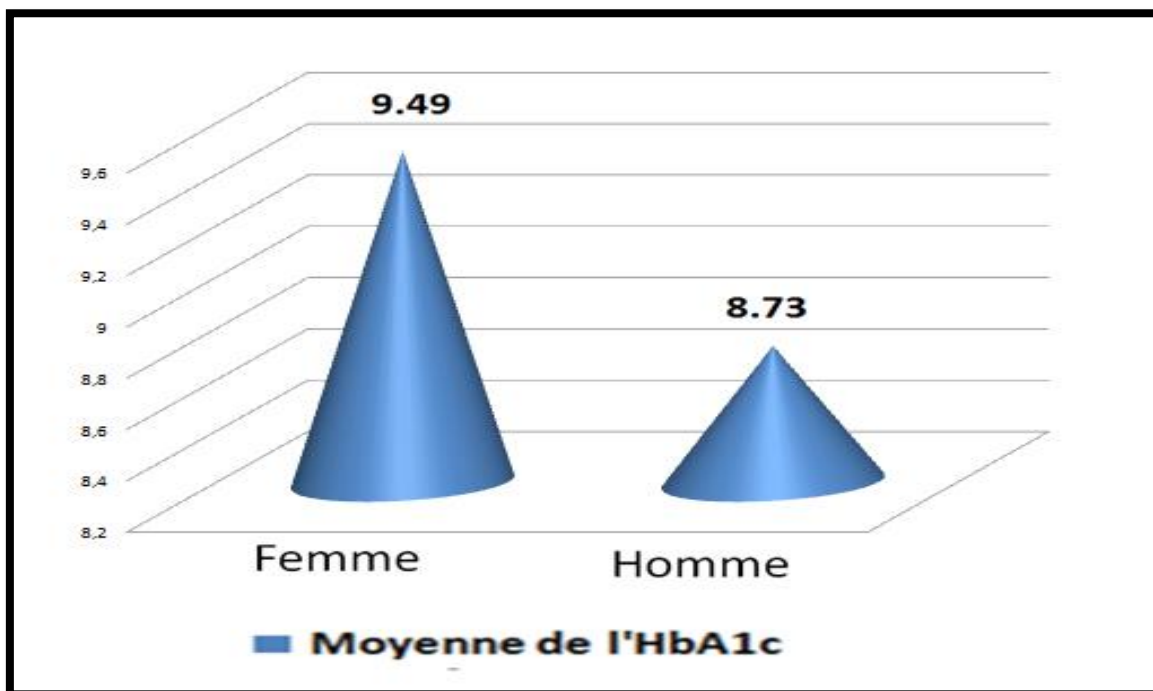


Figure 20: Moyenne de HbA1c selon le sexe chez les patients du diabétologue

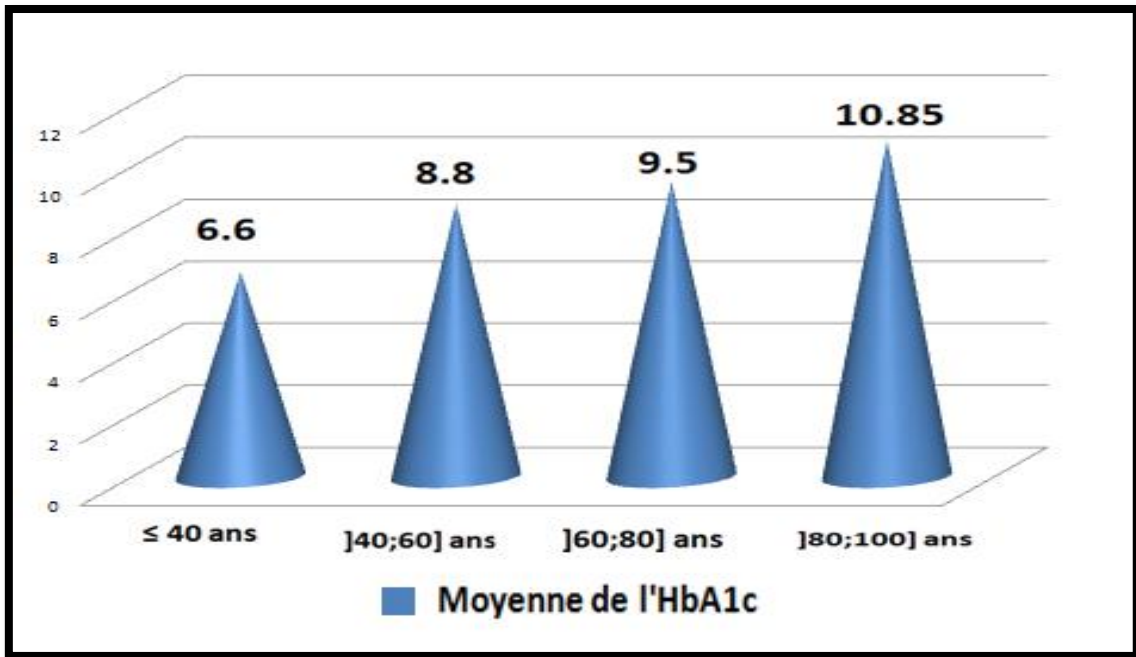


Figure 21: Moyenne de HbA1c selon l'âge chez les patients du diabétologue

### 3. Relation entre la glycémie à jeun et l'HbA1c

#### 3.1. Répartition en fonction de taux de la glycémie à jeun

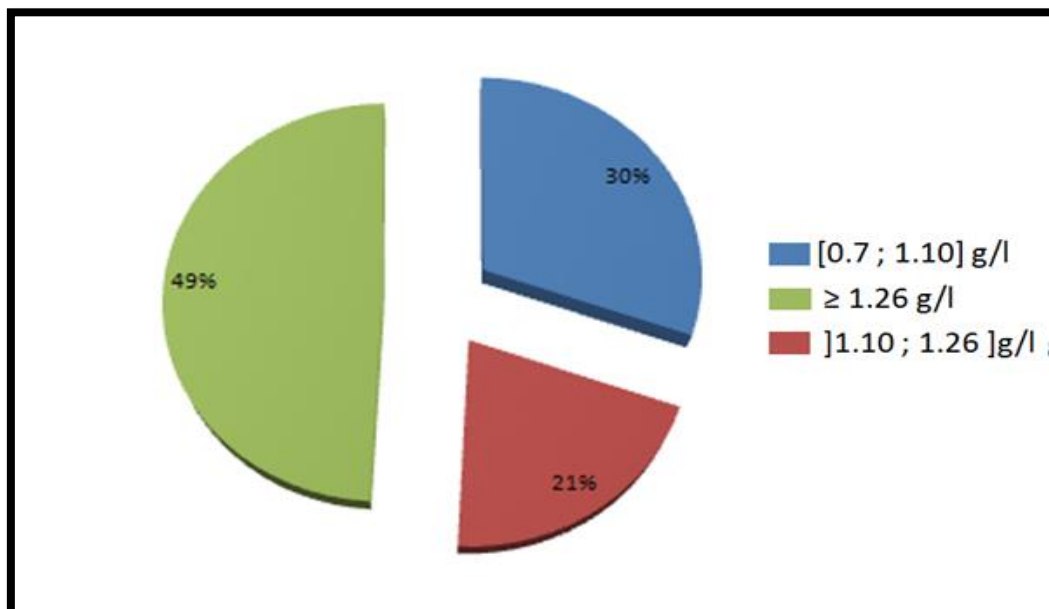


Figure 22 : Répartition du taux de la glycémie à jeun en pourcentage

D'après figure 22 :

- Les patients qui ont une glycémie supérieure à 1.26 g/l représente le pourcentage le plus élevé qui équivaut à 49%, ils sont des sujets diabétiques.
- Les patients ayant une glycémie entre 0.7 et 1.10 g/l représentent 30%, ce sont des sujets non diabétiques.
- Enfin, les 21% des sujets restants, dont le taux de glycémie varie entre 1.10 et 1.26 g/l, ont un risque de développer un diabète.

### 3.2. Corrélation entre la glycémie à jeun et le taux d'HbA1c

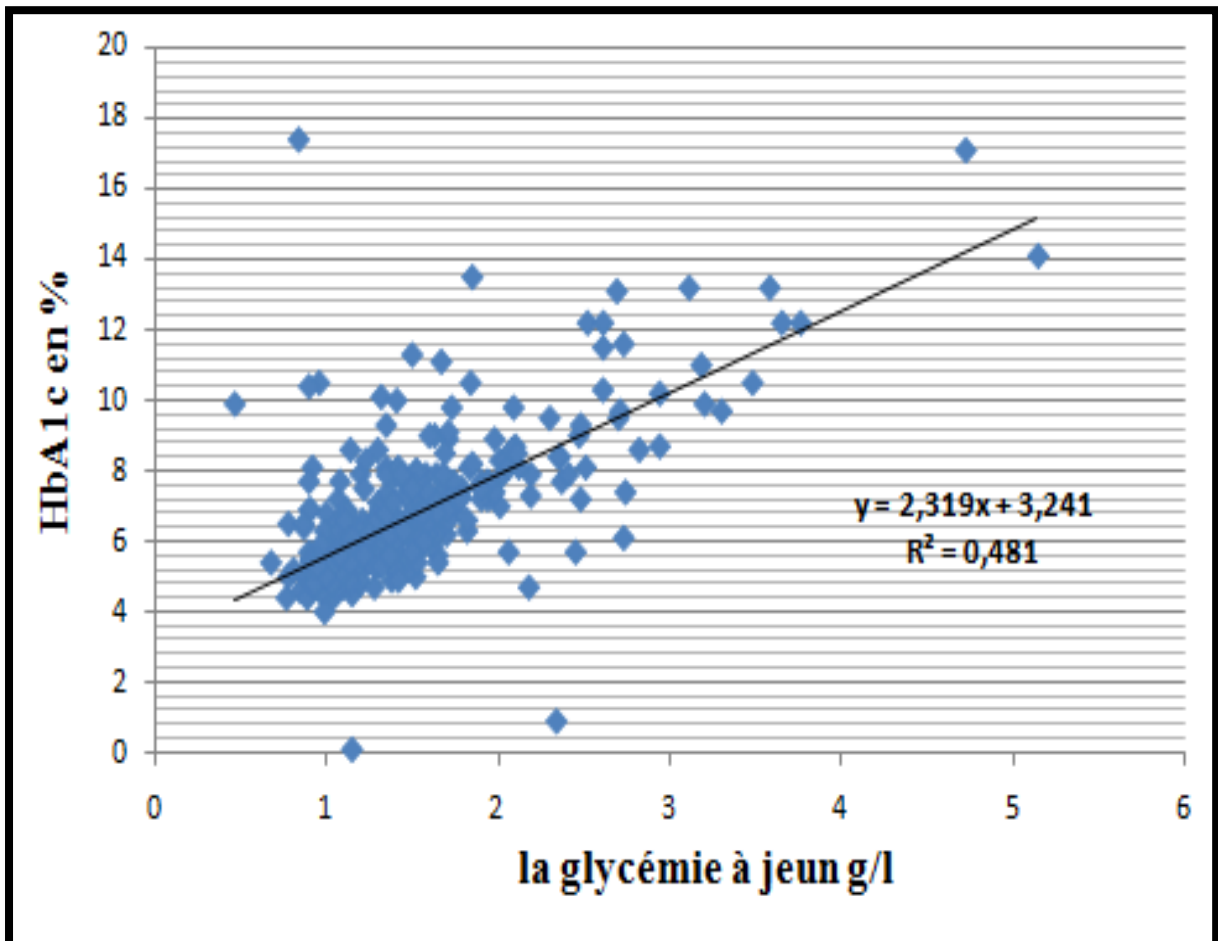
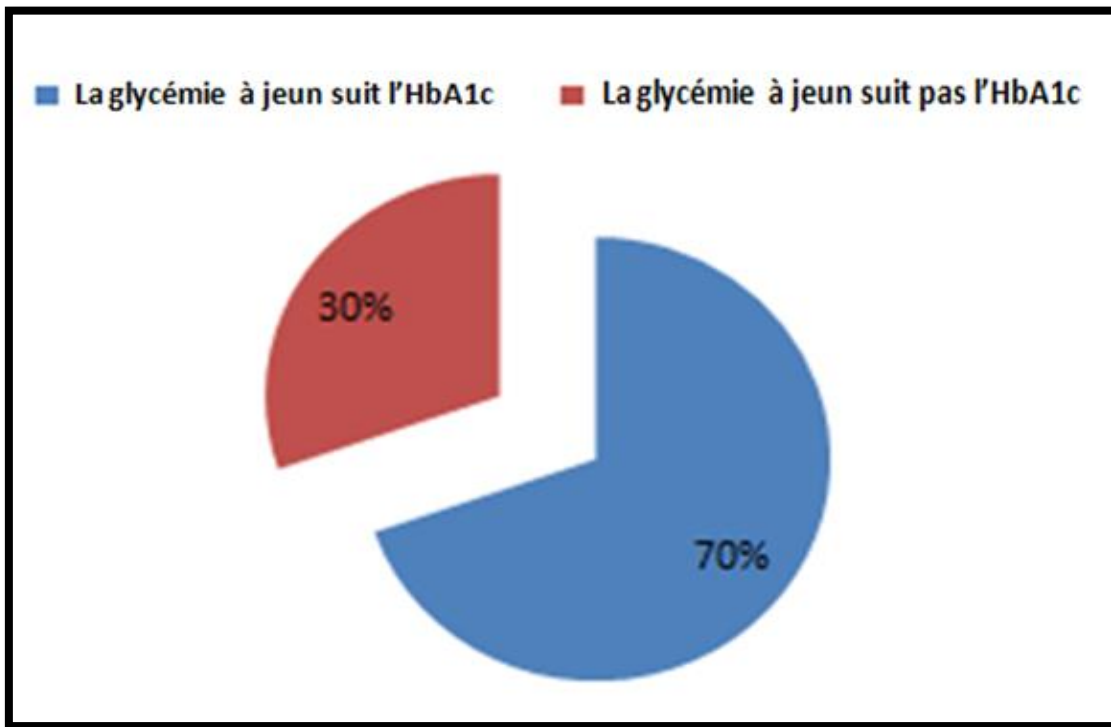


Figure 23: Courbe de corrélation entre la glycémie à jeun et le taux d'HbA1c

La courbe représente une fonction linéaire :

$$\text{HbA1c} = 2.319(\text{la glycémie à jeun}) + 3.241$$

A partir de cette courbe (figure 23), le coefficient de corrélation est égal 0.69 ( $r=0.69$ ), donc le coefficient de corrélation est supérieur à zéro, cela montre l'existence d'une corrélation positive entre les valeurs de HbA1c et la glycémie à jeun chez la population étudiée.



**Figure 24:** Corrélation entre la glycémie à jeun et le taux d'HbA1c

La figure 24 montre que dans les 30% des cas le taux de la glycémie à jeun ne suit pas le taux d'HbA1c. Cela est dû à plusieurs paramètres :

- La répétition des hypoglycémies peut diminuer l'HbA1c, et peut ainsi être faussement rassurante chez un patient avec alternance d'hypo- et d'hyperglycémies.



- L'influence des facteurs sur la durée de vie des globules rouges telle que l'âge, hémodialyse, hémolyse, transfusion sanguine, consommation d'alcool, splénectomie, carence en fer, etc, provoque la modification de taux de HbA1c (**Wojtusciszyn, 2012**).

- L'anomalie de la glycation de l'Hb peut aussi être à l'origine d'une mauvaise estimation de l'HbA1c.

- L'utilisation de fortes doses de vitamine C ou vitamine E, sous-estiment le dosage de l'HbA1c.

- Les modifications de structure de l'Hb telle que les hémoglobinopathies, peuvent également fausser le dosage de l'HbA1c.

- Les médicaments capables d'induire une hémolyse peuvent entraîner une baisse de l'HbA1c: dapsons, interferon, ribavirine, anti-rétroviraux etc. (**Wojtusciszyn, 2012**).

A partir des résultats obtenus dans cette étude, le dosage de la glycémie à jeun ou le dosage de HbA1c ne sont pas fiables pour diagnostiquer le diabète. Donc les deux dosages doivent se faire ensemble pour obtenir un résultat crédible.

# **Conclusion**

### Conclusion

Le diabète est une pathologie multifactorielle, liée à des facteurs génétiques et environnementaux, causé par la mal absorption du glucose qui s'accumule dans le sang (Hyperglycémie), ce qui peut entraîner à la longue des complications sévères. Il est diagnostiqué par le dosage de l'HbA1c qui représente un paramètre de référence pour la surveillance de l'équilibre glycémique et adapter le traitement adéquat, l'étude épidémiologique que nous avons réalisée a permis de trouver que la valeur de l'HbA1c dépend des différents paramètres tels que l'âge, sexe et l'obésité.

Le diabète est aussi diagnostiqué à l'aide du dosage de la glycémie à jeun où cette dernière est en corrélation avec l'HbA1c. Pour la fiabilité des résultats, il faut faire les deux différents dosages, car il existe plusieurs facteurs qui influent directement ou indirectement sur l'HbA1c et la glycémie, cela peut fausser les résultats.

Il est préférable pour les diabétiques, que la valeur d'HbA1c soit en dessous du seuil de 6.5% et avoir une bonne hygiène de vie comme :

- ✓ La pratique d'une activité physique régulière est fondamentale.
- ✓ L'abstention de consommation du tabac et de boissons alcoolisées.
- ✓ Le respect du régime alimentaire.
- ✓ La mesure de la glycémie régulièrement.
- ✓ Le suivi médical.

## **Références bibliographiques**

## Référence bibliographique

Abid H K. Hmida S. Smaoui N. Abid A. Chaabouni H. Boukef K. Nagati K. Étude de l'association entre diabète type 1 et polymorphisme du gène CTLA-4 dans une population tunisienne. *Pathologie Biologie*, 2001, vol. 49, no 10, p. 794-798.

Affection Longue Durée ALD 9, Diabète de type 1 (2011).

Alddafari M S. Etude du Polymorphismes génétique du diabète de type 1 dans la population de l'ouest algérien (ins-vntr & ctla-4). Mémoire de magister Université Abou Bekr Belkaïd-Tlemcen. 2011. 88p.

Bala M. Meenakshi S A. Correlation of body mass index and waist/hip ratio with glycated hemoglobin in prediabetes. *Ejifcc*, 2019. 30(3), 317.

Barrère M. La famille multigénique des globines. Les mécanismes de l'évolution. 2005. <http://acces.ens-lyon.fr/biotic/evolut/mecanismes/globines/html/synthese.htm>.

Boudouda K. Boudraa R. Corrélation entre la glycémie et le taux de l'hémoglobine glyquée : Relation avec les facteurs environnementaux des patients diabétiques. Mémoire de Master. Université des frères Mentoure Constantine. 2017. 81p.

Corbel B. Méthodes de dosage de l'HbA1c Surveillance du sujet diabétique. Université de Nantes. IXème Congrès Maghrébin d'Endocrinologie et Diabétologie, Alger. 2012. 23-25.

Camara A. Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique Sub-saharienne (Doctoral dissertation. Université Rennes1). 2014. 148 p.

Caron A. Mise en évidence par ultrasonographie doppler pulsé et analyse de l'effet vasoconstricteur de trois solutions d'hémoglobine humaine modifiée chimiquement (Doctoral dissertation. Institut National Polytechnique de Lorraine). 1999. 261p.

Chabi Ilougbade T. Hémoglobinoses C: Étude de Cohorte réalisée au Laboratoire de Biochimie et de Toxicologie de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V (HMIMV)-Rabat (Doctoral dissertation). 2014.

Chalal N. Contribution à l'étude épidémiologique du diabète de type 2 dans la ville de Bejaia. Mémoire fin d'étude. Université Abderrahmane Mira-Bejaïa. 2008. 35p.

## Référence bibliographique

Chicha A. El Kebir O. Comparaison de deux méthodes de dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) par technique HPLC et technique immunoturbidimétrique. (Doctoral dissertation. Université Saad Dahlab de Blida 1). 2019. 99p.

Colette C. Monnier L. Discordance entre HbA1c et résultat de l'autosurveillance glycémique. In Diabétologie: 55 Démarches Cliniques en Pratique Médicale Courante. 2017. pp. 79-93. Elsevier Masson.

Collège des enseignants d'endocrinologie. Diabète et maladie métabolique, faculté de médecine ULP Strasbourg 67000. France 2003.

Crabbe L. Analysis of replication profiles reveals key role of RFC-Ctf18 in yeast replication stress response. Nat Struct Mol Biol. 2010. 17(11):1391-1397.

Dean L. McEntyre J. The Genetic Landscape of Diabetes [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US). 2004. Available from. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1667/>.

Drouin P. Blickle J F. Charbonnel B. Eschwege E. Guillausseau P J. Diagnostic et classification du diabète sucré: Les nouveaux critères. In Annales médicales de Nancy et de Lorraine. 2000. (Vol. 39, No. 1, pp. 29-39).

Faoziath C. Bakary. Parfai M. Doffon. Etude comparative de l'hémoglobine glyquée et du glucose sanguin dans les hyperglycémies diabétiques [En ligne]. Université d'abomey-calav ecole polytechnique d'abomey-calavi. 2009. [https://www.memoireonline.com/02/12/5292/m\\_tude-comparative-de-l-hemoglobine-glyquee-et-du-glucose-sanguin-chez-les-hyperglycemies-diabet2.html](https://www.memoireonline.com/02/12/5292/m_tude-comparative-de-l-hemoglobine-glyquee-et-du-glucose-sanguin-chez-les-hyperglycemies-diabet2.html).

Foudi L. Dépistage du diabète sucré au niveau de la wilaya de Bouira (Doctoral dissertation. Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira). 2017. 58p.

Fournet M. La glycation, un mécanisme associé au diabète et au vieillissement. (Doctoral dissertation. Université de Limoges). 2016. 150p.

Gale EA. The rise of childhood type 1 diabetes in the 20th century. Diabetes. 2002;51(12):3353-3361.

Gillery P. Bordas-Fonfrède M. Chapelle J P. Hue G. Périer C. Hémoglobine glyquée: le temps de la standardisation est venu. In Annales de Biologie Clinique. 1998. (Vol. 56, No. 3, pp. 249-51). John Libbey Eurotext.

## Référence bibliographique

Gizeh S. Goulas A. Gbandi E. Effraïmidou S. Papadopoulou-Alataki E. Eboriadou M. Galli-Tsinopoulou A. Le rôle du polymorphisme du gène PTPN22 C1858T dans le diabète sucré de type 1 : première évaluation chez les enfants et adolescents grecs. 2016. Recherche BioMed internationale.

Grossmann M. Testosterone and glucose metabolism in men: current concepts and controversies. 2014. 220(3):R37-55.

Habi M A. Dosage de l'hémoglobine glyquée dans une population de Tlemcen : Étude transversale, Mémoire fin d'étude, Université Aboubekr Belkaid. 2015. 56p.

Hackethal V. (2017). Diabète : traiter les hommes et les femmes différemment ? - Medscape <https://francais.medscape.com/voirarticle/3603772>.

Jaisson S. Gillery P. Les produits de glycation avancée des protéines. Revue Francophone des Laboratoires. 2018(502), 48-55.

Khaw KT. Wareham N. Bingham, S. Luben R. Welch A. Day N. Association of Hemoglobin A1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. Annales de médecine interne, 2004, vol. 141, n° 6, p. 413-420.

Ladram A. Camu G. (2012). La chromatographie.

<https://planet-vie.ens.fr/thematiques/manipulations-en-laboratoire/la-chromatographie>.

Matsushita K. Blecker S. Pazin-Filho A. Bertoni A. Chang P. P. Coresh J. Selvin E. The association of hemoglobin a1c with incident heart failure among people without diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes. 2010. 59(8), 2020-2026.

Medicine Key. (2007). la régulation de la glycémie et les phénotypes diabétiques. <https://i0.wp.com/clemedicine.com/wp-content/uploads/2017/05/u03-01-9782294103452.jpg?w=960>.

Messaoui A. Tenoutasse S. Dorchy H. Maturity onset diabetes of the young: just think about it. Revue medicale de Bruxelles. 2016. 37(2), 95-100.

Nisticò L. Buzzetti R. Pritchard L E. Van der Auwera B. Giovannini C. Bosi E. Todd JA. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. Human molecular genetics. 1996. 5(7), 1075-1080.

## Référence bibliographique

OMS. Rapport de synthèse du Directeur général A74/10, 15 avril 2021  
[https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA74/A74\\_10-fr.pdf](https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA74/A74_10-fr.pdf).

Ouzzif Z. Renard C. Dami A. Daunizeau A. Derouiche, M. Validation de la méthode de dosage de l'hémoglobine A1c par CLHP sur D-10® Bio-Rad. Revue Francophone des Laboratoires. 2009. (412), 53-57.

Précis de Biopathologie, Analyses médicales spécialisées Biomnis (2012)  
[www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/SYPHILIS.pdf](http://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/SYPHILIS.pdf).

Procopio, M. Dépistage et diagnostic de diabète de type 2 : quels tests ?, Rev Med suisse. 2005. Vol 9. No.022, 1480\_ 1484.

Razzouki, M I. Étude de la corrélation entre la glycémie postprandiale et la glycémie moyenne calculée à partir de l'HbA1c chez une population de diabétiques. Mémoire de Master. Université Frères Mentouri, Constantine 1. 2016. P 81.

Sahnine N. Yahiaoui Y. Analyse des moyens à mettre en œuvre pour lutter contre le diabète: Cas CHU l'hôpital belloua Tizi-Ouzou (Doctoral dissertation. Université Mouloud Mammeri). 2018. 92p.

Sebbane I. Diabète du sujet âgé. (Doctoral dissertation. Université de Cadi Ayyad). 2017.184p.

Shuldiner AR, Silver K D. Gènes candidats pour le diabète sucré non insulino-dépendant. LeRoith D, Taylor S, Olefsky JM, éditeurs. Philadelphie: Lippincott. 1996. pp. 565-574.

Simonis-BIK. Annemarie M. Nijpels Giel. Van Haeften. Timon W. *et al.* Gene variants in the novel type 2 diabetes loci CDC123/CAMK1D, THADA, ADAMTS9, BCL11A, and MTNR1B affect different aspects of pancreatic  $\beta$ -cell function. *Diabetes*, 2010, vol. 59, no 1, p. 293-301.

Philips J C. Radermecker R. Le diabète de type 1: de la prédisposition génétique à un contexte environnemental hypothétique. Revue de l'Association Belge du Diabète. 2012. 55. 67, 319-325.

Vaxillaire M. Froguel P. Facteurs génétiques et gènes candidats dans la physiopathologie du diabète de type 2. *Métabolismes, Hormones, Diabètes & Nutrition*. 2003. 7(6), 252-262.



## Référence bibliographique

Velho G. Blanche H. Vaxillaire M. Bellanne-Chantelot C. Pardini V C. Timsit J. Froguel P H. Identification of 14 new glucokinase mutations and description of the clinical profile of 42 MODY-2 families. *Diabetologia*. 1997. 40(2), 217-224.

Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes care*, 2000, vol. 23, no Suppl 2, p. B21-B29.

Wojtuszciszyn A. (2012). Les pièges de l'HbA1c. *Revue générale* [en ligne]. [Cité 13 oct 2020]. Disponible sur:

<http://www.realites-cardiologiques.com/wpcontent/uploads/sites/2/2012/02/Wojtuszciszyn>.

Yu X. Sun J P. He Y. Guo X. Liu S. Zhou B. Zhang Z Y. Structure, inhibitor, and regulatory mechanism of Lyp, a lymphoid-specific tyrosine phosphatase implicated in autoimmune diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2007. 104(50), 19767-19772.

Zendjabil M. L'hémoglobine glyquée: indication, interprétation et limites. In *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2015. (Vol. 73, No. 5, pp. 336-339). Elsevier Masson.

**Résumé:** L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est l'un des paramètres les plus intéressants introduits en biologie médicale au cours des 50 dernières années, c'est un élément clé dans le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques dans une optique de prévention des complications. Le mauvais contrôle glycémique est défini par un taux élevé d'hémoglobine glyquée (HbA1c supérieur à 7%) qui est également associé aux facteurs environnementaux et le mode de vie de patient. Notre étude a pour but de déterminer les associations entre le mauvais contrôle glycémique et les facteurs potentiels de risque chez les diabétiques de type 2. Le dosage de HbA1c a été réalisé par la chromatographie liquide à haute pression par échange ionique cationique (CLHP) sur un système Bio-rad D-10. Cette étude a prouvé que la valeur de l'HbA1c dépend de l'âge, du sexe et de l'obésité du patient, elle a permis aussi de révéler une moyenne de corrélation entre les valeurs de la glycémie à jeun et le taux de l'HbA1c, la mise en évidence de cette corrélation permet de mieux contrôler l'équilibre glycémique.

**Mots clés:** HbA1c, contrôle glycémique et diabète.

**Abstract:** Glycated hemoglobin (HbA1c) is one of the most interesting parameters introduced in medical biology in the last 50 years, it is a key element in the control of blood glucose in diabetic patients in order to prevent complications. Poor glyceemic control is defined by an elevated glycated hemoglobin level (HbA1c greater than 7%) which is also associated with environmental and lifestyle factors of the patient. The aim of our study is to determine the associations between poor glyceemic control and potential risk factors in type 2 diabetics. The HbA1c assay was performed by cationic ion exchange high pressure liquid chromatography (HPLC) on a Bio-rad D-10 system. This study proved that the value of HbA1c depends on the age, sex and obesity of the patient, it also revealed a mean correlation between the fasting blood glucose values and the HbA1c level, the demonstration of this correlation allows a better control of the glyceemic balance.

**Keywords:** HbA1c, glyceemic control and diabetes.