

RÔLE DU LABORATOIRE DANS LE SUIVI DU DIABETE

Pr A.CHADLI

Service d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques
CHU Ibn Rochd



LE DIABETE: PROBLEME DE SANTE PUBLIQUE

■ Le Diabète est fréquent

■ Le Diabète est en
progression

La prévalence augmente avec le
vieillessement de la population

■ Le Diabète est grave

✓ Accidents vasculaires cérébraux

✓ Cardiopathie ischémique

✓ Artérite des membres inférieurs

✓ Cécité

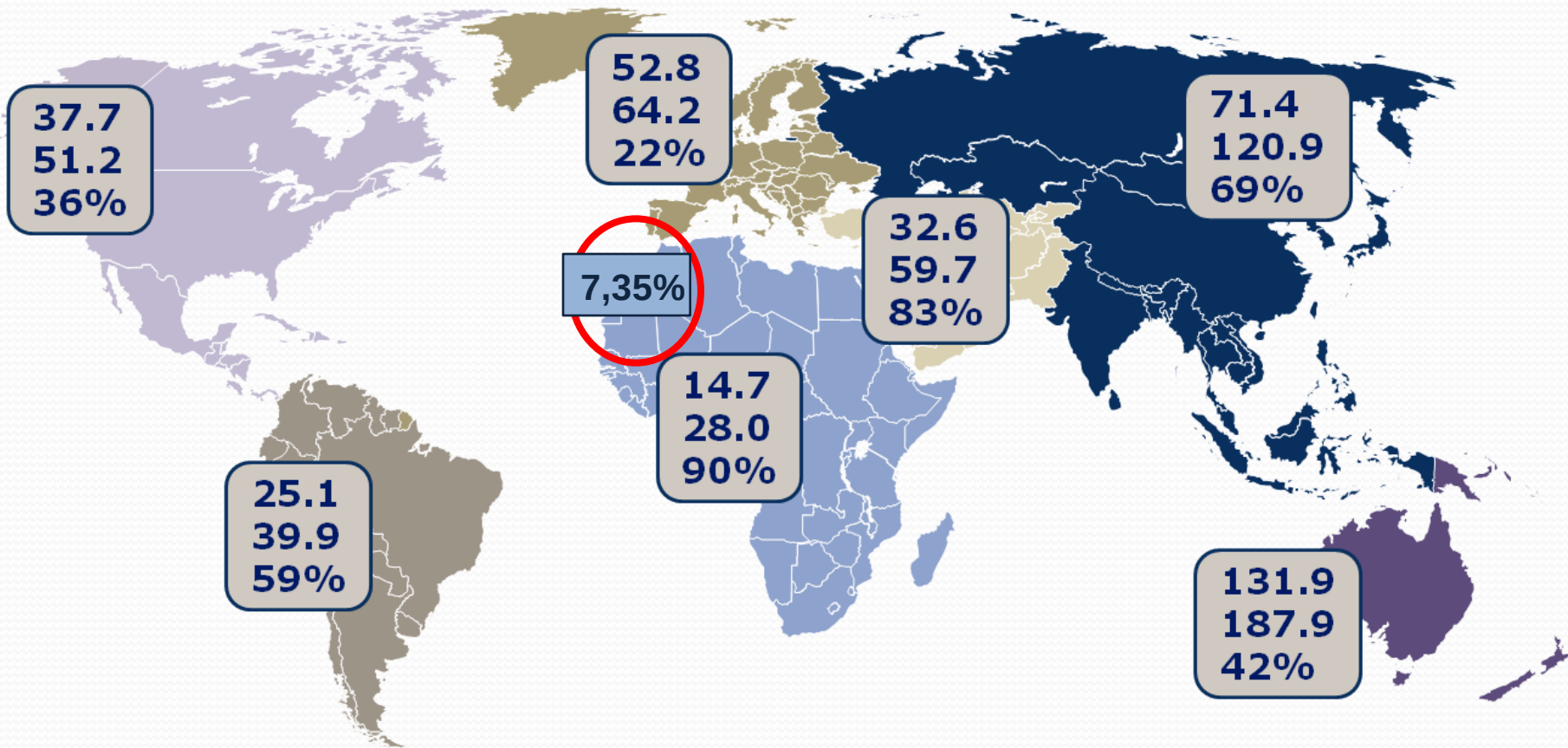
✓ Insuffisance rénale

✓ Neuropathie

The Diabetes Epidemic: Global Projections, 2010–2030

IDF. Diabetes Atlas 5th Ed. 2011

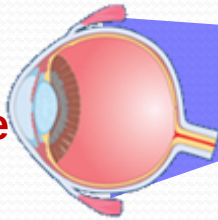
World 2011 = 366 million
 2030 = 552 million
 Increase = 51%



Le diabète de type 2 est associé à de nombreuses complications

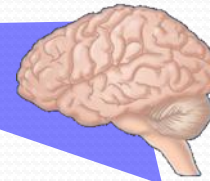
Rétinopathie diabétique

1^{ère} cause de cécité > 20 à 74 ans



Accidents Vasculaires Cérébraux

Le risque d'AVC est 2 à 4 fois >chez les diabétiques



Maladies cardiaques

Les taux de mortalité par maladie cardiaque sont 2 à 4 fois >chez les patients diabétiques



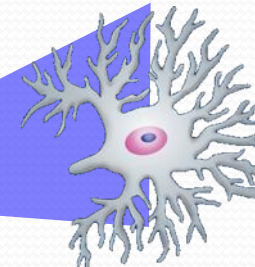
Néphropathie diabétique

Principale cause d'insuffisance rénale: 44% des nouveaux cas en 2005

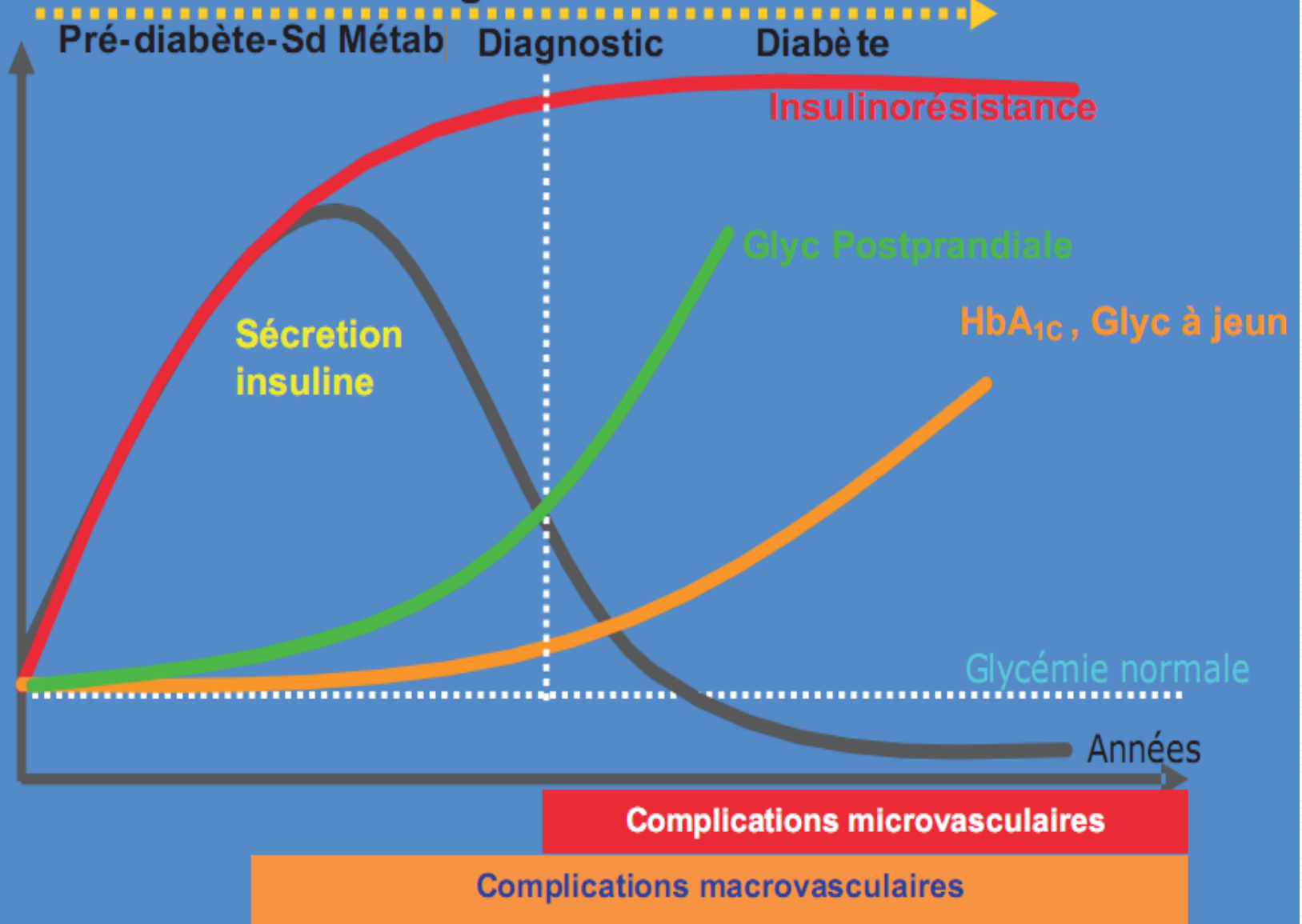


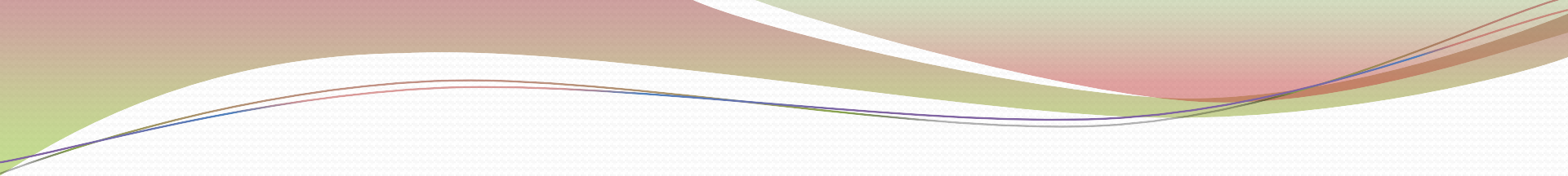
Neuropathie

Le diabète est la cause de plus de 60% des amputations des membres inférieurs non-traumatiques.



Interaction gènes et environnement



- 
- **SUIVI GLYCÉMIQUE**
 - **SUIVI DES FACTEURS DE RISQUES
CARDIOVASCULAIRES**
 - **DÉPISTAGE ET SUIVI DES COMPLICATIONS**

- Le traitement du diabète sucré a pour objectifs de:
 - rétablir **l'équilibre glycémique**
 - Prévenir les **complications aiguës**
 - Prévenir les **complications dégénératives**
 - Préserver au maximum la **qualité de vie** du patient
- Pour atteindre l'objectif glycémique:
 - Traitement adapté
 - ET
 - Évaluation régulière du contrôle glycémique





Rôle du laboratoire dans le suivi glycémique du diabétique

Place de l' HbA1c dans la prise en charge du DS



Outil en or pour :

- Évaluation de l'équilibre glycémique
- Estimation du risque de complications
- Adaptation thérapeutique

HbA1C – Objectifs glycémiques

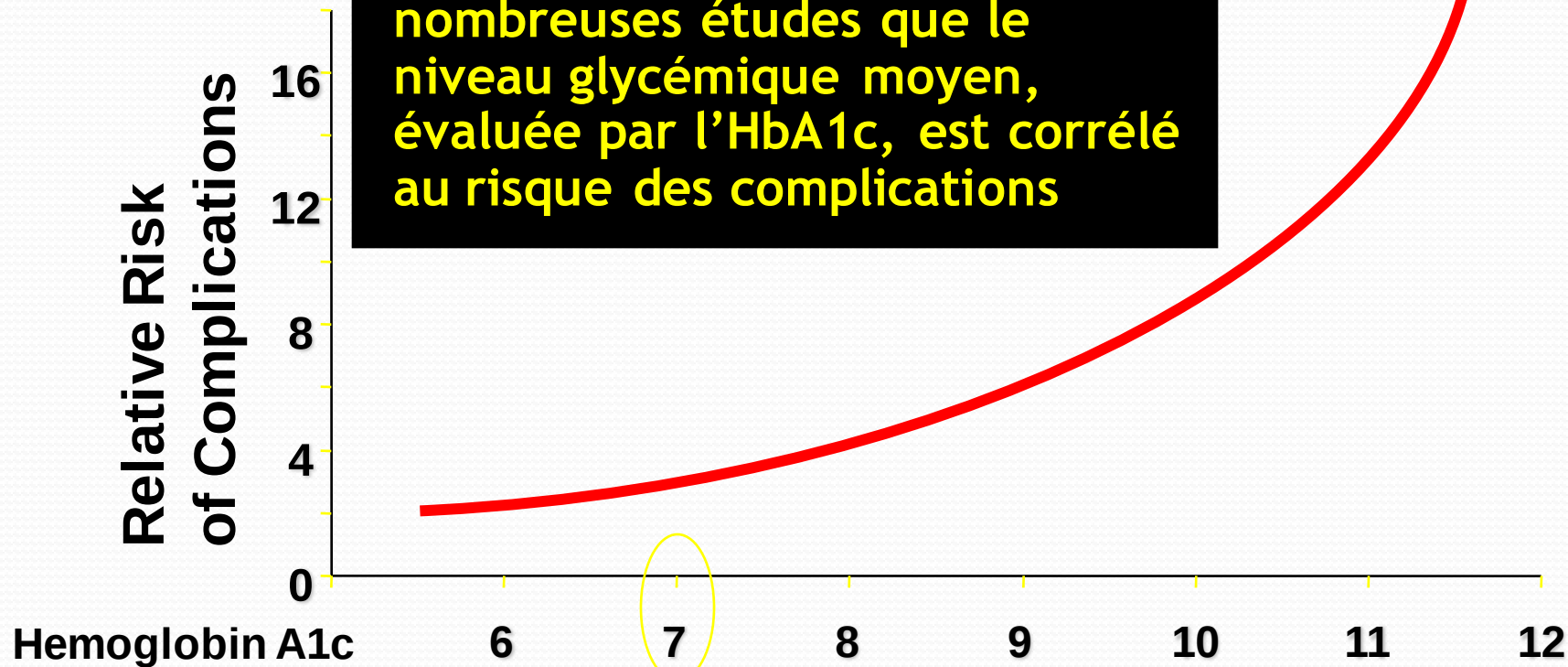
Relation entre HbA_{1c} et la glycémie moyenne

HbA _{1c} (%)	Glycémies moyennes (g/l)	Glycémies moyennes (mmol/l)
12	2,98	16,50
11	2,69	14,90
10	2,40	13,40
9	2,12	11,80
8	1,83	10,20
7	1,54	8,60
6	1,26	7,00
5	0,97	5,40

Ynathan DM, Diabetes Care, 2008; 31: 1473

Pour prévenir les complications du diabète, il faut diminuer la glycémie

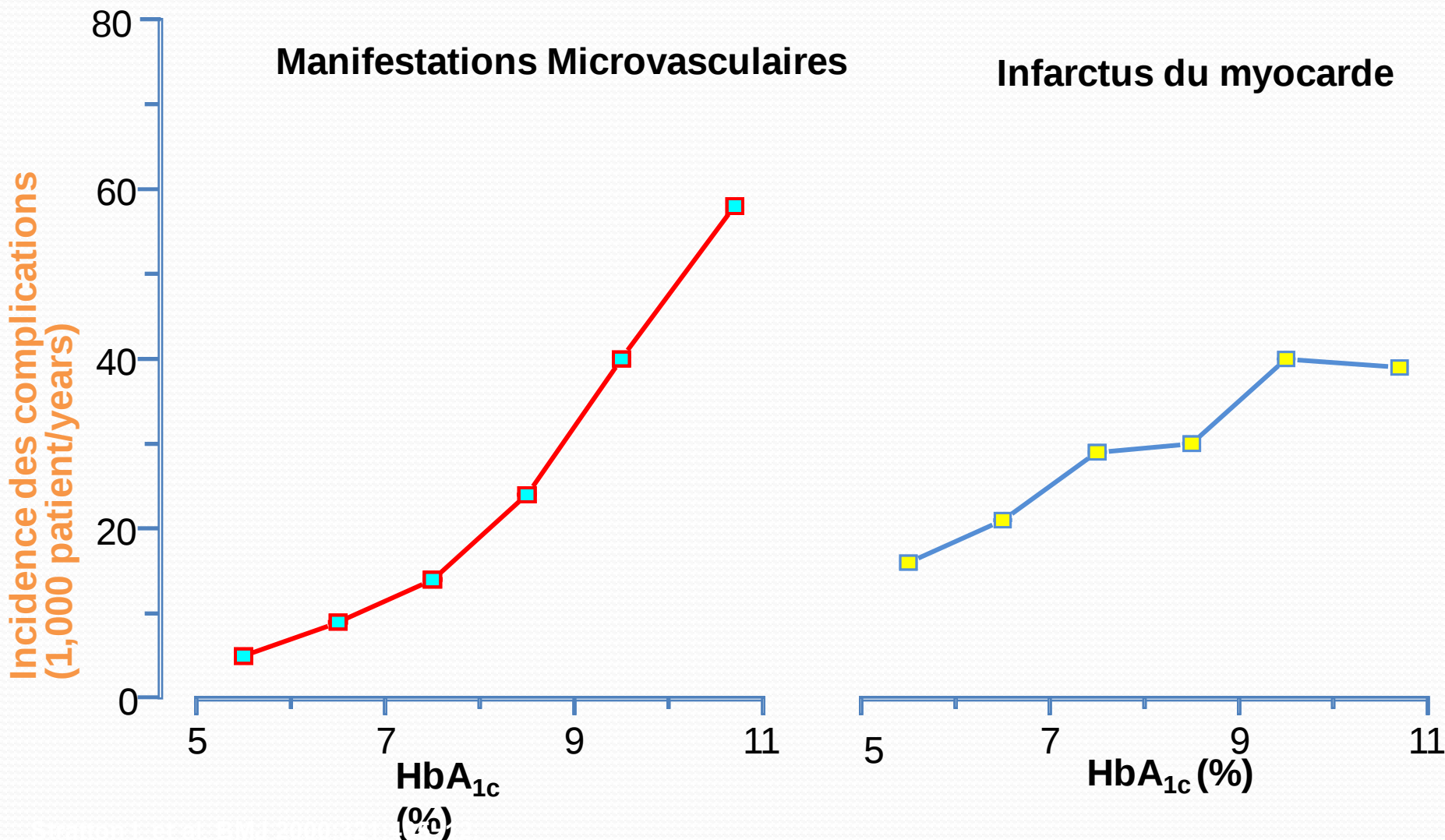
Il a été démontré dans de nombreuses études que le niveau glycémique moyen, évaluée par l'HbA1c, est corrélé au risque des complications

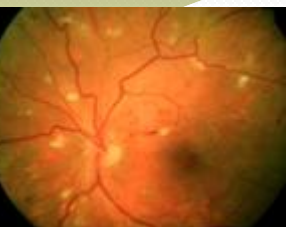


Valeur cible dans les recommandations : <7 %

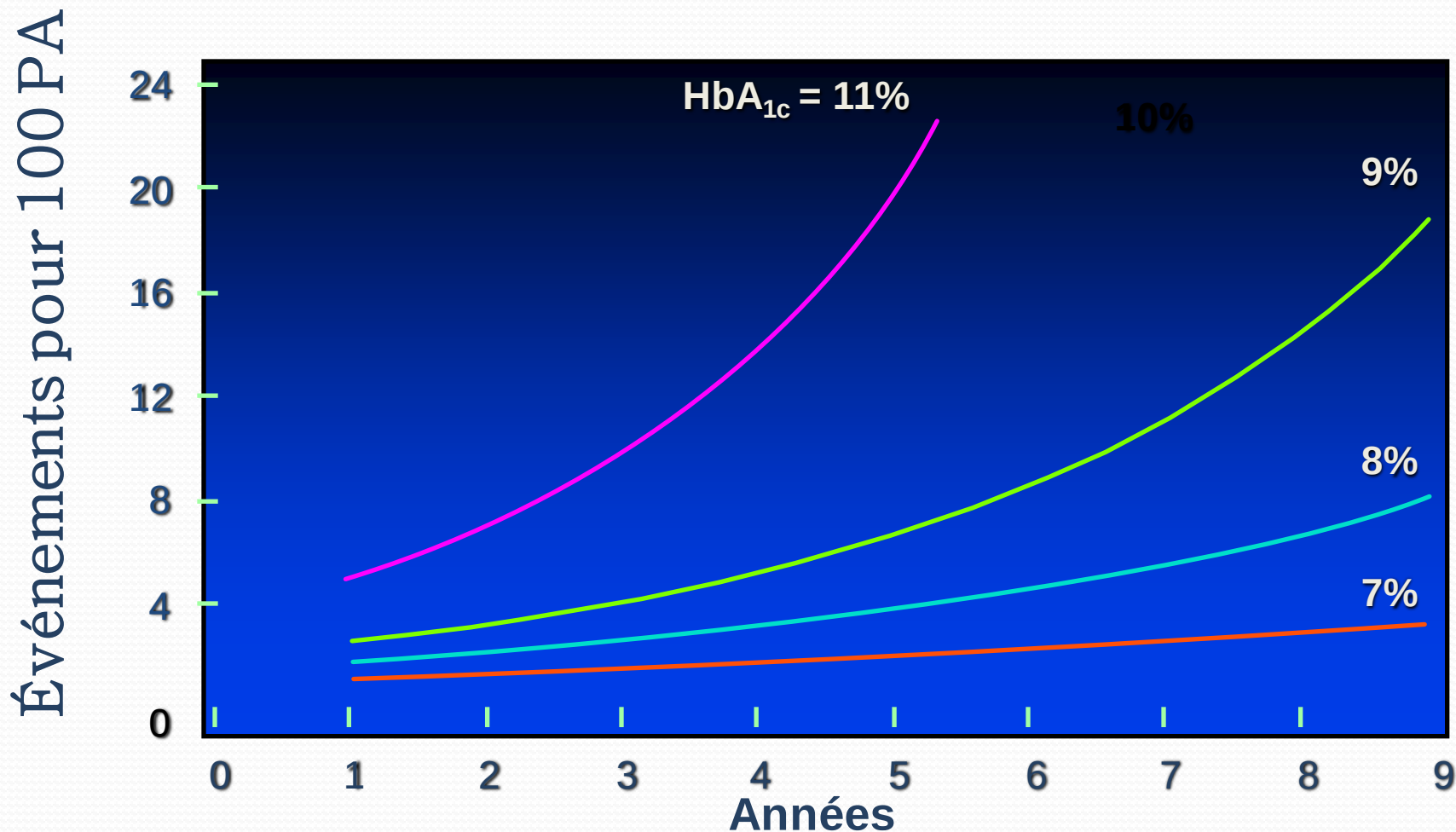
UKPDS 33: *Lancet* 1998; 352, 837-853.
DCCT Study Group. *N Engl J Med* 329:977, 1993

Etude UKPDS: risque de complications dans le diabète type 2 : Correlation avec HbA_{1c}

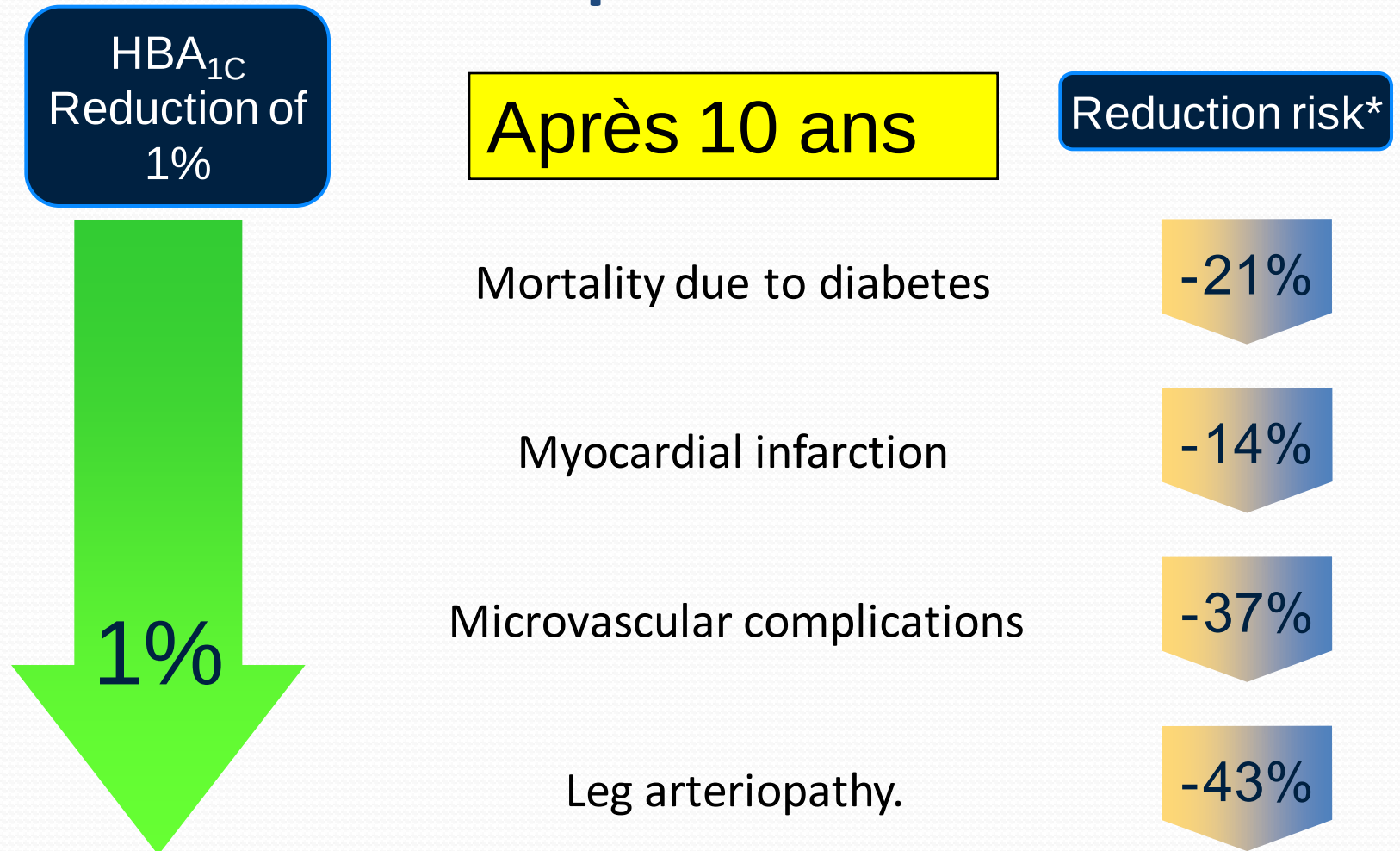




Relation RD et hyperglycémie



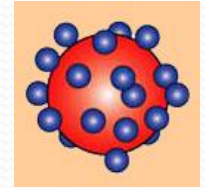
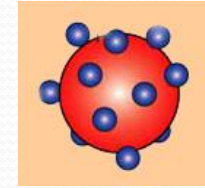
Effets du strict contrôle glycémique sur les complications



* $p < 0,0001$

Intérêt physiopathologique de l'HbA1c

- Index rétrospectif et cumulatif à long terme

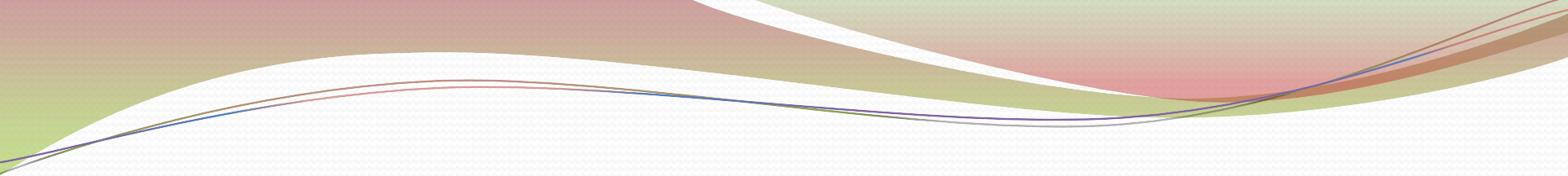


Taux d'HbA1c :
fonction charge en glucose

- Paramètre de référence dans la surveillance de l'équilibre glycémique
- Rôle essentiel dans la prévention des complications dégénératives

Avantages :

- Indépendant des variations journalières de la glycémie
- Non influencé par l'ingestion récente de sucres
- Non affecté, ni par l'exercice et/ou le jeûne ni par le sexe
- Peut être légèrement modifié au cours de la grossesse
- ↗ ? avec l'âge (sujet sain : + 0,6 % entre 20 et 70 ans)



Difficultés d'utilisation de l'HbA1c

- La standardisation du dosage
- Les pièges d'interprétation
- L'analyse du profil glycémique

Standardisation du dosage

- Deux systèmes de références:



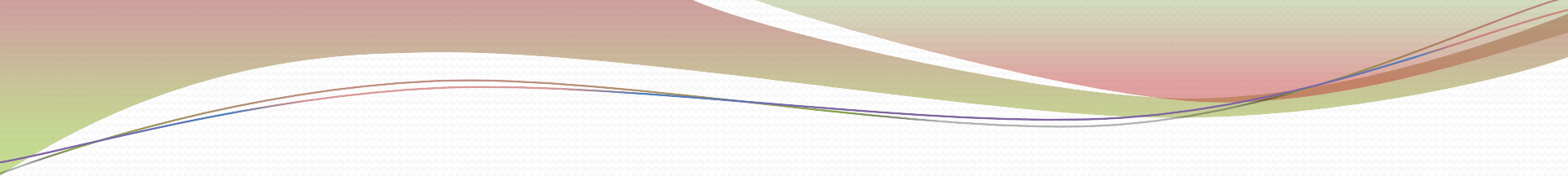
- le NGSP (National Glycohemoglobin Standardisation Program) utilise comme système de référence une CLHP évaluant toutes les formes d'HbA1c.

intervalle de référence de 4 à 6 %



- L'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry)

La méthode de référence associe une CLHP et une spectrométrie de masse ou une électrophorèse capillaire
Cette mesure est plus satisfaisant sur le plan scientifique



Recommandation de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation de la santé

- Pour un patient donné, l'HbA_{1c} doit être doser dans le même laboratoire (comparaison des résultats successifs)
- Le compte rendu du laboratoire doit spécifier la technique utilisée

Recommandations internationales : les objectifs glycémiques



IDF (1)



HAS (2)



ADA (3)



AACE (4)

HbA1C (%)	≤ 6,5	≤ 6,5	≤ 7	≤ 6,5
GAJ (g/l)	< 1,08	0,80-1,20	< 1,30	< 1,10
GPP (g/l) + 2h	< 1,40	< 1,80	< 1,80	< 1,40

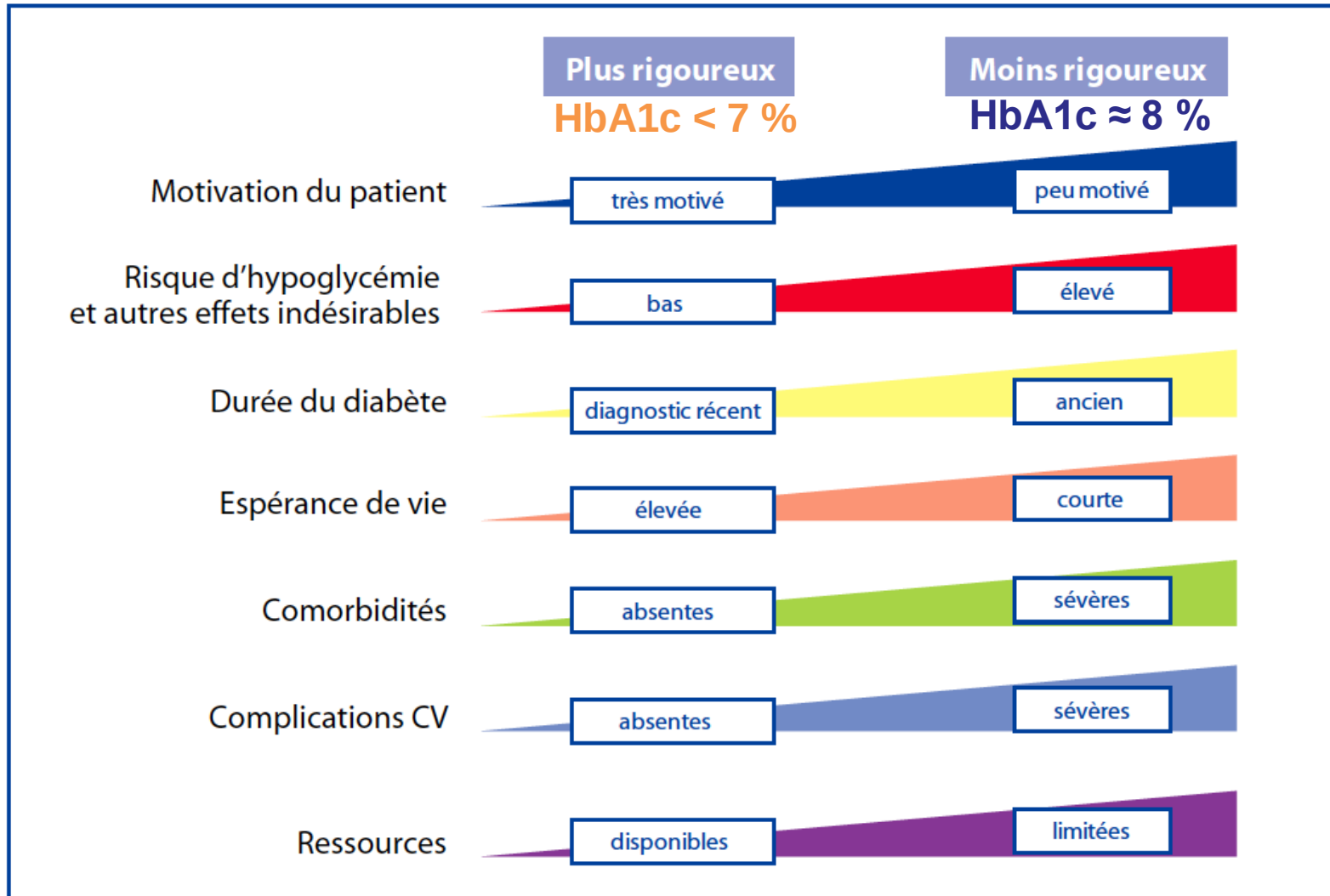
1. IDF Clinical Guidelines Task Force. *International Diabetes Federation*, 2005

2. Haute Autorité de Santé. 2006

3. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2008;31 (Suppl 1)

4. AACE Diabetes Care Plan Guideline , *Endoc Prat* 2011, 17, suppl 2

Une stratégie centrée sur le patient



**Personnalisation aisée si patient « caricatural » (tout à gauche ou tout à droite),
mais plus malaisée si patient « hétéroclite » (mélange items gauche/droite)**

ATTENTION A CERTAINS PIEGES !

L'interprétation doit être réservée, voire abandonnée dans toutes les situations pathologiques qui modifient la durée de vie des hématies ou la synthèse normale de l'hémoglobine



- Hémoglobinopathie : F, G, H
- I R C (Hb carbamylée)
- HyperTriglycet Hyperbiliru (Hb carbamylée)
- Aspirine à forte dose (Hb acétylée)



- Hémoglobinopathie : S, C, D
- Hémolyse, Anémie
- Saignées
- Vitamine C et E, Opioïdes à forte dose (inhibition de la glycation)

HbA1c

=

GPP

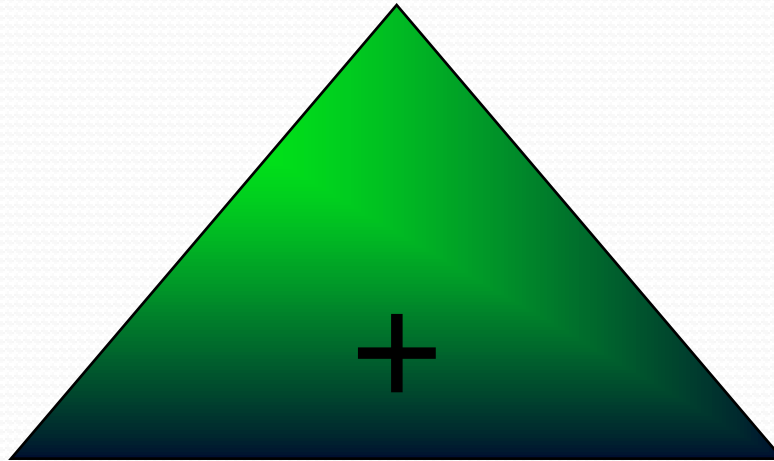
+

GJ

**L'EQUILIBRE DES DEUX EST
NECESSAIRE A LA NORMALISATION DE
L'HbA1c**

Hémoglobine Glyquée (HbA1c): moyenne de la glycémie des 3 derniers mois

HbA1c =

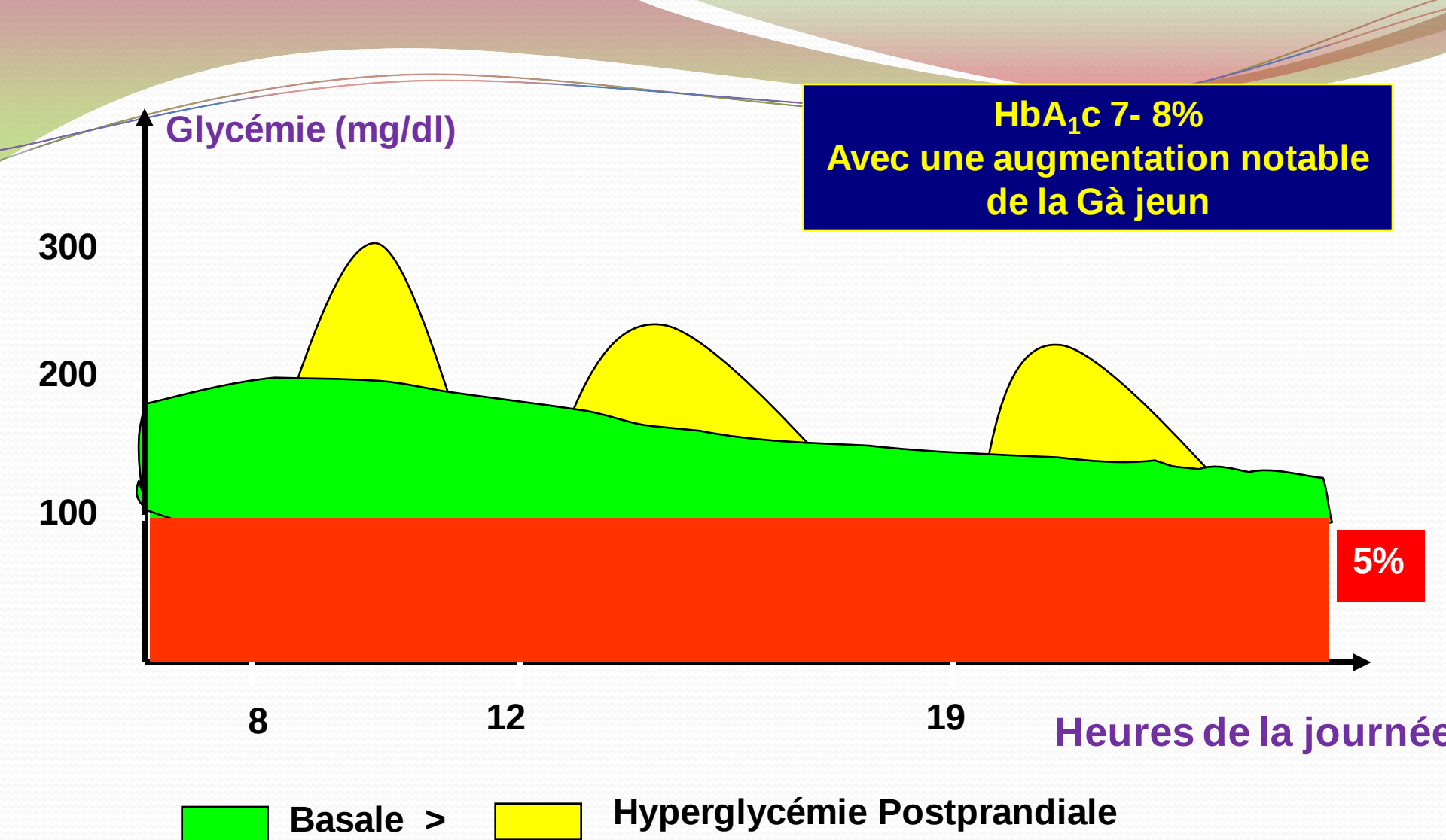


- **Glycémie à jeun** influencée par:

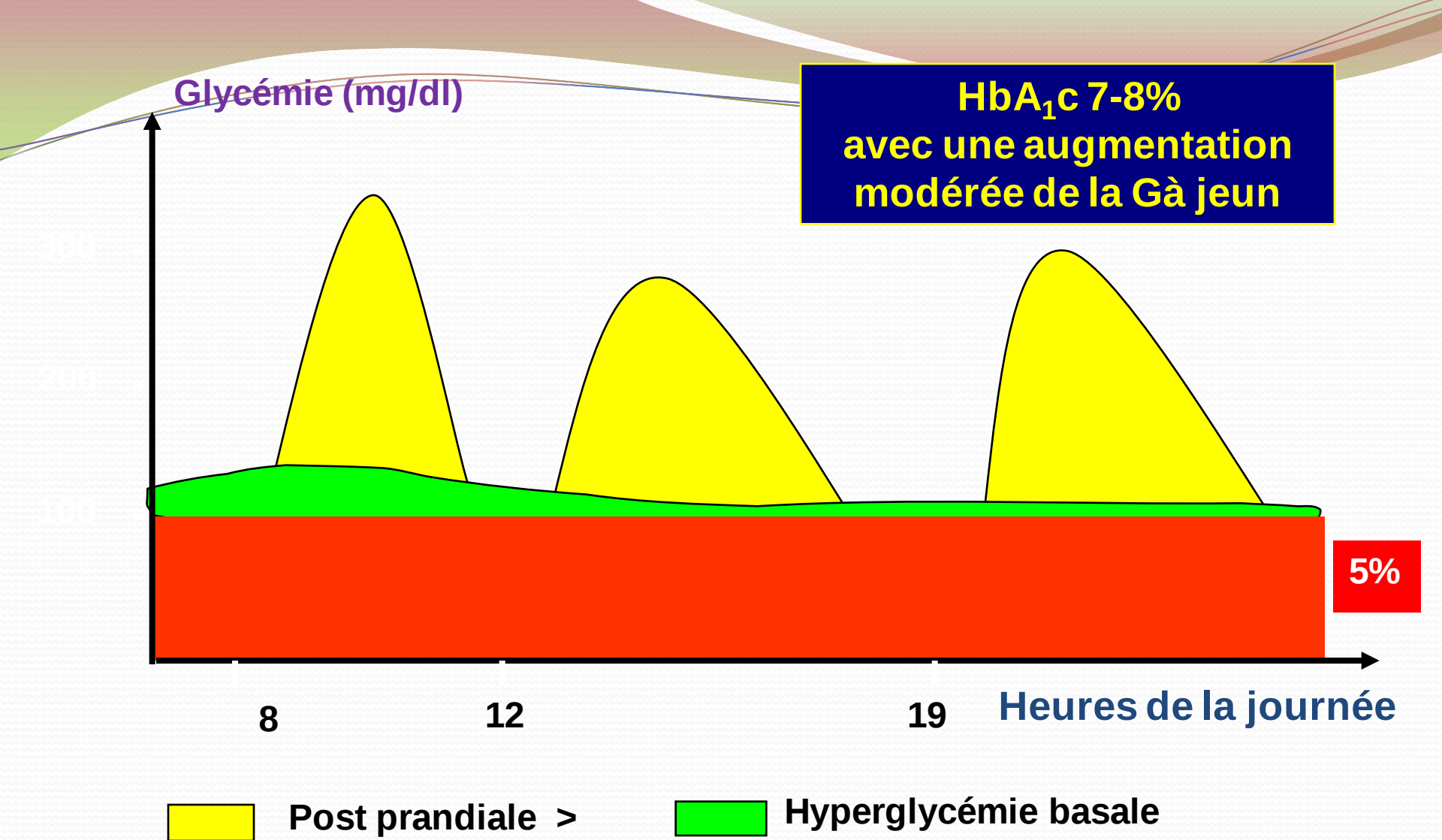
- Production hépatique de glucose
- Sensibilité hépatique à l'insuline

- **Glycémie post-prandiale** influencée par:

- Charge en glucose du repas
- Sécrétion insulinaire (précoce)
- Sensibilité insulinaire des muscles et foie.



**Fixer d'abord l'hyperglycémie basale avec un traitement basal
, puis ajouter un traitement prandial si nécessaire**

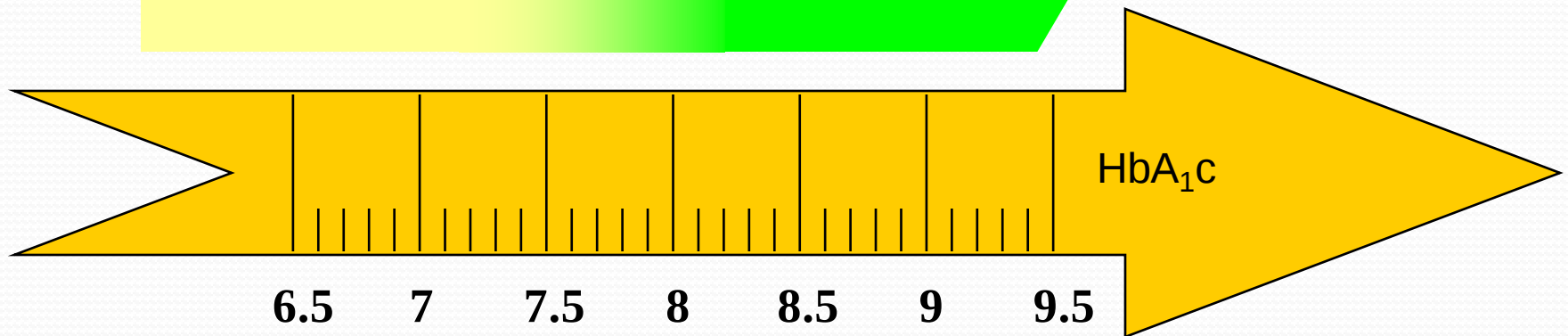


Traitement prandial est probablement un meilleur choix qu'un traitement basal

Complete treatments with pharmacological interventions acting on:

POST
PRANDIAL
GLYCAEMIA

FASTING
GLYCAEMIA



Peut - on se passer de l' HbA1c ?

Complémentarité avec l'autocontrôle glycémique



INFORMATIONS CONCORDANTES
QUANT À LA QUALITÉ DE L'ÉQUILIBRE MÉTABOLIQUE



**Place de l'ASG, du Holter
glycémique, de GJ et GPP**

Mr H.L, agé de 56 ans diabétique T2 depuis 8ans traité par l'insuline

auto-contrôle glycémique de jours

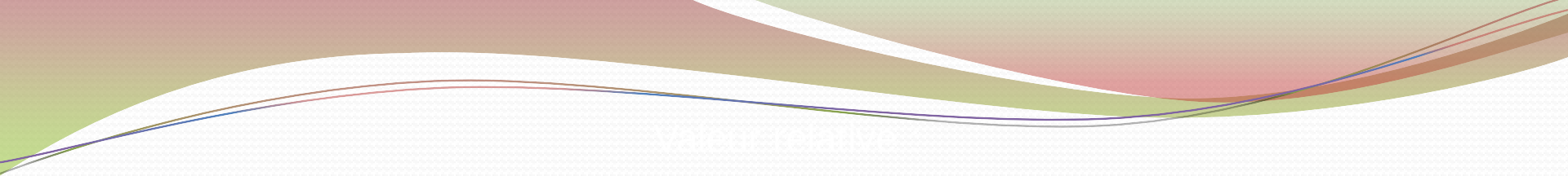
	A jeun		Avant R. Midil		Avant diner		AU COUCHE R	HbA _{1c}
J 1	(138)		(143)		(126)		(164)	<u>8.6%</u>
J 2	(140)		(128)		(112)		(163)	

Values are mmol/L (mg/dL)

Le cycle glycémique complet

	A jeun	PP Matin	AV Midi	PP Midi	AV diner	PP diner	Au coucher	HbA _{1c}
J 1	(158)	(238)	(143)	(194)	(126)	(178)	(164)	<u>8.6</u> <u>%</u>
J 2	(140)	(225)	(128)	(187)	(112)	(214)	(153)	

(mg/dL)



Le delta glycémique ou excursion glycémique post-prandiale

$$\Delta = \text{GPP} - \text{G}^{\circ}$$

Valeurs souhaitables, en moyenne :

$> 0,30 \text{ g/l}$

$< 0,50 \text{ g/l}$

Est-ce qu'une GPP à :

2,40 g/l

C'est trop haut ?

Signification de ces valeurs absolues ?

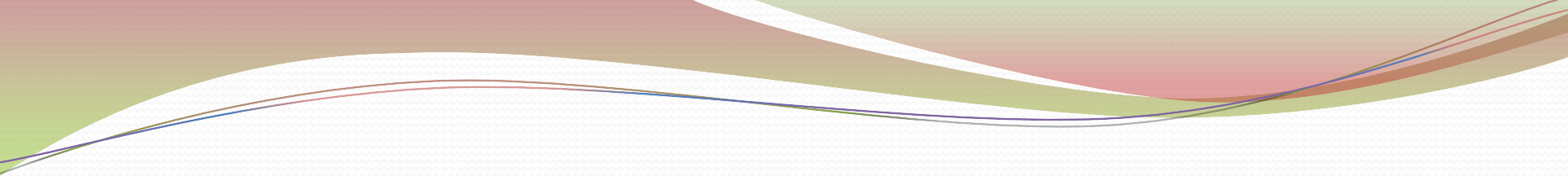
La glycémie préprandiale était à :

3,28

2,10

1,25

Cela dépend de la glycémie préprandiale



Quand mesurer la GPP ?

a - 1H, 1H30, 2H, 2H30 ?

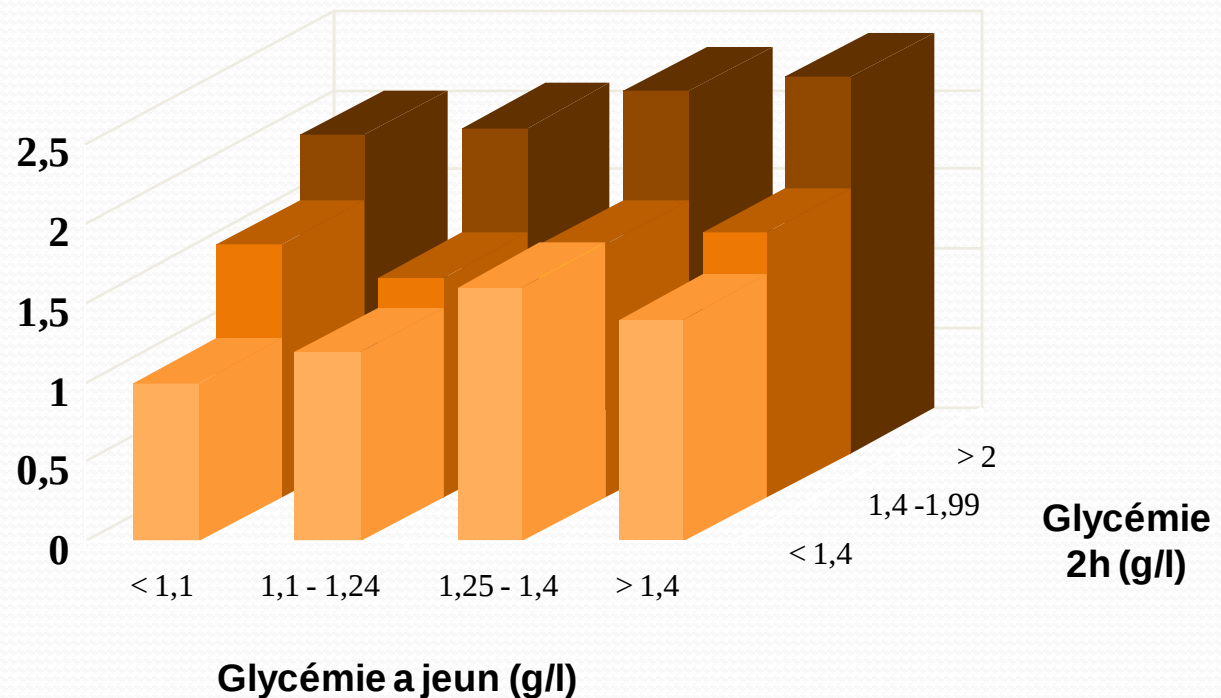
b - 4 glycémies par jour

Etude DECODE :

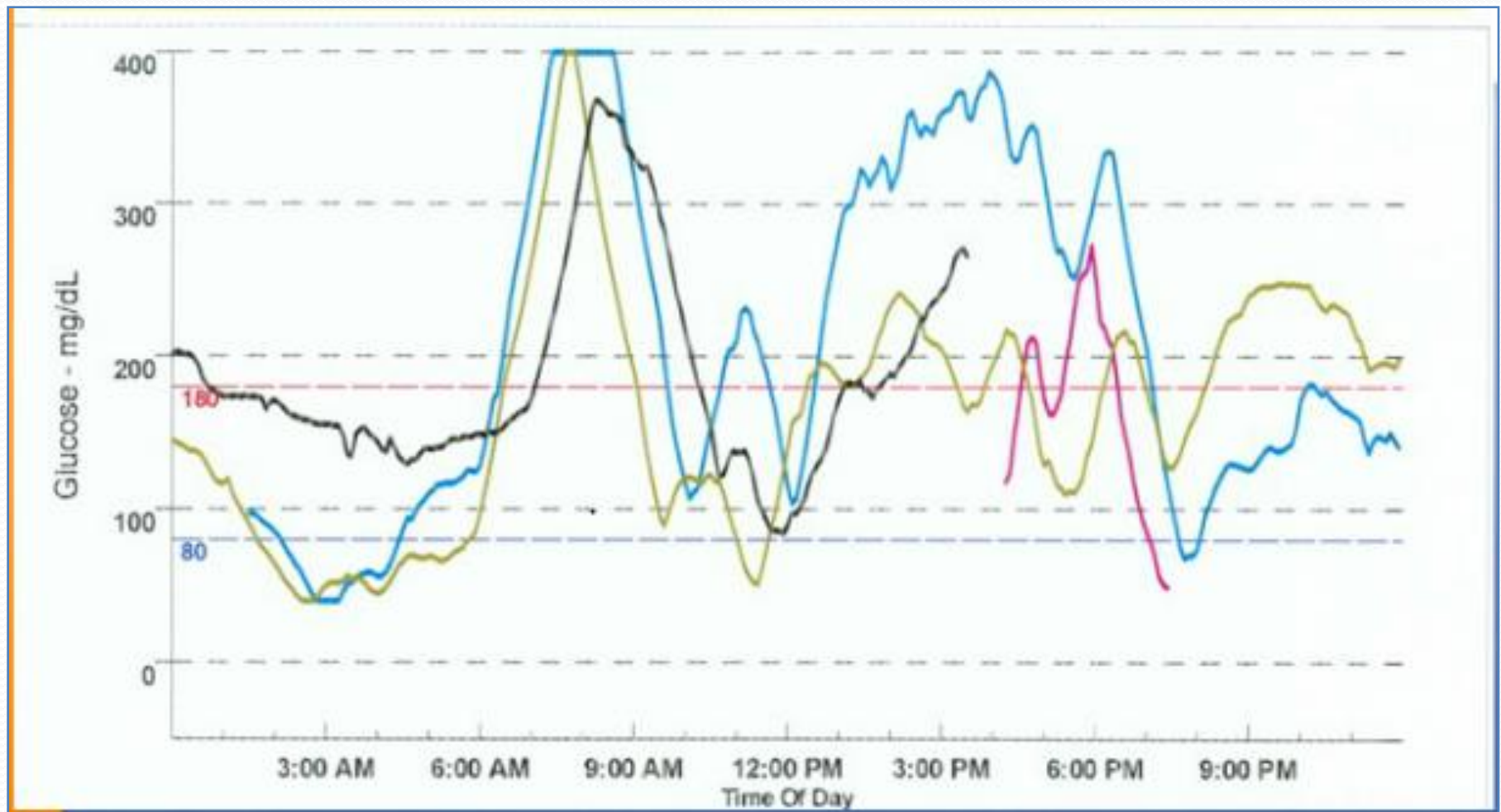
L'hyperglycémie post-prandiale est associée à une augmentation du risque de mortalité par infarctus indépendamment de la glycémie à jeun

Risque relatif de mortalité selon les résultats
de la glycémie à jeun et de l'HGPO

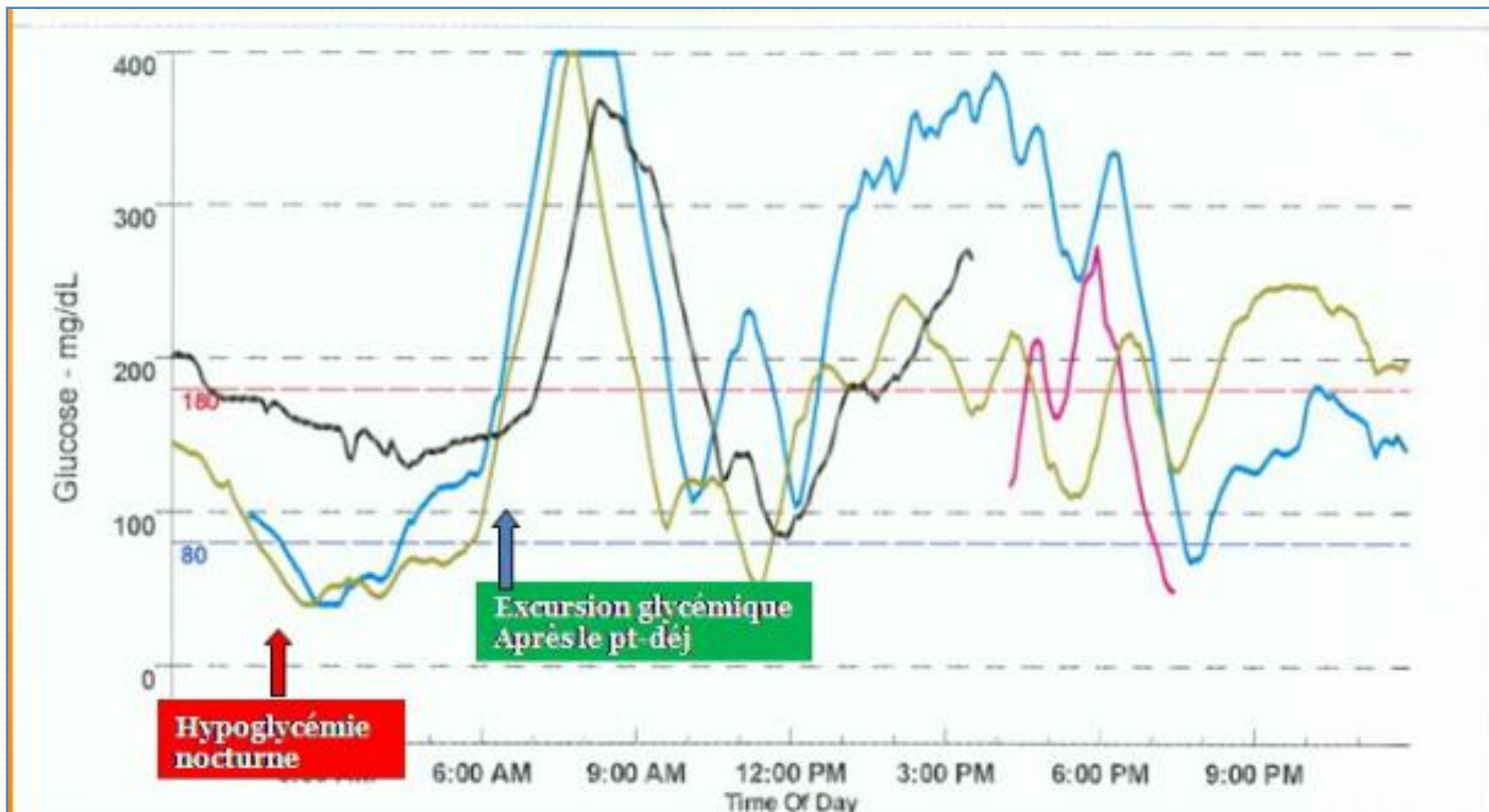
- 18048 hommes et 7316 femmes
- suivi moyen : 7,3 ans



Variations glycémiques Holter glycémique sur 5 jours; HbA1c =9%



Variations glycémiques Holter glycémique sur 5 jours; HbA1c =9%



La surveillance glycémique, finalement, à quoi ça sert ?

- A permettre des adaptations thérapeutiques
- A identifier des accidents hypoglycémiques
- A permettre d'atteindre les objectifs glycémiques
- Doit s'intégrer à une démarche d'éducation thérapeutique +++
- Ses modalités doivent être régulièrement revues +++

Fructosamine plasmatique

- Protéines circulantes ayant subi un réarrangement d'amadori dû à la glycation.
- Donne un reflet de l'équilibre sur les 20 derniers jours
- Normale habituelle :
 - **200-265 μ mol/l** ou 2.8 à 3.9 μ mol/g de protéine

- **Peu d'interférences ++**

- Dosage faussé à la baisse :
 - Hypoprotidémie importante (Sd néphrotique, insuffisance hépatique, ...)
 - hémolyse ou hyperbilirubinémie importante
 - Hyperthyroïdie (augmentation du renouvellement)
 - Hémodilution
 - L'insuffisance rénale chronique donne des résultats variables
- Dosage faussé à la hausse : Hypothyroïdie

- **Intérêt:**

- Si le dosage de l'HbA1c n'est pas valide ex: hémoglobinopathies
- Besoin de valeurs pour l'équilibre à court terme
 - Grossesse, Diabète instable



Rôle du laboratoire dans la surveillance des complications du diabète

La néphropathie diabétique

Modalité de dépistage

- Excrétion urinaire de l'albumine (EUA)

associé

- Dosage de la créatinine sérique avec l'estimation du débit de filtration glomérulaire par une formule adaptée
- Minimum annuellement

a) Dépistage d'une microalbuminurie.

→ Systématiquement tous les ans:

- A partir de la 5e année de diabète chez le DT1
- Dès la découverte du diabète chez le DT2

Définition microalbuminurie

- Excrétion dans les urines de **30 à 300 mg d'albumine** par jour ou **de 25 à 250 mg/g de créatinine urinaire**
- non détectée par les méthodes traditionnelles de mesure ou de dépistage (bandelette) de la protéinurie
- **2 échantillons positifs sur 3 (3 à 6 mois)**
- Méthodes de dosages: HPLC (chromatographie liquide de haute performance), Immunonéphélémétrie ou immunoturbidimétrie, Colorimétrie à proscrire

	Echantillon A/C (mg/g)	mg/24h	Nuit µg/min
Normo-albuminurie	< 30	<30	<20
Micro-albuminurie	30-300	30-300	20-200
Macro-albuminurie	> 300	> 300	> 200

CHIFFRES SUR 300 000 S. D'après ADA 2002

Microalbuminurie de 24 h ou albumine/ créatinine urinaire?

Does the albumin:creatinine ratio lack clinical utility in predicting microalbuminuria?

Issue: BCMJ, Vol. 48, No. 8, October 2006, page(s) 399-403 Articles

Kevin W. Johns, BSc, Claire E. Robinson, BSc, Ian M. Wilson, BMLSc, Emma O. Billington, BSc, Greg P. Bondy, MD, Hugh D. Tildesley, MD

This study finds that the albumin:creatinine ratio is less accurate than the 24-hour albumin excretion rate when assessing the possibility of reduced renal function in diabetic patients.

Background: The albumin:creatinine ratio and the albumin excretion rate are both used to screen for microalbuminuria and to determine if renal function is declining. As well as having the option of two main screening methods in British Columbia, we have two different reference ranges, one used by community labs and one recommended by the Canadian Diabetes Association.

Methods: To investigate the ability of the albumin:creatinine ratio to accurately predict microalbumin levels we studied 109 consenting outpatients from the St. Paul's Hospital Diabetes Centre. Subjects had at least a 5-year history of diabetes mellitus and negative or trace protein in their most recent urinalysis. They each provided a spot morning urine sample at a community lab and a 24-hour urine sample. The albumin:creatinine ratio results obtained from the spot sample were then compared with the albumin excretion rate results obtained from the 24-hour sample using Canadian Diabetes Association reference ranges.

Results: Based on the community lab's reference ranges, the albumin:creatinine ratio was found to have a positive predictive value of 0.603, a negative predictive value of 0.931, a specificity of 0.687, and a sensitivity of 0.944 when compared with the 24-hour albumin excretion rate.

Etude UKPDS

- **FDR communs d'IRC et de microalbuminurie**
 - PA élevée
 - Mauvais équilibre du diabète
 - Tabagisme actif
 - Antécédents personnels cardiovasculaires
- **FDR de microalbuminurie (mais pas d'IRC)**
 - Sexe masculin
 - Tour de taille élevé
 - Triglycérides élevés
- **FDR d'IRC (mais pas de microalbuminurie)**
 - Cholestérol total élevé
 - Age - Créatininémie élevée - Albuminurie élevée

1er auteur	Journal	Type	Nb pts μ alb. +	Suivi (ans)	Rémission / régression (%)	Progression (%)
Tabaei	Diab. Care 2001	DID/DNID	16	7	56	11
Perkins	NEJM 2003	DID	386	8	58	19
Hovind	BMJ 2004	DID	79	7.5	35	34
Gaede	NDT 2004	DNID	151	7.8	31	31
Araki	Diabetes 2005	DNID	216	8	51	28
Steinke	Diabetes 2005	DID	22	5	64	NA
Yamada	Diab. Care 2005	DNID	94	8	21	17
Perkins	KI 2010	DID	79	12.4	39	27

➔ **La microalbuminurie** peut régresser spontanément

b) Mesure du DFG

Évaluation Fonction Rénale

→ Formule **MDRD** Simplifiée ou **CKD-Epi** :

- MDRD : âge, sexe et origine ethnique
- CKD-Epi : créatinine, sexe, origine ethnique

Quelle formule pour calculer DFG?

En pratique clinique **Formule abrégée MDRD (aMDRD)**

$$\text{DFG} = k \times 186 \times [\text{S}_{\text{Cr}}]^{-1,154} \times [\text{Age}]^{-0,203} \text{ (mg/dl)}$$

Homme $k=1$ et Femme $k=0,742$

Recommandations de Pratique Clinique :

-Etats-Unis : Préférer aMDRD



-International : Préférer aMDRD



-France : Abandonner CG et utiliser aMDRD



10

Note: MDRD donne une estimation toujours plus juste du DFG lorsque celui-ci est pathologique (DFGe <60 ml/min)



Définition Internationale de la maladie rénale



Stade	DFG (ml/min/1,73 m ²)	Définition
1	<u>≥</u> 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3	Stade 3A : entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
	Stade 3B : entre 30 et 44	
4	entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

** avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (deux ou trois examens consécutifs).*

Particularité de la dyslipidémie chez le diabétique

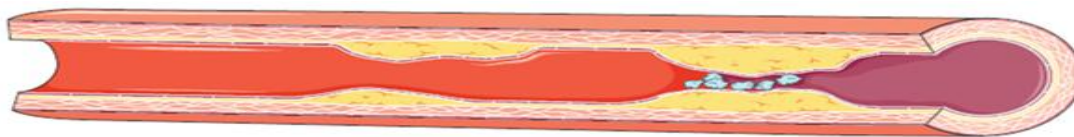
anomalies à la fois quantitatives et qualitatives des lipoprotéines

↑ TG

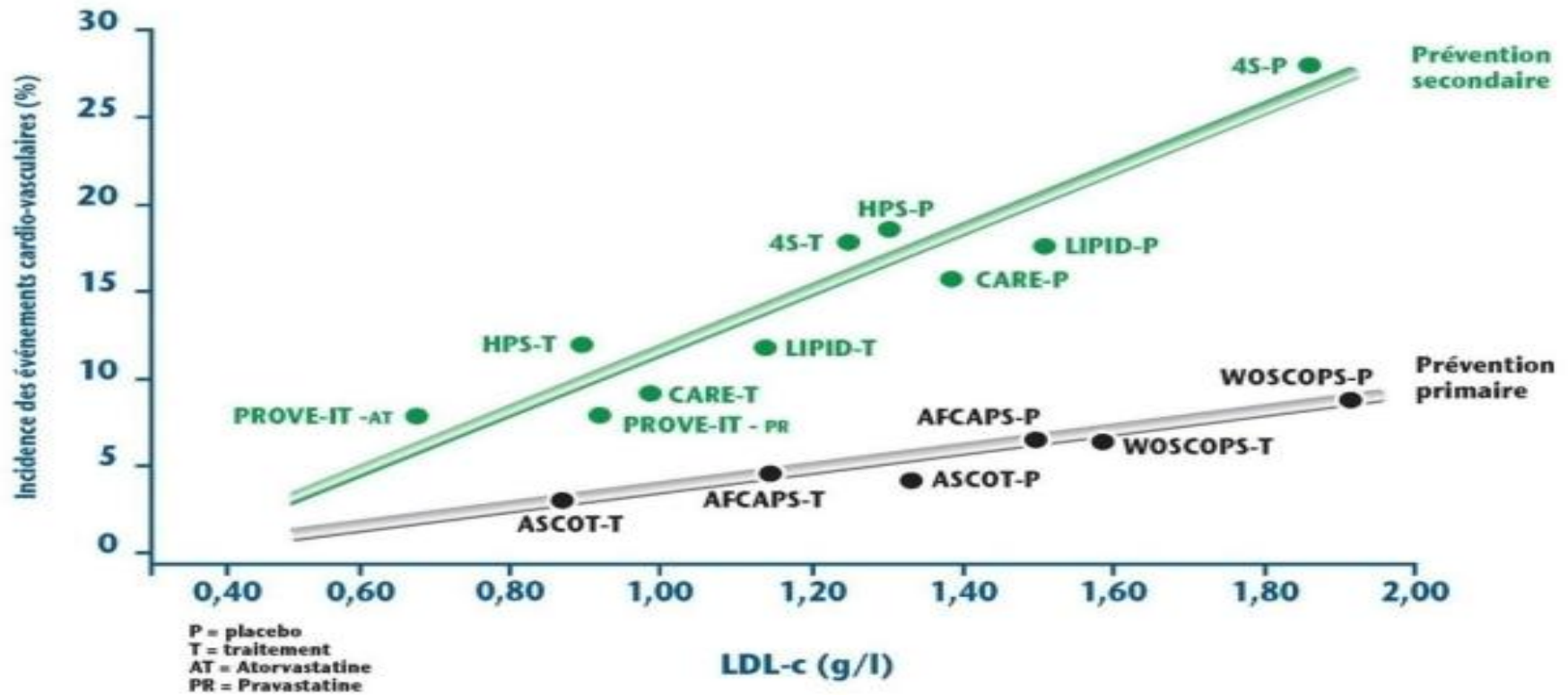
Triade
athérogène

↓ HDL-C

Excès de LDL
petites et denses



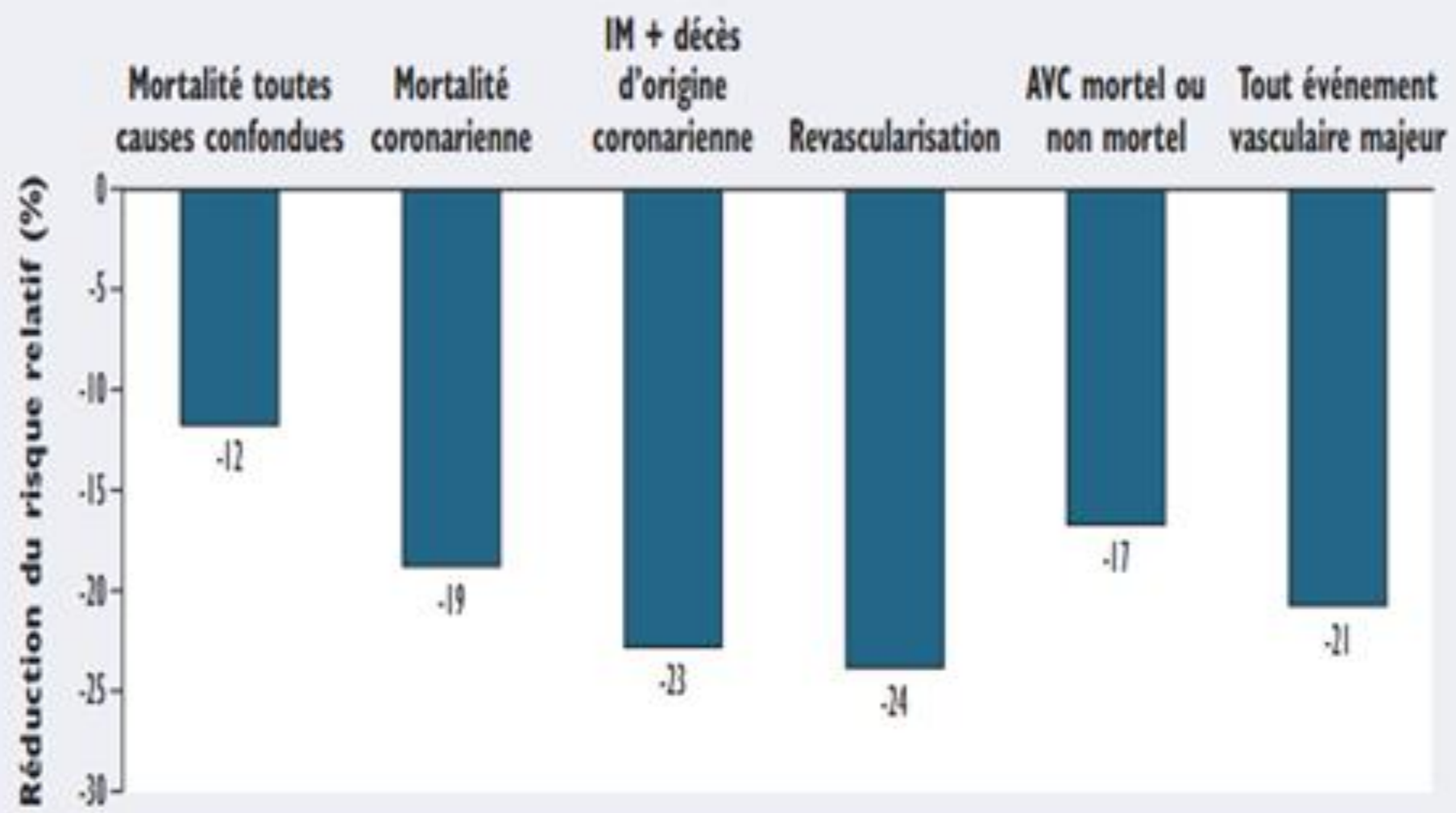
Incidence des évènements cardio-vasculaires en fonction du LDL-c



D'après :

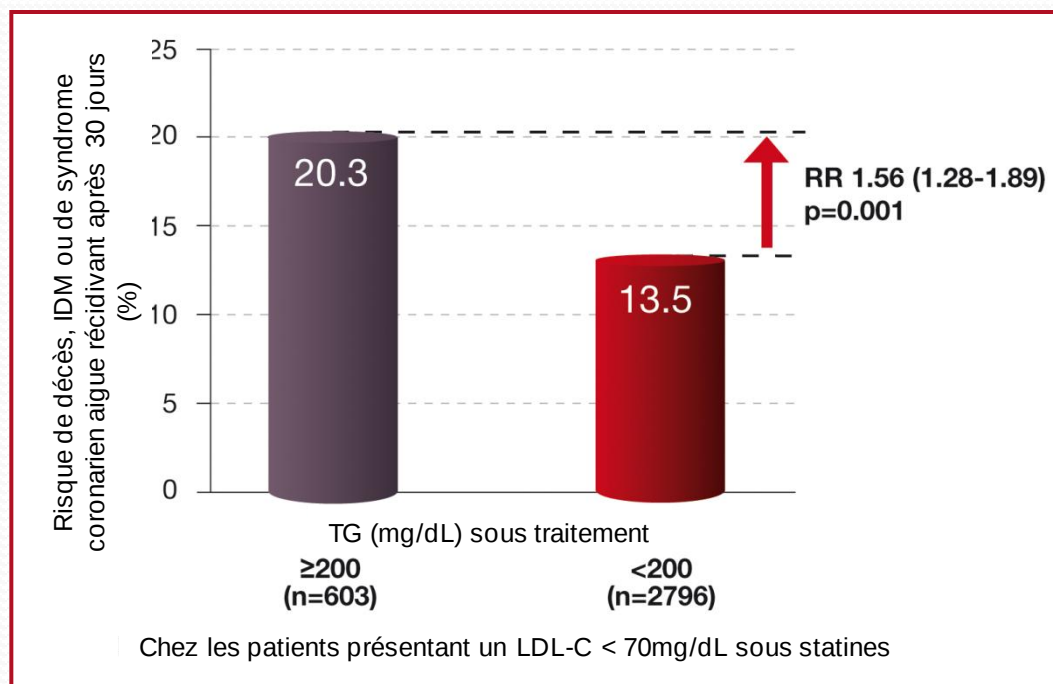
- (1) Ballantyne CM. Am J Cardiol 1998; 82: 3Q – 12Q.
- (2) Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) : a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2003 ; 361(9364):
- (3) O'Keefe JH *et al.* Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl. J Am Cardiol 2004;43:2142-6.

Réductions du risque associées à une réduction de 1,0 mmol/L du C-LDL : CTT³



Les triglycérides contribuent de manière importante au risque résiduel MACROvasculaire

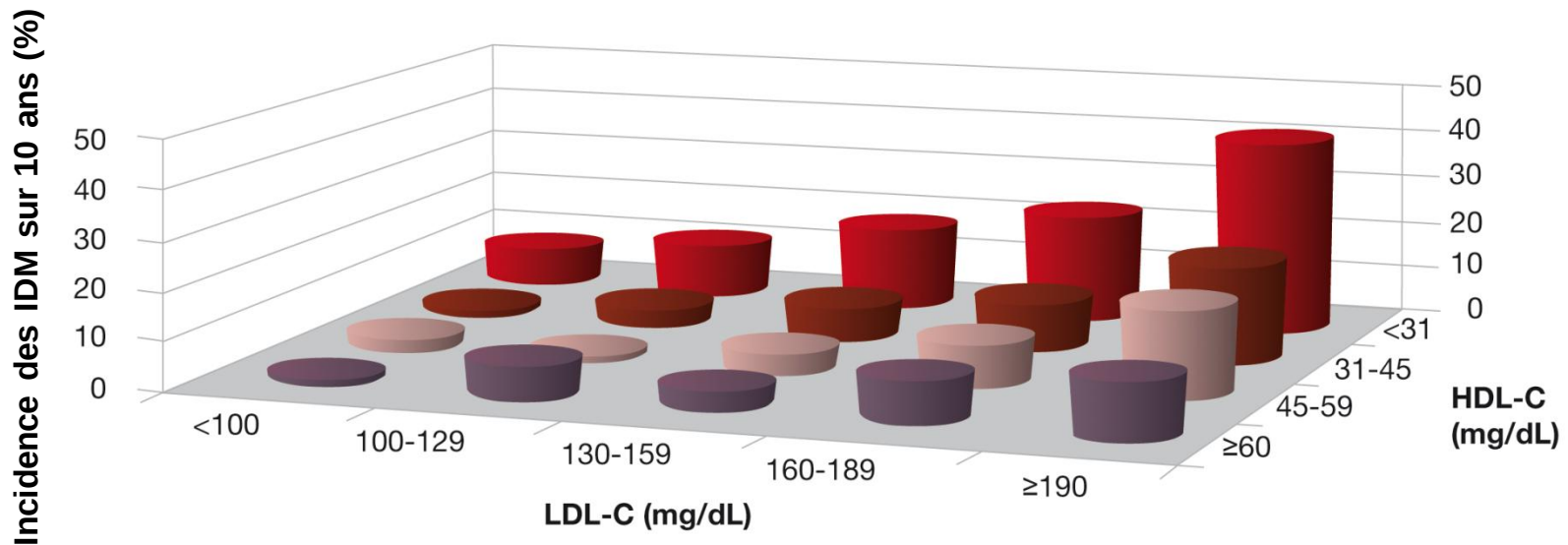
Etude PROVE IT-TIMI 22 : Malgré l'atteinte de l'objectif de LDL-C <70 mg/dL (1,8 mmol/L) avec de fortes doses de statines, les patients présentant des TG ≥ 200 mg/dL (2,3 mmol/L) ont un risque augmenté de **56%** de décès, IDM ou de syndrome coronarien aigue¹



1 – Miller Met al. J Am Coll Cardiol 2008;51:724-30.

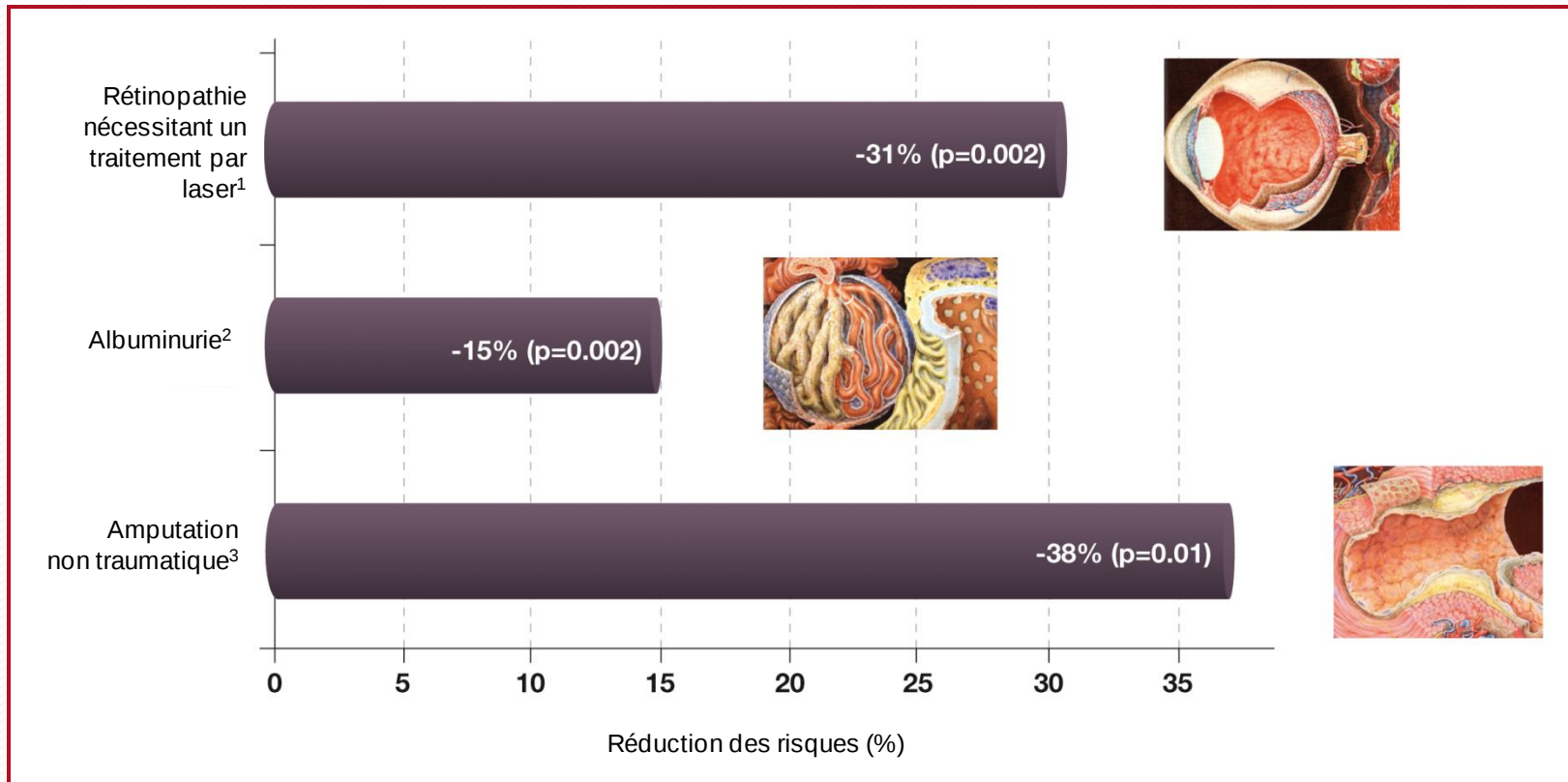
Le HDL-C contribue de manière importante au risque résiduel MACROvasculaire

Etude PROCAM : Un HDL-C bas est un facteur prédictif indépendant de risque de maladie coronarienne, même avec un LDL-C bas¹



1 – Assmann G et al. Eur Heart J Suppl 2006;8(Suppl F):F40-6.

Le risque résiduel MICROvasculaire peut être réduit



1 – Keech AC et al. Lancet 2007;370:1687-97.

2 – Keech AC et al. Lancet 2005;366:1849-61.

3 – Colman P et al. EASD 2008; Abstract A-08-2532.

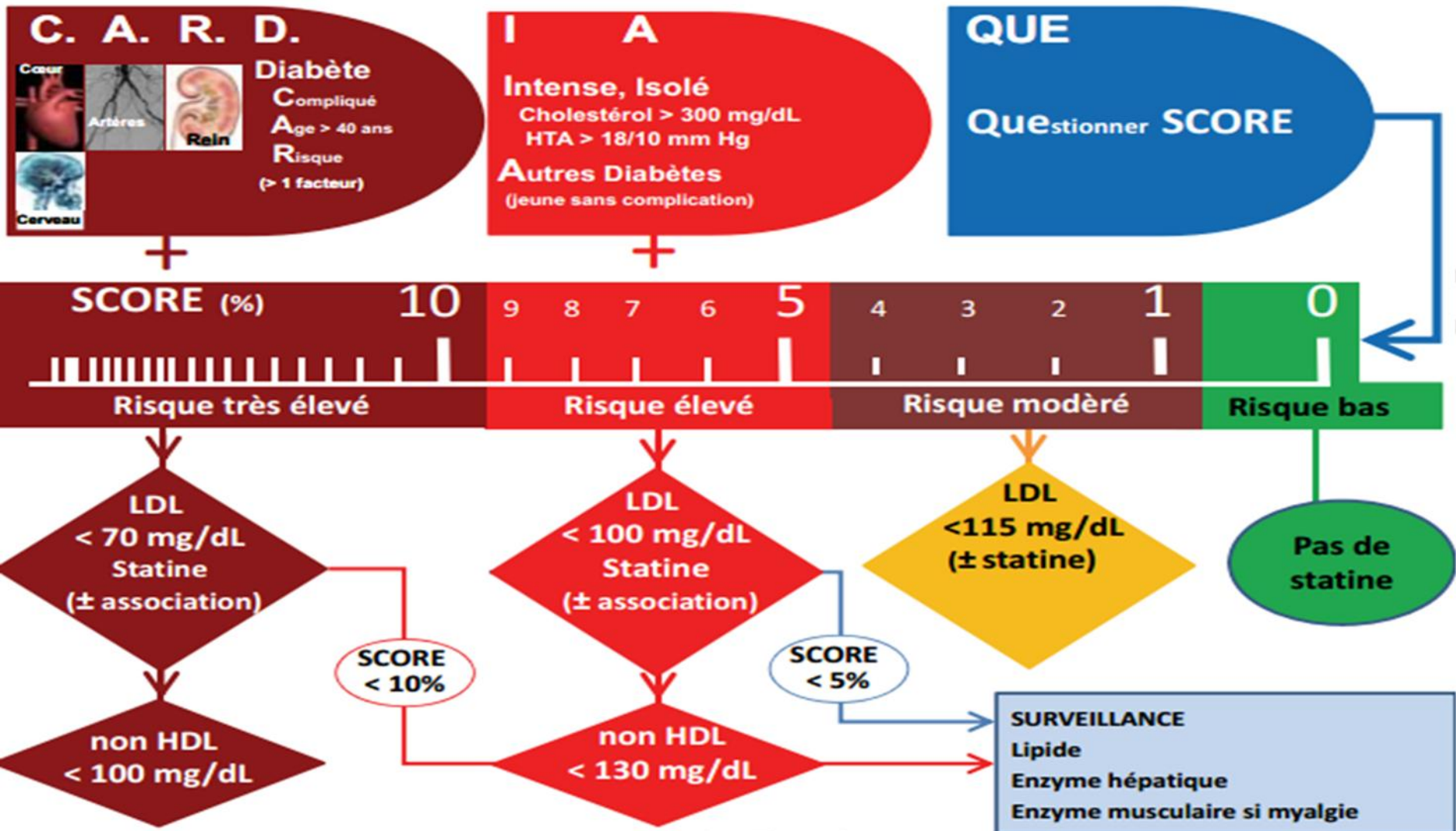
Les modalités de réalisation d'un bilan lipidique

- Mesures: réalisé après 12h de jeûne
- À distance d'une affection aigue: acidocétose infection aigue (virose++), infarctus du myocarde ...



Les nouvelles recommandations européennes sur la prévention des maladies cardiovasculaires en pratique clinique (version 2012)

4 niveaux de risque (échelle SCORE)



Objectif thérapeutique selon le niveau de risque cardiovasculaire ADA-AACE 2013

Niveau de risque	Quand traiter ?	Comment traiter ?	Cholestérol LDL mg/dl
Très élevé	Si LDL-C > 70 mg/dl	Conseils hygiéno-diététiques et médicament(s) d'emblée	< 70 ou - 50% LDL-C
Elevé	Si LDL-C > 100 mg/dl	Conseils hygiéno-diététiques et médicament(s) d'emblée	< 100
Modéré	Si LDL-C > 115 mg/dl	Conseils hygiéno-diététiques et médicament parfois	< 115
Bas	.	Conseils hygiéno-diététiques afin de maintenir le niveau de risque bas	Pas de cible

Surveillance du bilan lipidique

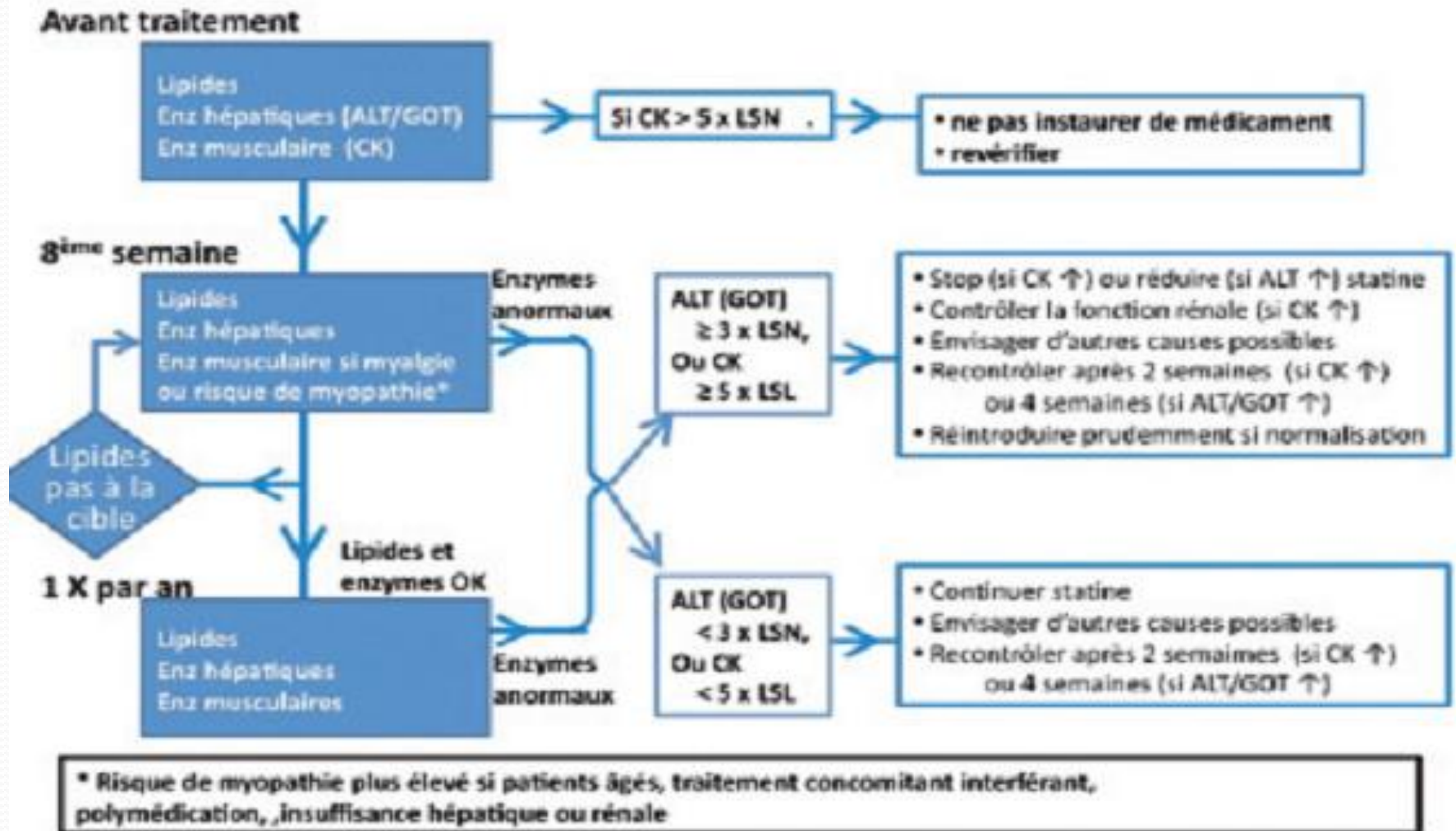
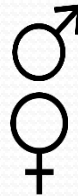


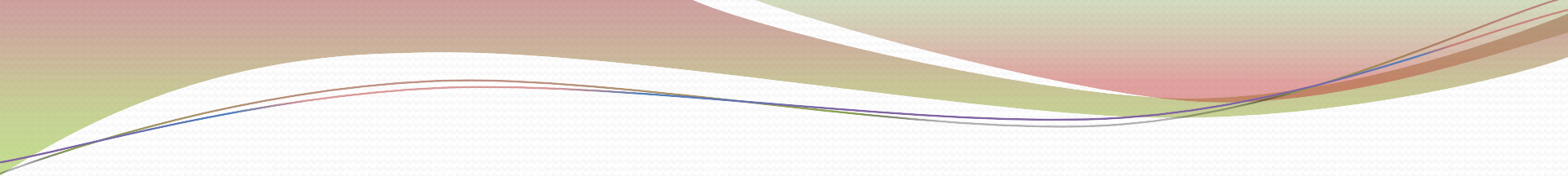
Figure 5. Surveillance biologique des enzymes hépatiques et musculaires

Guidelines for Glycemic, BP, & Lipid Control

	American Diabetes Assoc. Goals
HbA1C	< 7.0% (<i>individualization</i>)*
Glycémie préprandiale	70-130 mg/dL (3.9-7.2 mmol/l)
Glycémie post prandiale	< 180 mg/dL
Pression artérielle	< 130/80 mmHg
Lipides	LDL: < 100 mg/dL (2.59 mmol/l) < 70 mg/dL (1.81 mmol/l) (with overt CVD) HDL: > 40 mg/dL (1.04 mmol/l) > 50 mg/dL (1.30 mmol/l) TG: < 150 mg/dL (1.69 mmol/l) 

HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; PG = plasma glucose; TG = triglycerides.

* En absence de risque d'hypoglycémie



Je vous remercie

Conclusion

- Le suivi du diabétique nécessite la réalisation d'un ensemble d'examen.
- Evaluation de l'équilibre glycémique
- Recherche des complications
- Le laboratoire joue un rôle primordial dans la prise en charge de tout diabétique.
- Evolution des techniques utilisées

Les recommandations ANAES suivi

Tous les 3 à 4 mois

- Poids + Tension artérielle
- Pieds
- Vécu et
- Observance
- HbA_{1c}

Et 1 fois par an

- Examen clinique très approfondi évolution poids TA
- Revoir diététique logique du traitement
- Examen ophtalmologique FO
- Mesure de la créatininémie (DFG / MDRD)
- Microalbuminurie mg/j ou microgr/min (24h ou 9h nuit)
- Bilan lipidique CT HDL TG LDL (obj différents et variables)
- Examen CV + ECG (place épreuve effort)

► Suivi biologique

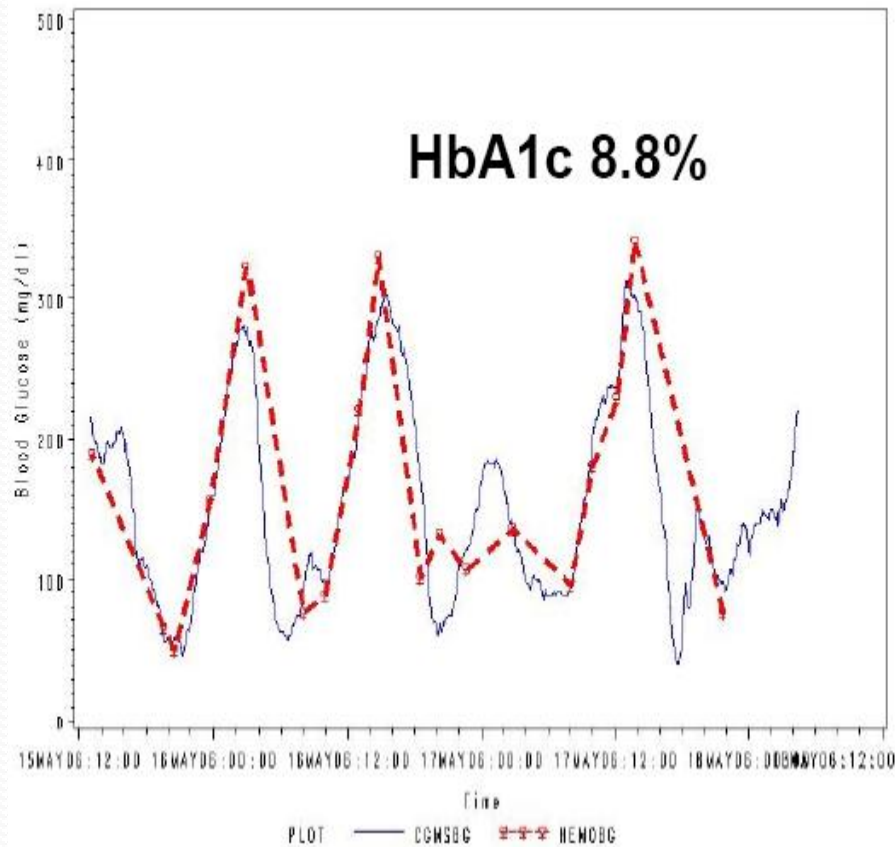
- HbA1c, suivi systématique, 4 fois par an.
- Glycémie veineuse à jeun (contrôle de l'autosurveillance glycémique, chez les patients concernés), 1 fois par an.
- Bilan lipidique (CT, HDL-C TG, calcul du LDL-C), 1 fois par an.
- Microalbuminurie, 1 fois par an.
- Créatininémie à jeun, 1 fois par an.
- Calcul de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft), 1 fois par an.
- TSH, en présence de signes cliniques.

UKPDS-DCCT 10 ANS APRES

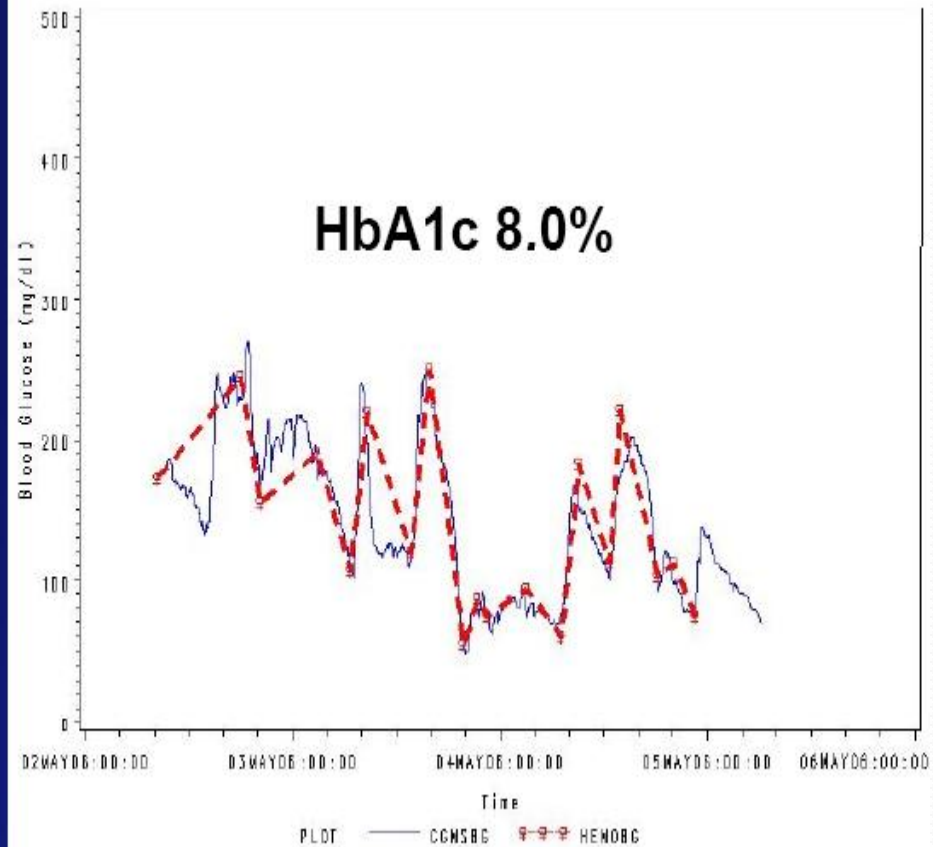
UKPDS (n = 5102)	(8 ans)	HbA1c -0.9	↓ IdM 16 %	p = 0.052
Post UKPDS (n = 3277)	(9 ans)	HbA1c ≡	↓ IdM 15 %	p = 0.01
DCCT (n = 1440)	(6.5 ans)	HbA1c -1.8	↓ ECV 41 %	p = NS
EDIC (n = 1340)	(11 ans)	HbA1c ≡	↓ ECV 42 %	p = 0.02

- Patient en prévention primaire - Diabète récent
- Bénéfice au long cours (10 ans) - Mémoire de la glycémie

Profil glycémique



Diabète de type 2



Diabète de type 1