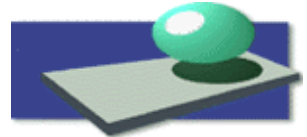




ACNBH



ODPC N°1495

**SESSION DÉVELOPPEMENT CONTINU - DPC
PLACE DE LA BIOLOGIE MÉDICALE DANS LES STRATÉGIES DE DÉPISTAGE ET DE PRÉVENTION**

Dépistage des complications du diabète

Dr Edith BIGOT-CORBEL

Laboratoire de Biochimie, CHU de Nantes

Pr Saïd KAMEL

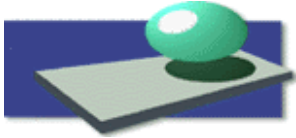
Laboratoire de Biochimie, CHU d'Amiens

JFBM
www.acnbh.fr



Action DPC N°1495180001

ACNBH



ODPC N°1495



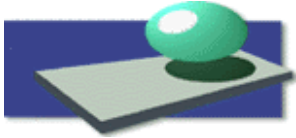
DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION REALISEES POUR L'ACNBH

Dr Edith BIGOT-CORBEL, exerçant au CHU de Nantes, déclare sur l'honneur **ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le DMDIV et/ou le sujet présenté.**



Action DPC N°14951800001

ACNBH



ODPC N°1495



DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION REALISEES POUR L'ACNBH

Pr Saïd KAMEL, exerçant au CHU d'Amiens, déclare sur l'honneur **ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le DMDIV et/ou le sujet présenté.**



Action DPC N°14951800001

Plan

- **Introduction**
 - Définition du diabète
 - Epidémiologie
 - Physiopathologie
- **Complications du diabète**
 - Les principales complications
 - Mécanismes physiopathologiques: La glycation des protéines
- **Marqueurs biologiques des complications**
 - Marqueurs généraux
 - Protéines glyquées: HbA_{1c}, fructosamines, albumine glyquée
 - Marqueurs spécifiques
 - Complications rénales: microalbuminurie
 - Complications CV: Lipides
 - Le paradoxe du patient diabétique : décalcification osseuse et calcification vasculaire : quels marqueurs?
- **Conclusion** : Recommandations HAS

Définition du diabète

Définition OMS : Le diabète sucré est défini par l'existence d'une **hyperglycémie chronique**

Critères diagnostiques (OMS – 1997-1999)

Glycémie à jeûn supérieure à 1,26 g/L (7 mmol/L) à deux reprises

Ou

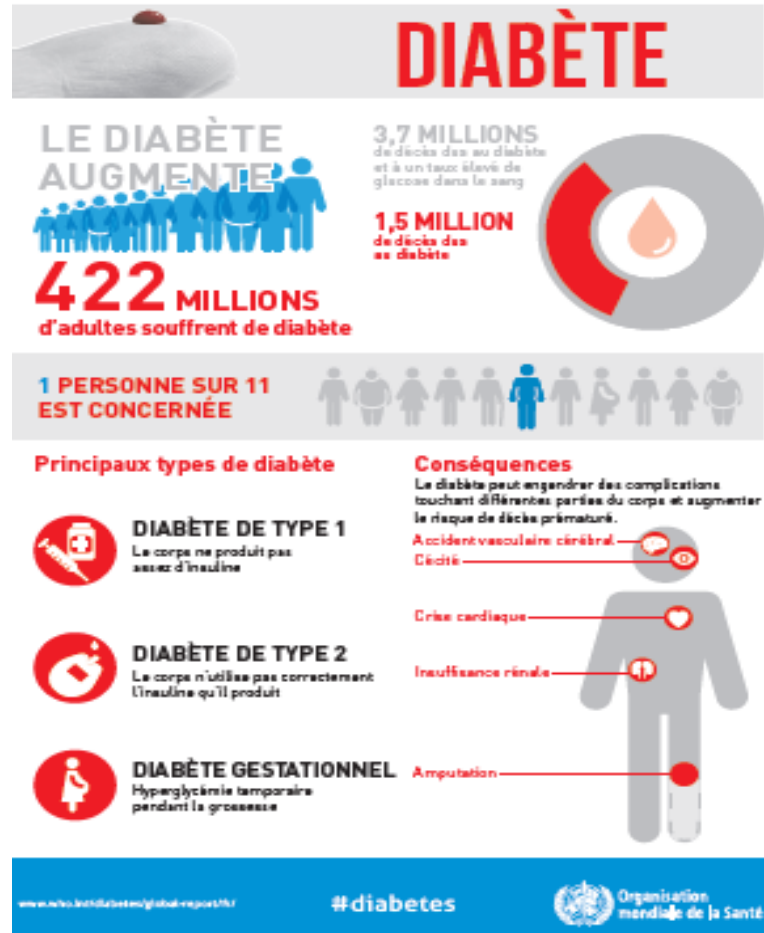
Glycémie supérieure à 2 g/L (11,1 mmol/L) à n'importe quel moment de la journée

7 mmol/L : valeur seuil capable d'entraîner une rétinopathie après 15 ans (Indiens Pima)

Etat pré-diabétique (intolérance au glucose): $6,0 < \text{glycémie à jeûn} < 7,0 \text{ mmol/L}$

⇒ **Diagnostic biologique ++ (absence de signes au diagnostic)**

Epidémiologie : données mondiales FID 2017 (une pandémie alarmante !)

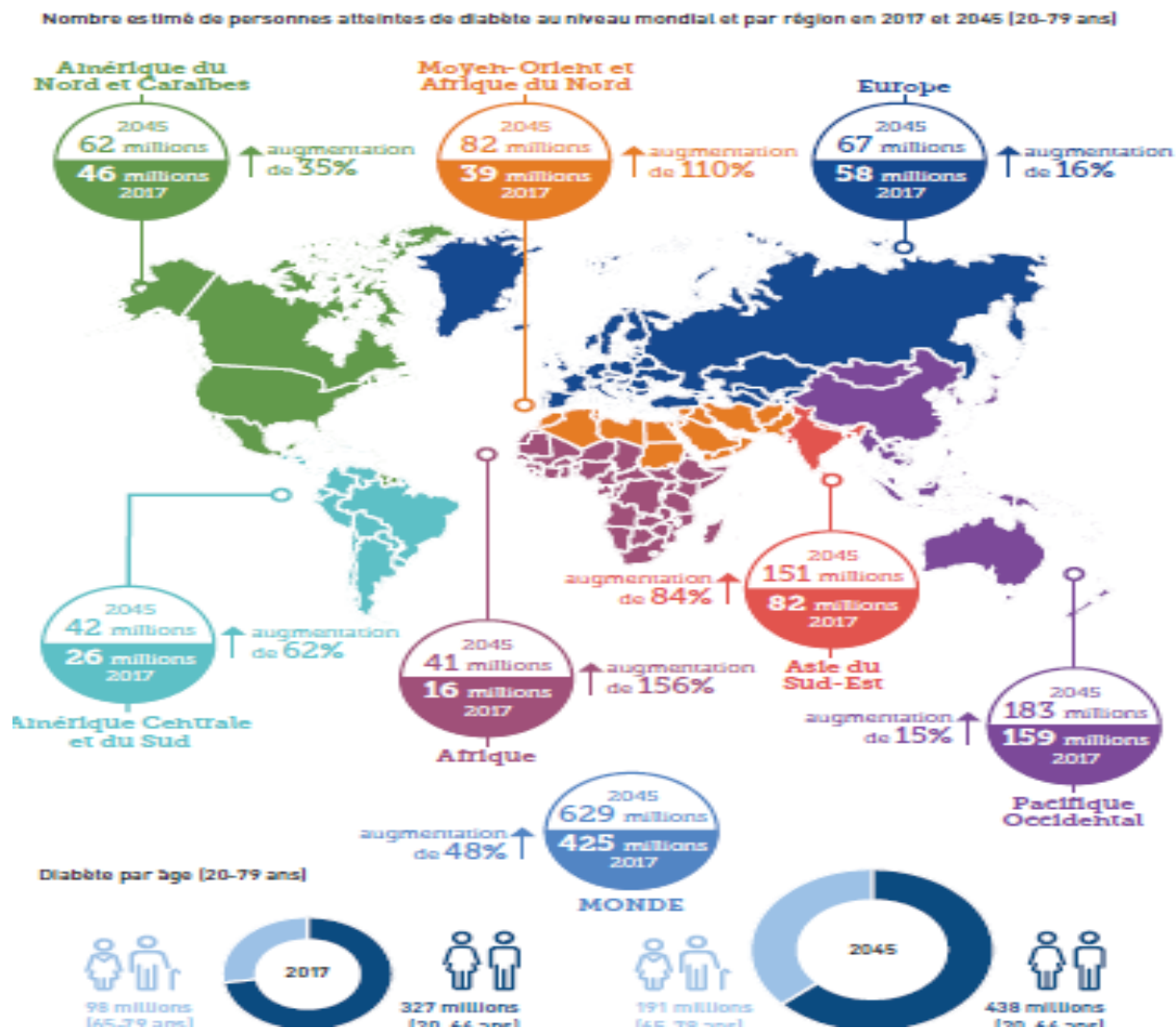


Le diabète a causé
5 millions de morts
en 2015

1 diabétique adulte sur 2 n'est pas diagnostiqué

Epidémiologie : données mondiales FID 2017 (une pandémie galopante!)

l'OMS prévoit 622 millions de diabétiques d'ici 2040.



Epidémiologie : données Françaises

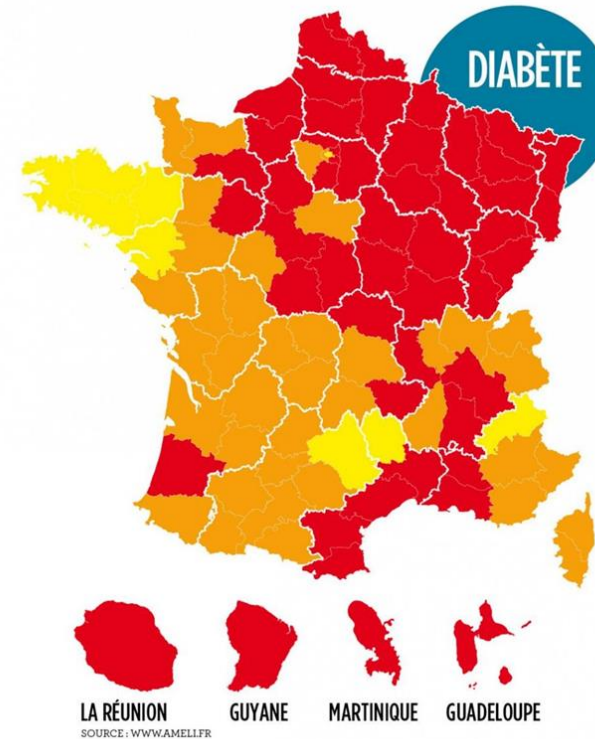
8% de la population soit 5,1 Millions de personnes concernées



1 français sur **10** sera
bientôt diabétique

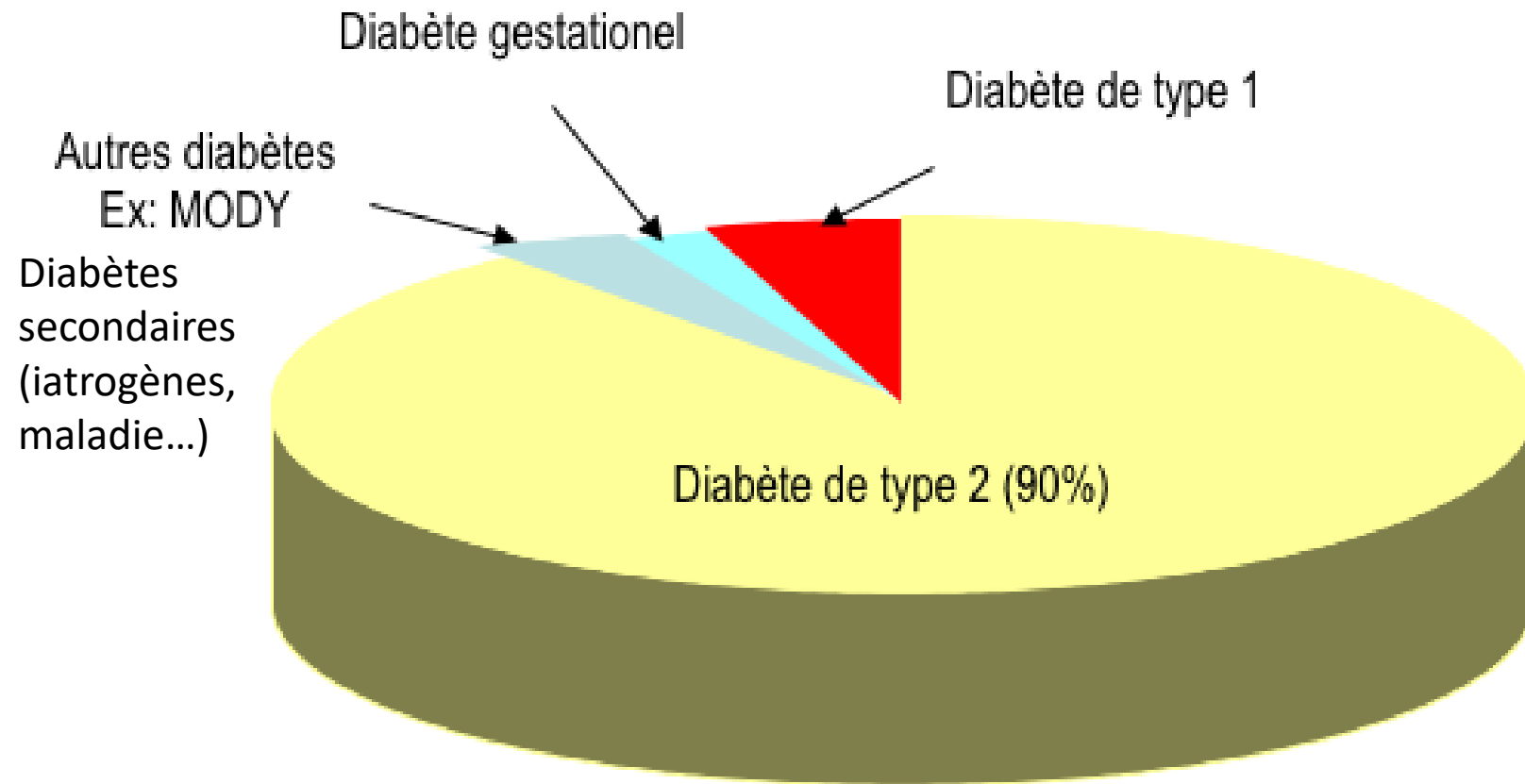
FRANCE
500 à
800 000
diabétiques qui
s'ignorent

Moins de 26% Entre 26,01% et 31% Plus de 31,01%



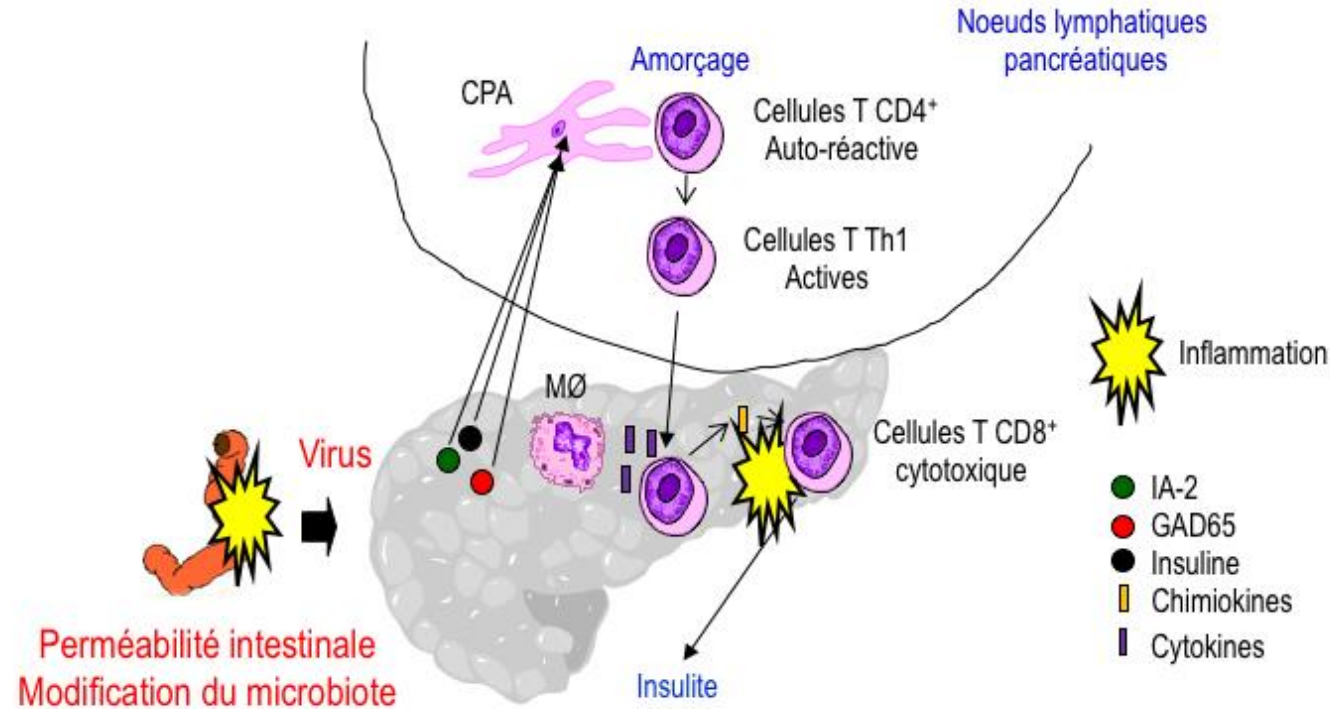
16,7 Milliards d'euros en dépense de Santé

Classification des diabètes



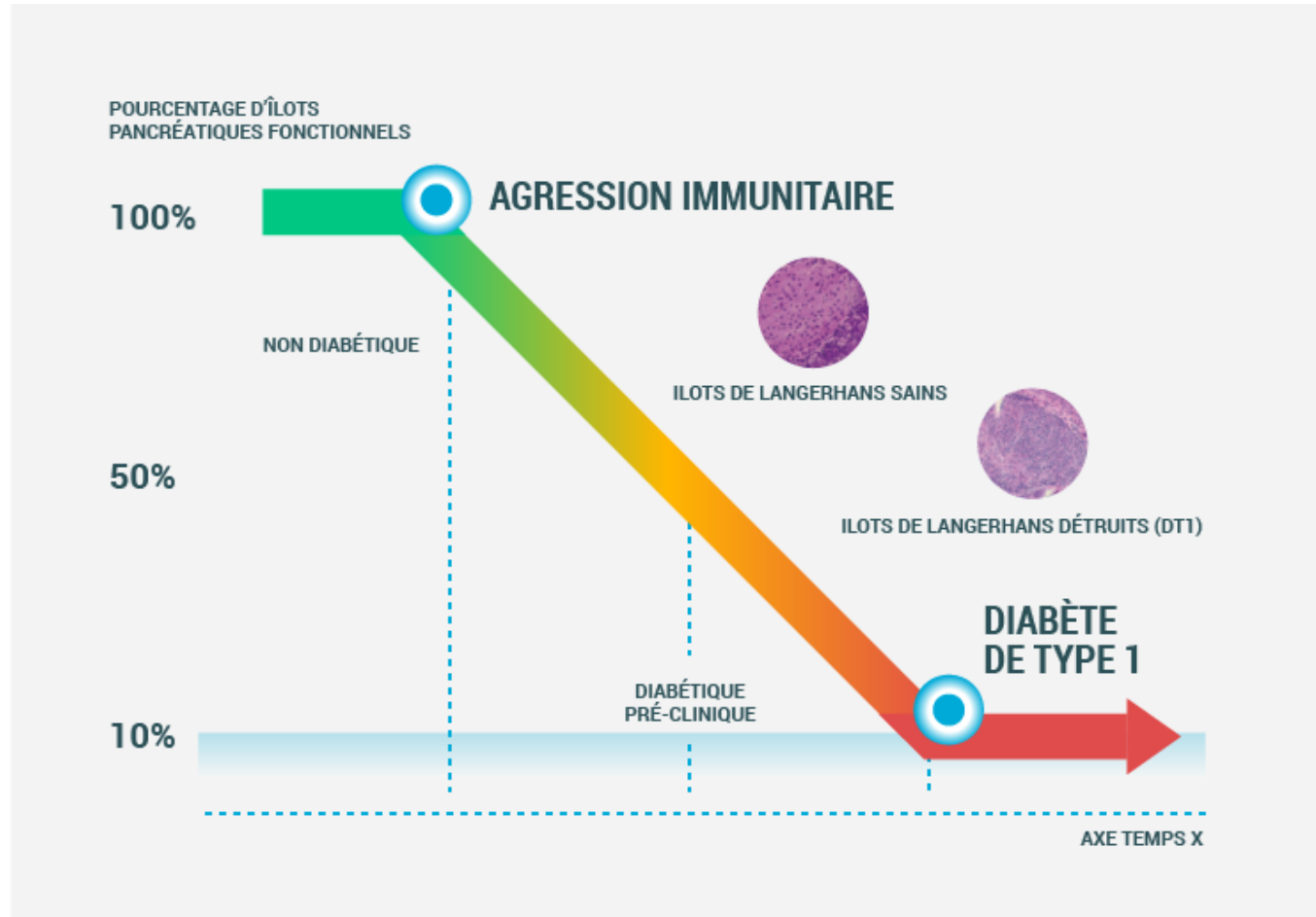
Physiopathologie du DT1

➤ Maladie auto-immune (infiltration lympho-plasmocytaire du pancréas) aboutissant à la destruction des îlots de Langerhans β et à une carence totale en insuline.



➤ Etiologie : ? Rôle d'une infection virale et de la modification du microbiote

Physiopathologie du DT1



Les symptômes apparaissent quand 90% des îlots ont disparu

Physiopathologie du DT1

Insulinothérapie (1922) : une révolution dans le traitement

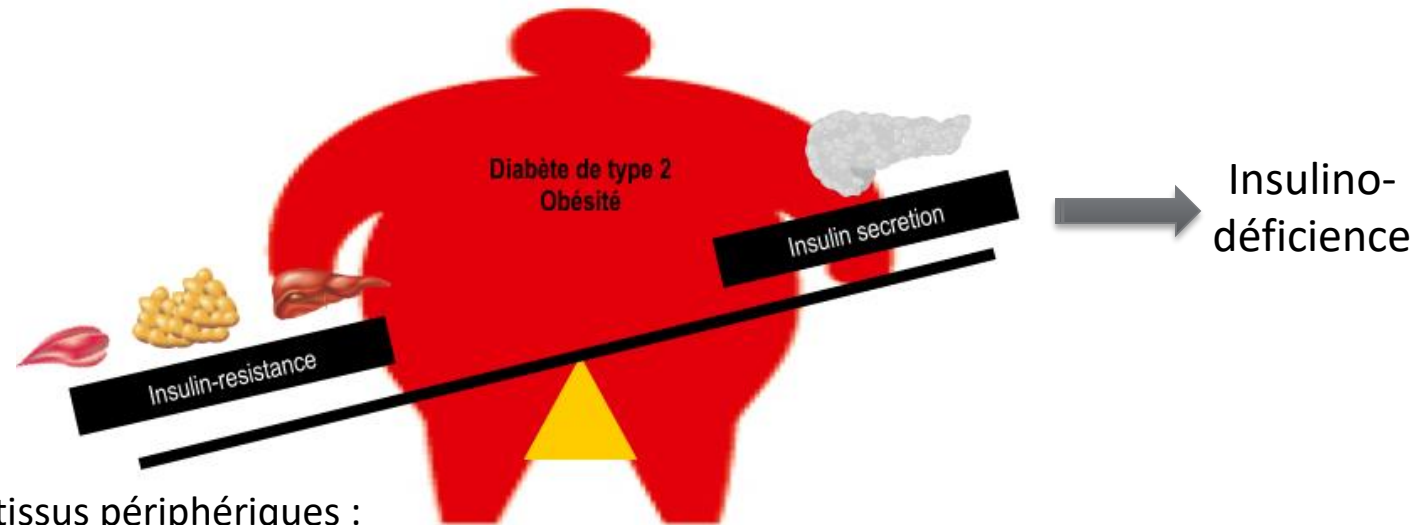
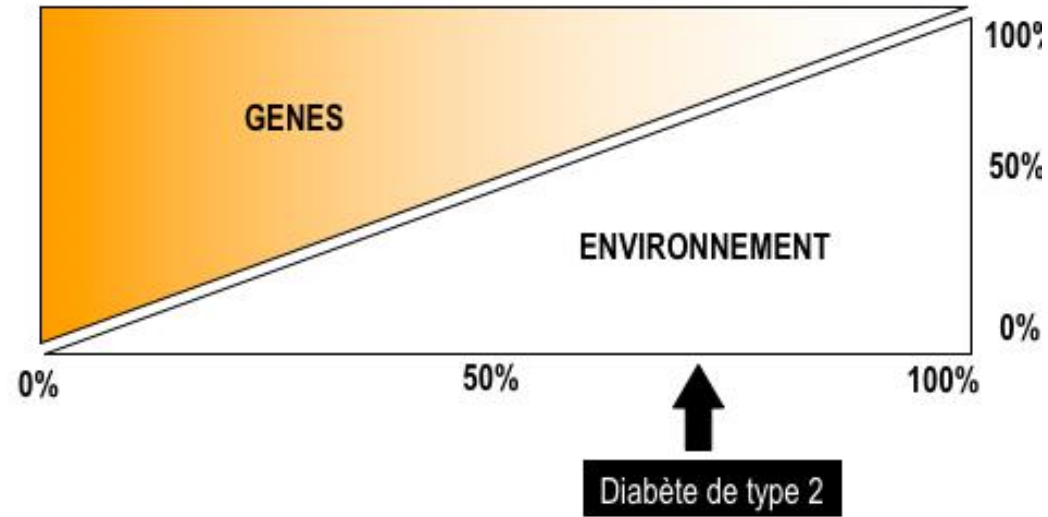


Décembre 1922



Février 1923

Physiopathologie du DT2 : pathologie plus complexe



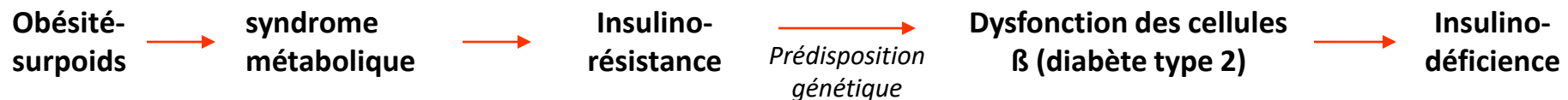
Résistance des tissus périphériques :
- Foie
- Muscles
- Adipocytes } à l'action de l'insuline

Diabète de type 2

- Facteurs génétiques

- Concordance jumeaux homozygotes = 100 %
- Risque = 30% si un parent DT2, 50% si deux parents DT2 (prévention ++)
- Maladie polygénique

- Facteurs environnementaux : sédentarité et obésité



Complications dégénératives du diabète

En France

2^{ème} cause d'accidents cardio-vasculaires

Les complications cardiaques et vasculaires représentent 60 à 70 % des causes de décès en cas de diabète, alors que ce pourcentage est de 33 % dans la population générale française

25% des cas de maladies détruisant les reins lui sont imputables.

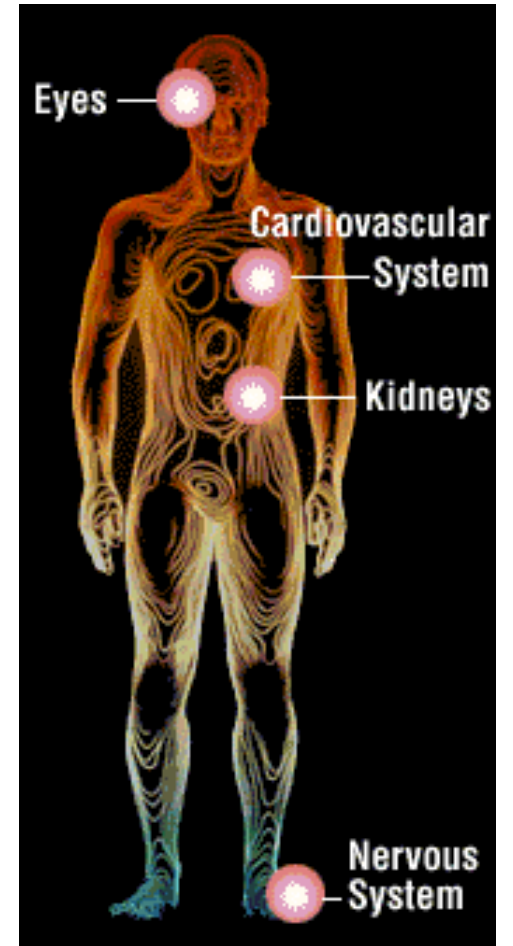
1 personne dialysée sur 3 est diabétique

1^{ère} cause d'amputation (hors accidents) avec 8.000 cas par an en France

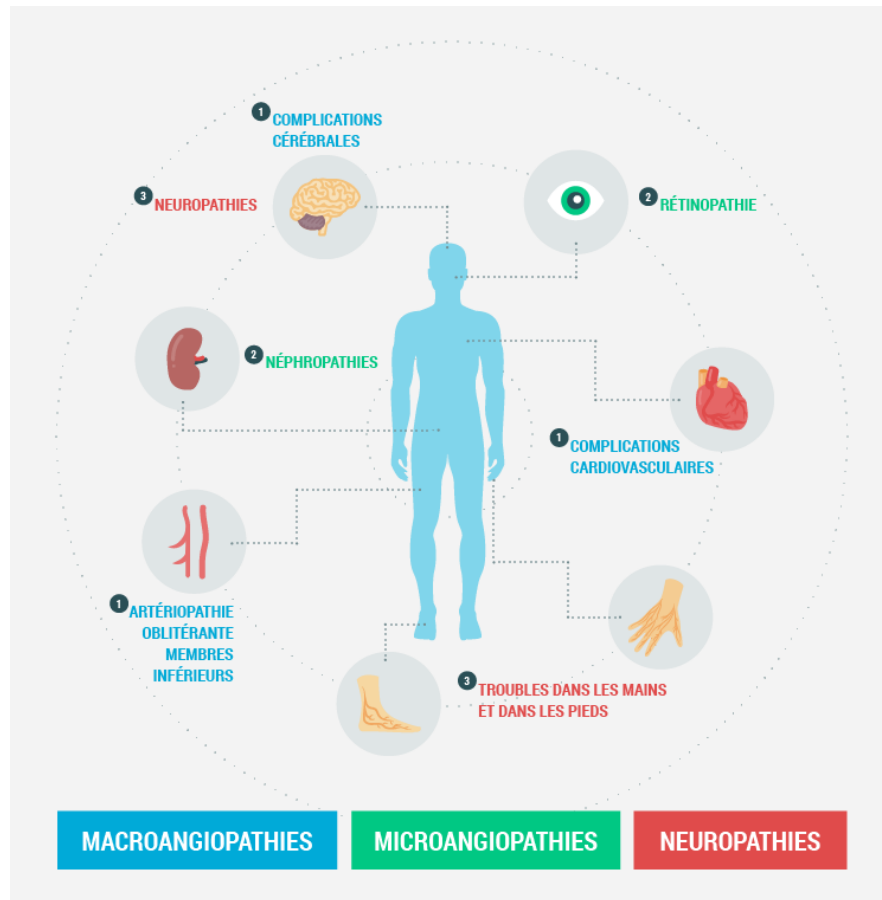
5 à 10 % des diabétiques sont ou seront amputés de l'orteil, du pied ou de la jambe.

1^{ère} cause de cécité après 65 ans, plus de 1000 cas par an.

2% des diabétiques sont aveugles



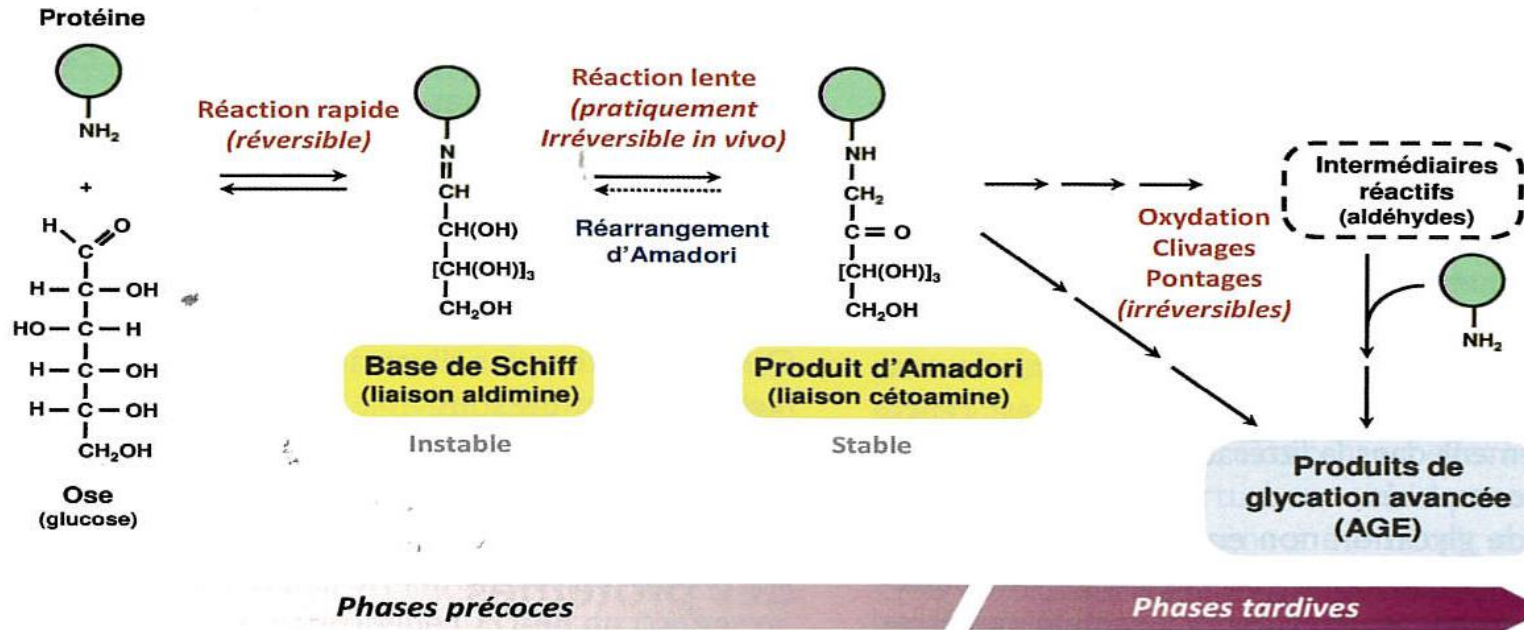
Complications dégénératives du diabète



- **Système vasculaire: IDM et AVC**
 - **Macroangiopathie**
 - HTA
 - Coronaropathie
 - Artériopathie des membres inférieurs
 - **Microangiopathie**
 - Néphropathie
 - Rétinopathie
- **Système nerveux: neuropathie**
 - Périphérique
 - Autonome

- Plus le diabète est mal équilibré, plus le développement des complications dégénératives sera précoce
- L'hyperglycémie chronique **via la glycation** des protéines favorise ou induit la survenue des macro et micro angiopathies et des neuropathies

Glycation



Formation d'une liaison covalente entre la fonction aldéhyde du glucose et les groupements aminés libres des protéines → Base de Schiff
Instable, Dissociée dans les 10 min.

Produit d'Amadori : stabilisation de la condensation du résidu osidique sur la chaîne protéique.

Modifications supplémentaires des produits d'Amadori → AGE

Facteurs conditionnant les réactions de glycation *in vivo*:

Physico-chimiques: pH, température

Facteurs liés aux protéines: concentration, accessibilité, ½ vie

Facteurs liés aux oses: concentration, nature

Effets de la glycation



Altérations des propriétés structurales des protéines

Structure secondaire
Structure tertiaire

Albumine glyquée
Protéines du cristallin

Altérations des propriétés fonctionnelles des protéines

↘ ou perte des fonctions

Insuline glyquée
Protéines de la MEC

Résistance protéolyse

Accumulation des AGE

Modification du comportement cellulaire

Interaction des protéines glyquées avec récepteurs cellulaires

Récepteur Scavenger

Récepteur RAGE

Perturbation de l'homéostasie des protéines intracellulaires

Dysrégulation du protéasome

insulino-R au niveau hépatique
Inhibition sécrétion insuline par les cellules β

Effets de la glycation (2)

Modification du comportement cellulaire

- Interaction des protéines glyquées avec récepteurs cellulaires
 - Récepteurs scavengers: internalisation des protéines glyquées
 - ex LDL glyquées → athérosclérose
 - Récepteur RAGE

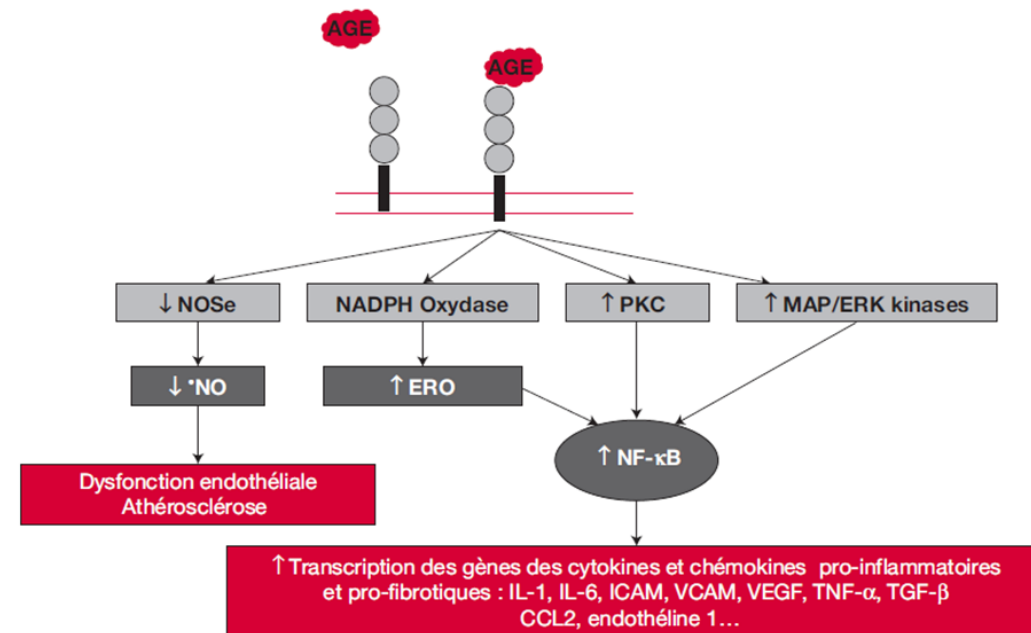


Figure 6-3. Activation de la synthèse de facteurs de croissance et de cytokines via la fixation des produits de glycation avancée sur leur récepteur (D'après Hegab Z, Gibbons S, Neyses L, Mamas A. Role of advanced glycation end products in cardiovascular disease. World J Cardiol. 2012;4(4):90-102.).

AGE's: Produits de glycation avancée

- La glycation des protéines à demi-vie longue est reconnue comme responsable à long terme des nombreuses complications du diabète

Accumulation exagérée des AGE's chez le sujet diabétique mal équilibré

- AGE = « cible thérapeutique »
- Pas de thérapeutique permettant d'empêcher la glycation et l'accumulation des AGE
- Seul moyen de réduire les AGE = équilibre glycémique correct

Lien entre contrôle glycémique et apparition des complications

The New England
Journal of Medicine

©Copyright, 1993, by the Massachusetts Medical Society

Volume 329

SEPTEMBER 30, 1993

Number 14

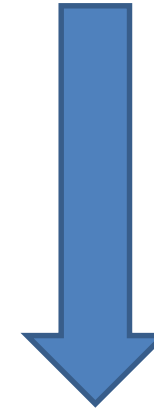
THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP*

DCCT
UKPDS

DT1
Insulinothérapie conventionnelle:
versus
Insulinothérapie dite intensive

HbA_{1c}



-2%

- 50 % Rétinopathie

- 30-40 %
µalbuminurie

- 70 % neuropathie

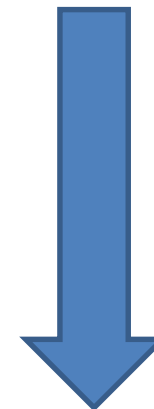
THE LANCET

[Volume 352, ISSUE 9131,](#)
P837-853, September 12,
1998

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)
UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*

DT2
Traitement conventionnel
versus
Traitement intensif

HbA_{1c}



-1%

- 21 % mortalité

- 16% IDM

- 37% Complications
microvasculaires

- 43 % AOMI

Lien entre contrôle glycémique et apparition des complications

The New England Journal of Medicine

©Copyright, 1993, by the Massachusetts Medical Society

Volume 329

SEPTEMBER 30, 1993

Number 14

THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OF DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS

THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP*

THE LANCET

[Volume 352, ISSUE 9131](#), P837-853,
September 12, 1998

Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group*

DCCT

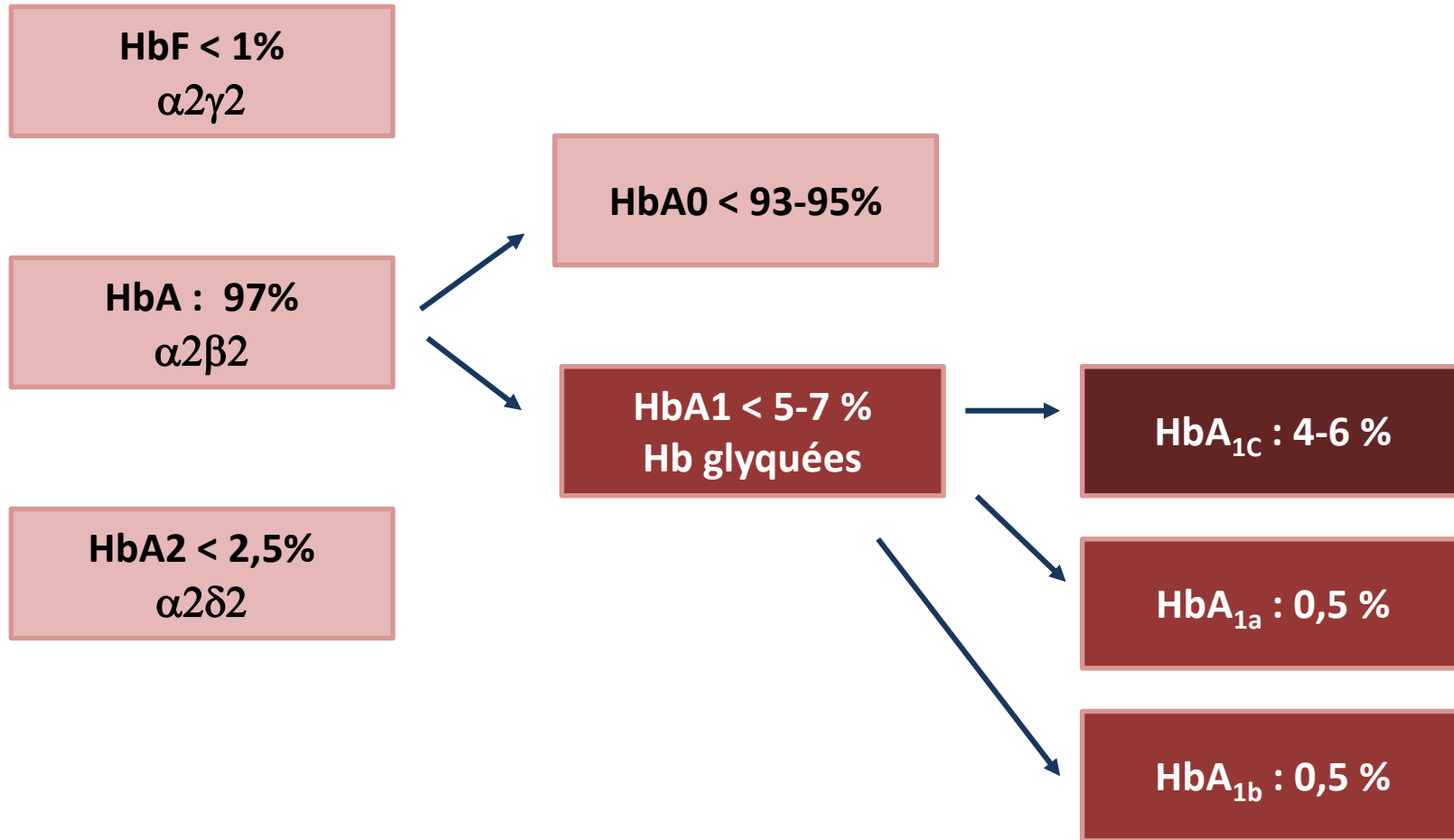
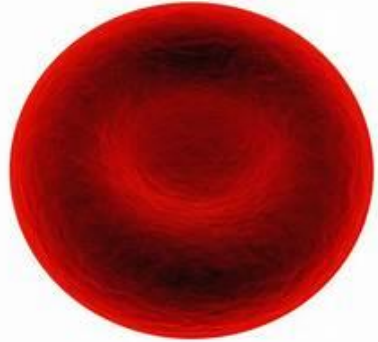
Obtenir une moyenne glycémique proche de la normale permet de retarder l'apparition ou de ralentir la progression de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie dans le diabète de type 1.

UKPDS

Dans le diabète de type 2, quel que soit le moyen thérapeutique utilisé, améliorer l'équilibre glycémique moyen permet de diminuer le fréquence ou de freiner l'évolution des complications microangiopathiques.

Mais ne contrôler que le paramètre glycémique dans le diabète de type 2 ne permet pas d'obtenir un résultat aussi important dans la prévention du risque macroangiopathique. Il est nécessaire pour cela de contrôler aussi les autres facteurs de risque cardiovasculaires.

Marqueurs généraux (1): HbA_{1c}

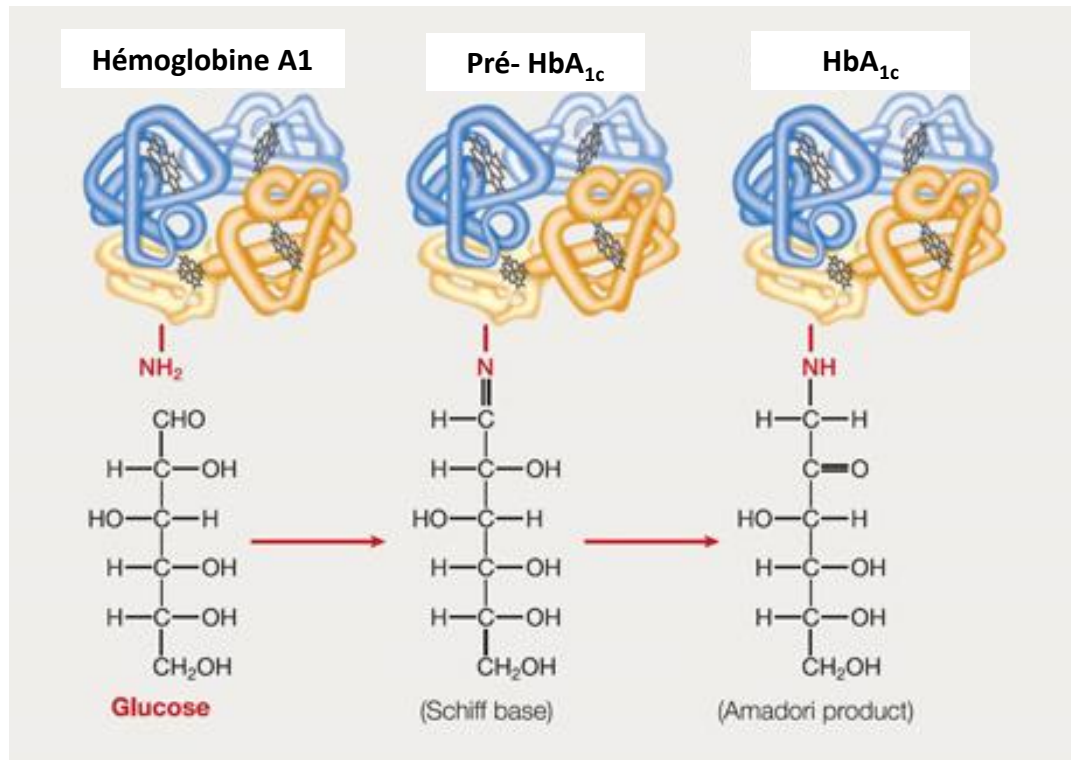




Marqueurs généraux (1): HbA_{1c}

Boite noire du sujet diabétique

Évaluation équilibre glycémique



La fixation de glucose sur la valine N-terminale d'une ou des 2 chaînes β de globine de l'hémoglobine normale (HbA₁) = **Hb glyquée** = **Hb A_{1c}**

1970-1980: Utilisation clinique

1990-2000: validation méthodologique

2000-2010: standardisation

En 2018

Paramètre éprouvé

Apparente simplicité

HbA_{1c} méthodes de dosage

- En France les seules utilisables sont celles répondant au cahier des charges relatif aux notices des réactifs dosant l'HbA_{1c} (AFSSAPS 30/09/2005)- <http://afssaps.sante.fr/htm/10/dm/sdm/hba1c.pdf>

- CV répétabilité < 3%

- CV reproductibilité < 4%

- Techniques chromatographiques

- Échange d'ions: CLHP

- Affinité

- Techniques électrophorétiques

- Techniques immuno-chimiques

- Techniques enzymatiques

| Method | N | Mean | CV% |
|--|-----|-------|------|
| Roche Cobas 6000/8000 | 206 | 4.943 | 3.8 |
| TOSOH HLC723/G7/G8/GX | 185 | 4.923 | 2.4 |
| Roche Integra | 116 | 5.042 | 3.4 |
| Arkray/Adams/Menarini A1c HA-8000 Series | 106 | 4.930 | 2.3 |
| Biorad D-10 | 110 | 4.945 | 2.6 |
| Trinity/Menarini Premier Hb9210 | 108 | 5.338 | 3.1 |
| Beckman AU400/480/600/640/2700/5400 | 101 | 5.117 | 4.1 |
| Siemens/Dade Dimension | 76 | 5.208 | 4.0 |
| Abbott Architect c / Alinity c | 68 | 4.533 | 2.5 |
| Roche Cobas 4000/c311 | 48 | 4.778 | 5.2 |
| Sebia Capillarys / Minicap | 28 | 4.869 | 2.0 |
| Biorad Variant II (ion exchange) | 22 | 5.016 | 1.0 |
| Siemens DCA2000/Vantage | 19 | 5.342 | 4.2 |
| Roche Modular P/Cobas c111 | 20 | 5.146 | 4.8 |
| Ortho Vitros 4600 / 5600 / 5.1 FS | 16 | 5.076 | 1.1 |
| Siemens ADVIA 1200/1650/1800/2400 | 17 | 5.224 | 3.7 |
| Abbott Architect c(Direct Turbidimetric) | 16 | 5.385 | 5.1 |
| Nycocard Reader | 11 | 6.600 | 9.8 |
| Randox Rx HbA1c | 13 | 5.203 | 8.9 |
| Erba XL Series | 10 | 5.249 | 10.2 |
| Mindray BS200/300/400 | 11 | 5.001 | 6.4 |

HbA_{1c} méthodes de dosage

- En France les seules utilisables sont celles répondant au cahier des charges relatif aux notices des réactifs dosant l'HbA_{1c} (AFSSAPS 30/09/2005)- <http://afssaps.sante.fr/htm/10/dm/sdm/hba1c.pdf>

- CV répétabilité < 3%
- CV reproductibilité < 4%

- **Techniques chromatographiques**

- Échange d'ions: **CLHP**

- Affinité

- **Techniques électrophorétiques**

- **Techniques immuno-chimiques**

- **Techniques enzymatiques**

| Method | N | Mean | CV% |
|--|-----|--------|------|
| Roche Cobas 6000/8000 | 192 | 11.060 | 2.4 |
| TOSOH HLC723/G7/G8/GX | 194 | 10.818 | 1.8 |
| Roche Integra | 105 | 11.141 | 2.5 |
| Arkray/Adams/Menarini A1c HA-8000 Series | 106 | 10.747 | 2.1 |
| Beckman AU400/480/600/640/2700/5400 | 92 | 11.103 | 4.2 |
| Biorad D-10 | 96 | 11.157 | 2.1 |
| Trinity/Menarini Premier Hb9210 | 81 | 10.933 | 1.9 |
| Siemens/Dade Dimension | 69 | 11.028 | 2.6 |
| Abbott Architect c systems | 61 | 10.399 | 1.7 |
| Roche Cobas 4000/c311 | 39 | 11.132 | 2.4 |
| Biorad Variant II (ion exchange) | 30 | 11.097 | 2.5 |
| Sebia Capillarys / Minicap | 26 | 10.736 | 1.2 |
| Siemens ADVIA 1200/1650/1800/2400 | 18 | 10.592 | 2.5 |
| Siemens DCA2000/Vantage | 19 | 11.568 | 3.4 |
| Abbott Architect c(Direct Turbidimetric) | 16 | 12.418 | 2.5 |
| Roche Modular P/Cobas c111 | 13 | 11.034 | 4.8 |
| Ortho Vitros 4600 / 5600 / 5.1 FS | 12 | 11.118 | 5.1 |
| Mindray BS200/300/400 | 9 | 10.989 | 3.4 |
| Nycocard Reader | 9 | 9.911 | 11.8 |
| Randox Rx HbA1c | 11 | 11.735 | 10.3 |
| Ceragem Labona Check | 6 | 9.050 | 4.4 |

HbA_{1c} méthodes de dosage

- En France les seules utilisables sont celles répondant au cahier des charges relatif aux notices des réactifs dosant l'HbA_{1c} (AFSSAPS 30/09/2005)- <http://afssaps.sante.fr/htm/10/dm/sdm/hba1c.pdf>.

- CV répétabilité < 3%

- CV reproductibilité < 4%

- **Techniques chromatographiques**

- Échange d'ions: **CLHP**

- Affinité

- **Techniques électrophorétiques**

- **Techniques immuno-chimiques**

- **Techniques enzymatiques**

| | RANDOX | CTCB | ANSM | ANSM |
|------------------------------|---------------|--------|--------|--------|
| | 2017 | 2016 | 2015 | 2012 |
| Nombre de labos participants | 1350 | 171 | 1250 | 934 |
| Origine des laboratoires | International | France | France | France |
| CLHP | 46 | 55 | 57 | 62 |
| Immuno-turbidimétrie | 45 | 23 | 26 | 35 |
| Electrophorèse | 2 | 20 | 15 | 1 |
| Enzymatique | 3 | 1 | 2 | |
| Affinité | 2 | | | 2 |
| Chimiluminescence | 2 | 0,5 | | |

Fréquence observée des méthodes de dosage de l'HbA_{1c} sur différents programmes d'évaluation externe de qualité en fonction des années

HbA_{1c} : standardisation

2007 : Standardisation du dosage et de l'expression des résultats

Etudes DCCT et UKPDS : recos basées sur unités NGSP

Cependant méthode NGSP/DCCT pas spécifique HbA_{1c} et stabilité analytique à long terme insuffisante

IFCC : 1995-2002 description méthode de référence et production d'un matériau de référence- *Clin Chem 2004; 50:166-74.*

Méthode IFCC non destinée à être utilisée en routine

Sert à établir la traçabilité des méthodes commercialisées par les fabricants

Fournit des valeurs plus basses que NGSP/DCCT (plus spécifique)

NGSP

- (National Glycohaemoglobin Standardization Program)
- Système de référence
 - CLHP échange cations
 - **Étalon HbA_{1c} purifiée**

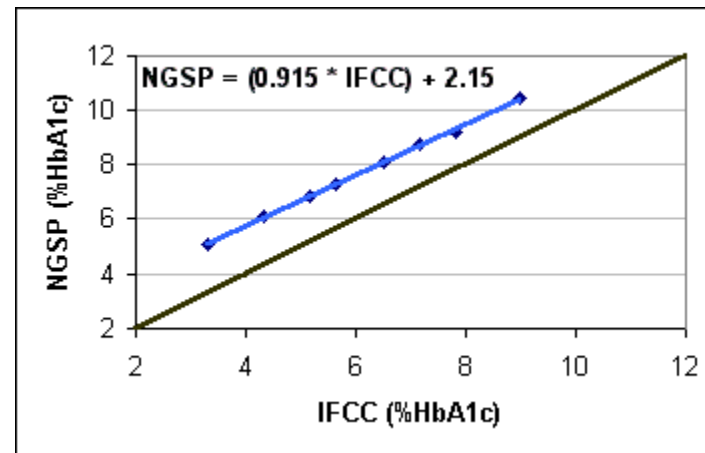
IFCC

- Système de référence
 - Définition plus restrictive: **hexapeptide N-terminal glyqué des chaînes de β globine**
 - CLHP phase inverse avec détection par spectrométrie de masse, électrospray ou électrophorèse capillaire après digestion enzymatique

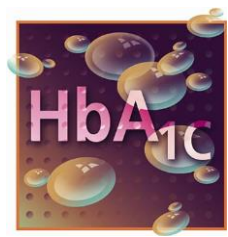
HbA_{1c} : standardisation

NGSP

IFCC



Sur le plan scientifique apparait plus satisfaisant mais les travaux du DCCT semblent difficilement transposables aux résultats obtenus (valeurs plus basses)



Marqueurs généraux (1): HbA_{1c}

Valeurs normales:

4- 6 % (NGSP)

20- 42 mmol/mol (IFCC)

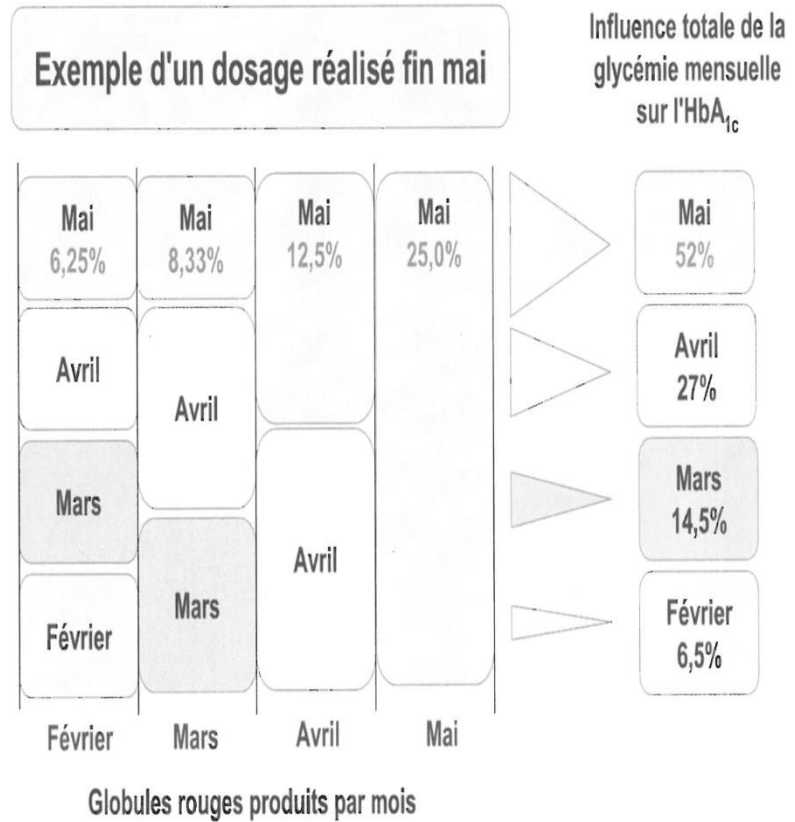
Interprétation des résultats:

Témoin de l'équilibre glycémique des 6-8 semaines précédant le dosage (½ vie des GR)

Harmonizing Hemoglobin A_{1c} Testing
A better A1C test means better diabetes care

Convert between NGSP, IFCC and eAG

| NGSP HbA _{1c} (%) | IFCC HbA _{1c} (mmol/mol) | eAG (mg/dL) |
|----------------------------|-----------------------------------|-------------|
| 5.0 | 31 | 97 |
| 6.0 | 42 | 126 |
| 7.0 | 53 | 154 |
| 8.0 | 64 | 183 |
| 9.0 | 75 | 212 |
| 10.0 | 86 | 240 |
| 11.0 | 97 | 269 |
| 12.0 | 108 | 298 |



Marqueurs généraux (1): HbA_{1c}

Interprétation des résultats d'HbA_{1c}

- Les normes d'HbA_{1c} (selon étude DCCT) ont été définies pour :
 - Une durée de vie normale des hématies (absence d'hémolyse, de transfusion, d'opération...)
 - Une synthèse normale d'hémoglobine et une population de patients homozygotes A/A (HbA0 > 95%)
 - **Difficultés si:**
- Métabolisme anormal de l'Hb ou des GR
- Présence de variants d'Hb
- Présence d' Hb modifiées
- ⇨ fructosamines

Tableau 3. Facteurs pouvant interférer avec le dosage de l'HbA_{1c}

* Ces situations rendent l'HbA_{1c} inutilisable (valeurs systématiquement abaissées) quelle que soit la méthode utilisée. (Adapté de^{5,16}).

Variantes de l'hémoglobine ou de sa répartition

- Variantes génétiques fréquentes (trait HbS, trait HbC, etc.) ou rares
- Hb fœtale
- Hb carbamylée (se forme lors d'insuffisance rénale) (valeurs faussement élevées par les méthodes HPLC)

Réduction de la durée de vie des globules rouges*

- Hémolyse (HbSS, HbCC, HbSC, hypersplénisme, auto-immune, etc.)
- Saignement aigu ou chronique avec réticulocytose
- Transfusion

Médicaments et toxiques

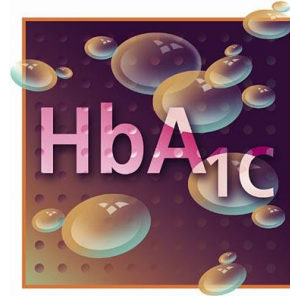
- Vitamine C haute dose (inhibition de la glycation ?)
- Abus d'opiacés (valeurs faussement élevées, formation Hb anormale)
- Aspirine à hautes doses (valeurs faussement élevées, formation Hb acétylée)
- Traitement par hydroxyurée (formation Hb carbamylée ?)
- Ethylisme chronique (valeurs faussement élevées, formation Hb anormale avec acétaldéhyde)

Autres facteurs

- Hypertriglycémie (> 15 mmol/l) ou hyperbilirubinémie (interférence avec les méthodes basées sur un immuno-assay)
- Grossesse (abaissement de l'HbA_{1c} par dilution)
- Splénectomie (valeurs faussement élevées par prolongation de la durée de vie des globules rouges)

Marqueurs généraux (1): HbA_{1c}

Recommandations HAS: objectifs thérapeutiques



Dosage chez tous les patients

Bilan initial

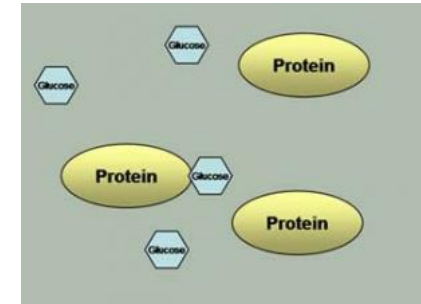
Suivi

Tous les 6 mois si objectif atteint et traitement non modifié

Tous les 3 mois si objectif non atteint ou traitement modifié

| Profil du patient | | HbA _{1c} cible |
|---|--|---|
| Cas général | La plupart des patients avec DT2 | ≤ 7 % |
| | DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie est > 15 ans et sans antécédent cardio-vasculaire | ≤ 6,5 % ¹ |
| | DT2 : <ul style="list-style-type: none"> ■ avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) ■ ou avec des complications macrovasculaires évoluées ■ ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (> 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères | ≤ 8 % |
| Personnes âgées | Dites « vigoureuses », dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante | ≤ 7 % |
| | Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades | ≤ 8 % |
| | Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social | < 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/l |
| Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires | Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée | ≤ 7 % |
| | Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : <ul style="list-style-type: none"> ■ infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque ■ atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal) ■ atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques) ■ artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique ■ accident vasculaire cérébral récent (< 6 mois) | ≤ 8 % |
| Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) | IRC modérée (stades 3A ² et 3B) | ≤ 7 % |
| | IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5) | ≤ 8 % |
| Patientes enceintes ou envisageant de l'être | Avant d'envisager la grossesse | < 6,5 % |
| | Durant la grossesse | < 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures |

Marqueurs généraux (2): Fructosamines



Ensemble des protéines sériques glyquées sous forme de céto-amine

Dosage: colorimétrique

Marqueur de l'équilibre glycémique sur une période plus courte (que HbA_{1c}) : 2-3 semaines

V.N = 200-265 $\mu\text{mol/L}$

Objectif chez diabétique < 350 $\mu\text{mol/L}$

**Dépend du turn-over de l'albumine et des autres protéines.
Correction possible par la valeur des protéines totales ou de
l'albuminémie.**

Résultat en valeur absolue et pas en %.

Intérêt du dosage

- Instauration du traitement
- Changement thérapeutique (molécule et/ou dosage)
- Surveillance du ttmt
 - Diabète de la femme enceinte
 - Sujet présentant une Hb anormale
 - Patients homozygotes ou hétérozygotes composites
 - Variants d'Hb
 - Anomalie de durée de vie des GR
 - Hémolyse
 - Sujets transfusés
 - Et bien d'autres cas.....

Marqueurs généraux (3): Albumine glyquée

Albumine plasmatique ayant fixé une (ou plusieurs) molécule(s) de glucose

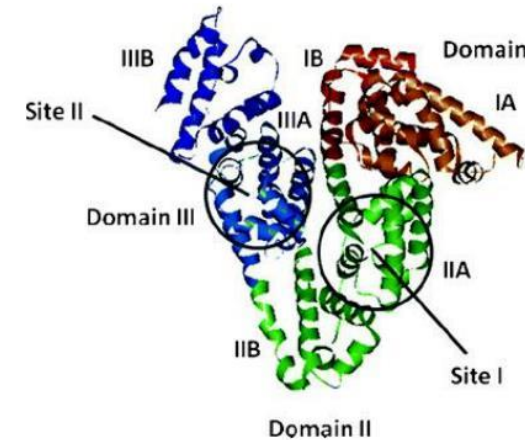
Glycation au niveau des domaines II et III

Lysine 525 (domaine III) site préférentiel

Taux de glycation > Hb

In vitro 5 à 10 fois plus d'albumine glyquée que d'HbA_{1c}, plus rapide

Structure de l'albumine



Structure en forme de cœur

3 domaines homologues

• Chacun

2 sous domaines

• A et B

IIA et IIIA

Principales régions, hydrophobes

Modifications

Structure tridimensionnelle

Fonctions

Métabolisme cellulaire

Dégradation

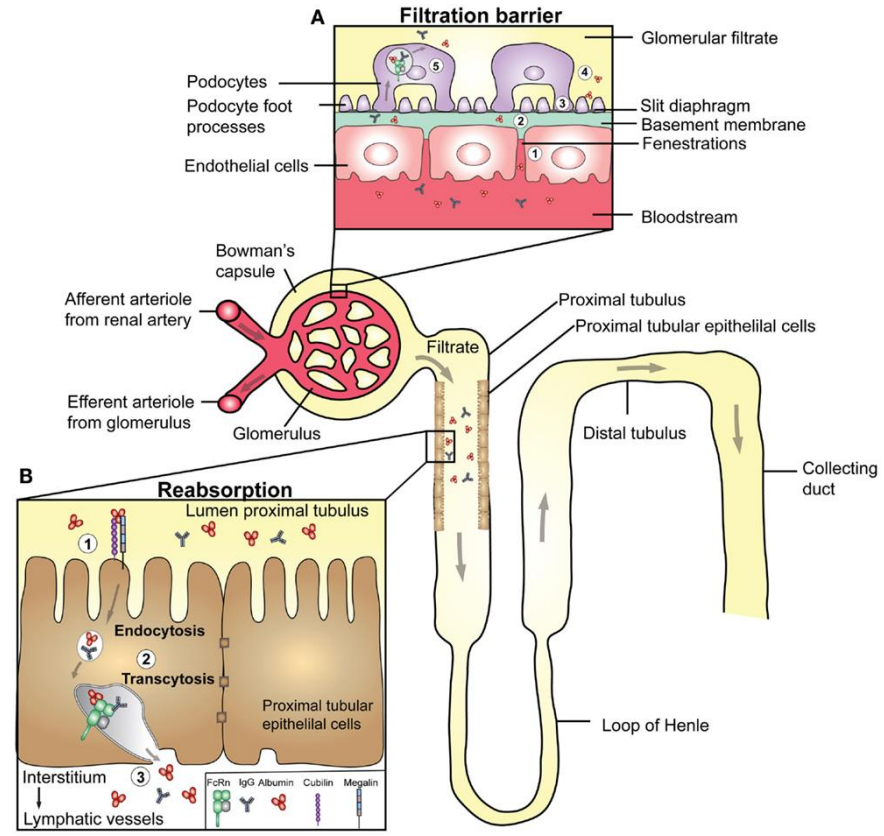
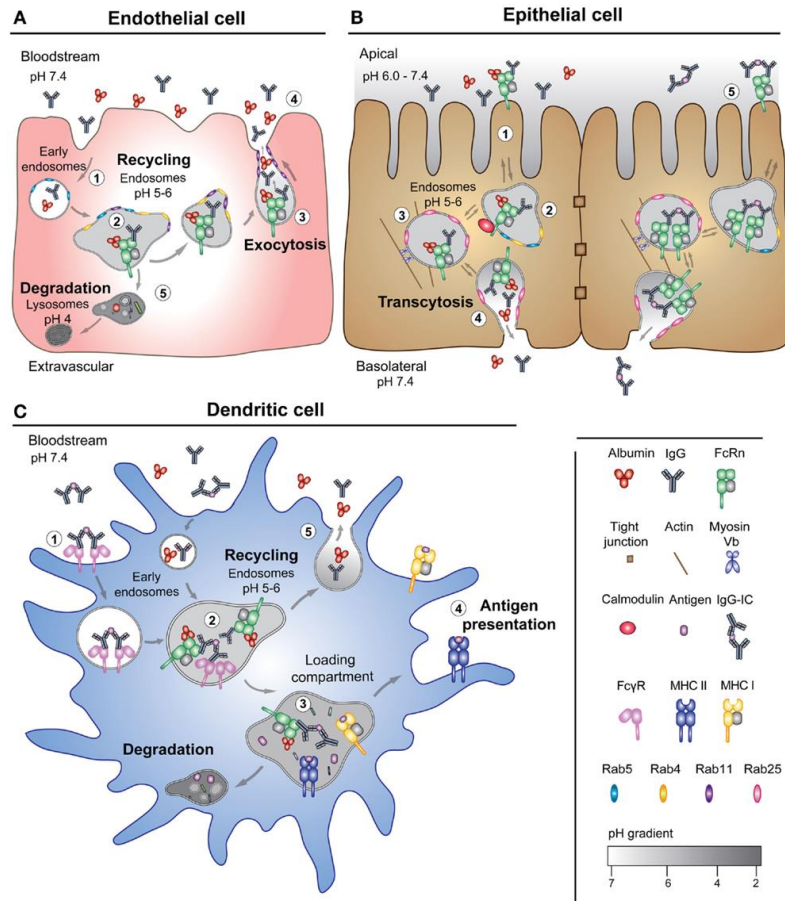
Conséquences

Aggravation insulino-résistance

↗ agrégation plaquettaire

↗ élimination rénale

Métabolisme cellulaire de l'albumine : le FcRn



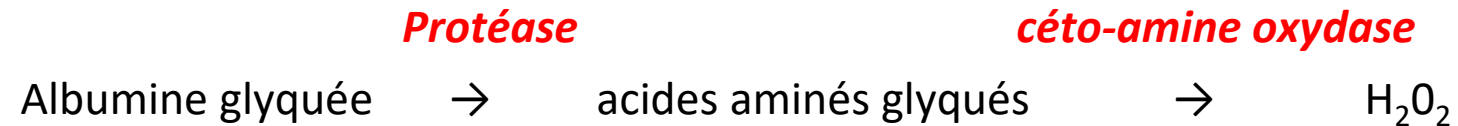
Front. Immunol., 26 January 2015 | <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00682>

Med Sci (Paris) 2009 ; 25 : 1053–1056.

Am J Physiol Renal Physiol. 2016 May 1;310(10):F1089-102.

Marqueurs généraux (3): Albumine glyquée

Dosage Enzymatique avec mesure spectrophotométrique (Werfen®)



Dosage en parallèle de l'albumine totale (VBC ou PBC)

Rapport albumine glyquée/albumine totale

Facteur de corrélation avec la méthode CLHP

Marqueur de l'équilibre glycémique des 3 semaines précédant le dosage.

- Sujet non diabétique < 15%
- Objectif chez le sujet diabétique < 20%

Marqueurs généraux (3): Albumine glyquée

Intérêt de la mesure de l'albumine glyquée chez le patient diabétique

Instauration ou modification du traitement



- Suivi du diabète gestationnel
- Diabète néo-natal
- Tous les patients



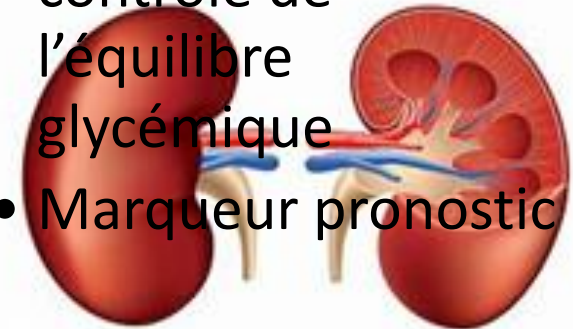
Pathologies affectant le GR



- Patients anémiés
- Patients présentant une hémoglobinopathie

Patients insuffisants rénaux

- Marqueur de contrôle de l'équilibre glycémique
- Marqueur pronostic

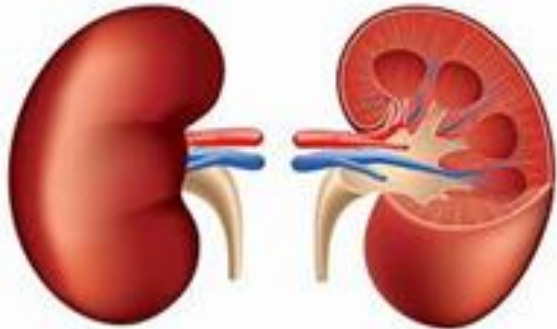


Marqueurs généraux (3): Albumine glyquée

Insuffisant rénal

Patients insuffisants rénaux

Marqueur de contrôle de l'équilibre glycémique



Marqueur pronostic

Meilleure estimation de l'équilibre glycémique moyen que l'HbA_{1c}

même chez le patient hémodialysé

peu sensible à la fonction rénale

non influencée par :

- l'anémie

- la réduction de ½ vie des globules rouges

- l'administration d'EPO

Meilleure estimation de l'équilibre glycémique moyen que l'HbA_{1c}

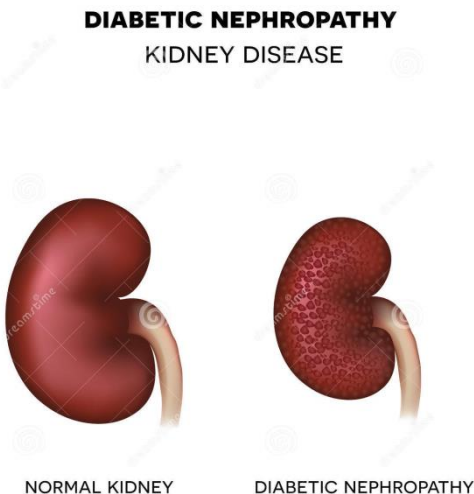
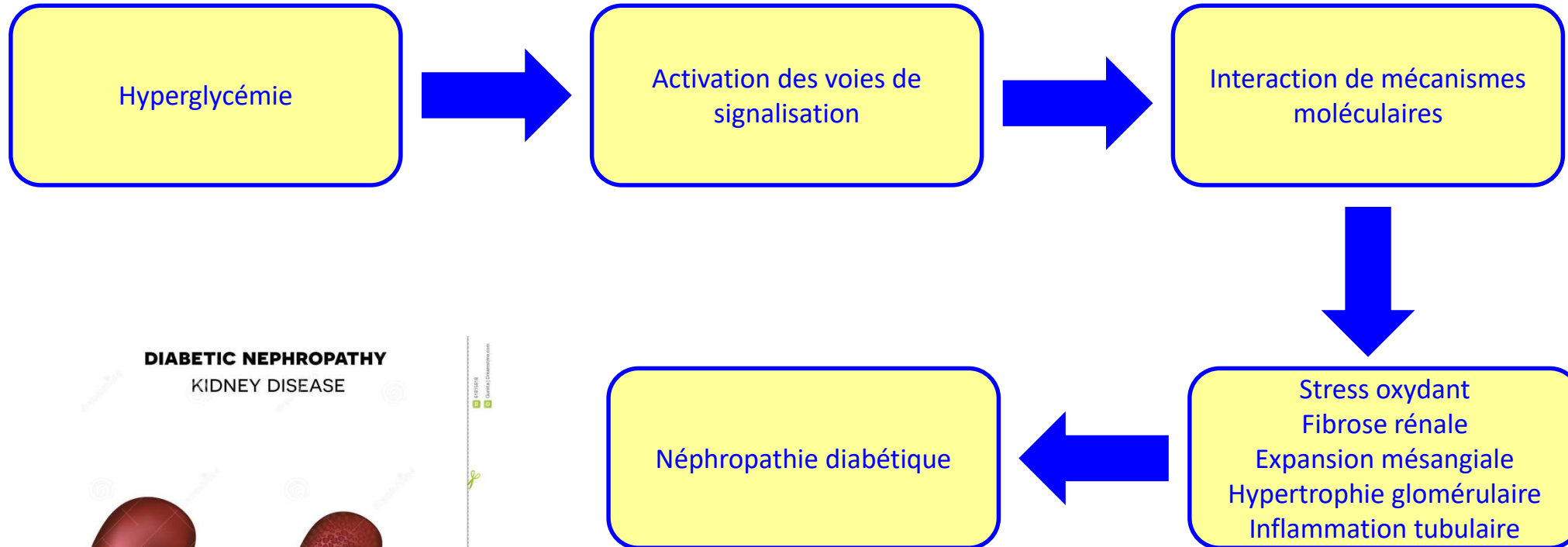
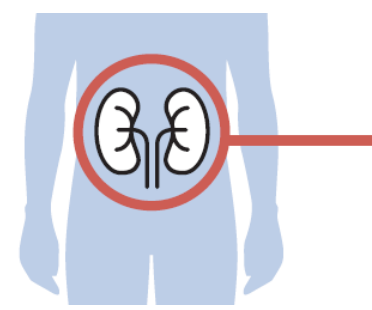
albumine glyquée > 29% à l'initiation de l'hémodialyse est associée à une morbi-mortalité ↗
corrélation entre le taux d'albumine glyquée et le risque de mortalité et d'hospitalisation chez les diabétiques hémodialysés .

association entre le taux d'albumine glyquée et la présence de calcifications vasculaires périphériques chez le diabétique hémodialysé

association entre le taux d'albumine glyquée et la rigidité artérielle chez le diabétique hémodialysé .

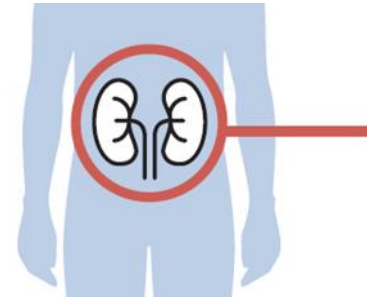
Marqueurs spécifiques (1): Microalbuminurie

La néphropathie diabétique

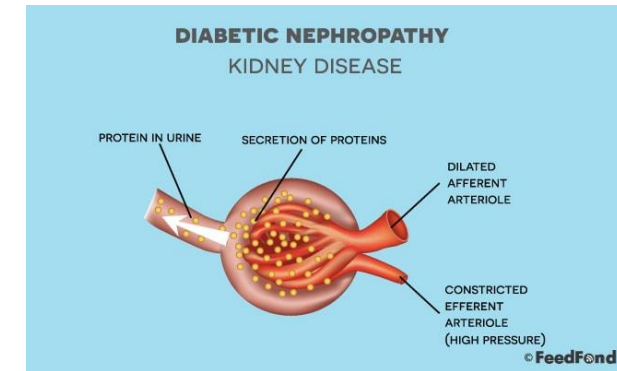


Marqueurs spécifiques (1): Microalbuminurie

La néphropathie diabétique



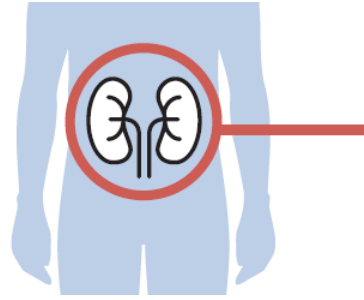
| | | |
|---|---|---|
| Stade I | Augmentation de la taille des reins Filtration augmentée | Microalbuminurie ± présente et réversible |
| Stade II | ↗ pression intra-glomérulaire | Microalbuminurie présente mais réversible |
| Stade III néphropathie débutante | Epaississement de la membrane basale glomérulaire Prolifération cellules mésangiales | Microalbuminurie présente |
| Stade IV néphropathie patente | glomérulosclérose | Albuminurie à la bandelette |
| Stade V | Insuffisance rénale terminale | protéinurie |



De plus: Albumine glyquée moins réabsorbée au niveau tubulaire

Marqueurs spécifiques (1): Microalbuminurie

La néphropathie diabétique



- Pré-analytique
 - Urines de 24h
 - Echantillon urinaire
 - Echantillon urinaire minuté

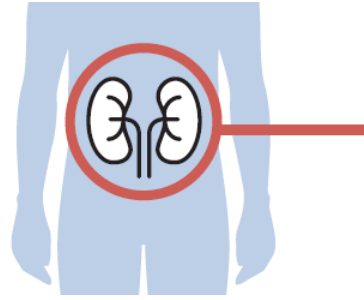
Pas de consensus!

| | Dosages | Unités |
|-----------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Urines de 24 H | Microalbuminurie | mg/24h |
| Echantillon urinaire | Microalbuminurie | mg/L |
| | Microalbuminurie + créatininurie | mg/g ou en mg/mol |
| Échantillon urinaire minuté | Microalbuminurie | µg/min |

- Analytique:
 - Immunodosage
 - Résultats en Néphélométrie > Résultats en turbidimétrie
 - Non standardisé
 - Matériaux proposés: SRM 2925 et 3666 en cours de validation
 - Seuil de détection: 2-10 mg/L

Marqueurs spécifiques (1): Microalbuminurie

La néphropathie diabétique



- **Seuils décisionnels:**

| | Dosages | Unités | Valeurs normales | Microalbuminurie + | Protéinurie |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------------|------------------|--|-------------|
| Urines de 24 H | Microalbuminurie | mg/24h | < 30 | 30-300 mg/24h | > 300 |
| Echantillon urinaire | Microalbuminurie | mg/L | <20 | 20-200 mg/L | > 200 |
| | Microalbuminurie + créatininurie | mg/g ou en mg/mol | <30 | 30-230 mg/g 2,5-25 mg/mol 3,5-35 mg/mol | >230 |
| Échantillon urinaire minuté | Microalbuminurie | µg/min | < 20 | 20-200 µg/min | > 200 |

Pré-analytique et analytique non standardisées + variabilité intra-individuelle

Nécessité de 2 valeurs positives dans les 3 mois pour conclure à la présence d'une microalbuminurie

Marqueurs spécifiques (1): Microalbuminurie

La néphropathie diabétique

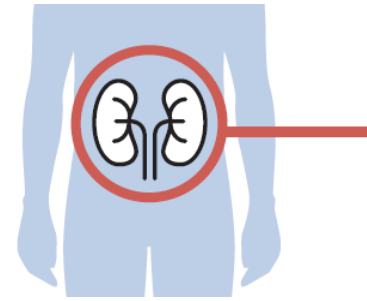
30 mg/24h < microalbuminurie < 300 mg/24h

- DT1
 - Indicateur atteinte rénale
 - Marqueur de risque indépendant de rétinopathie proliférative et macroangiopathies
- DT2
 - Marqueur de risque prédictif indépendant de maladie CV



Marqueurs spécifiques (1): Microalbuminurie

La néphropathie diabétique



- Évolution vers IRC
- 15% des sujets diabétiques sont en dialyse ou greffés
- Seule cause croissante d'IRC terminale
- **En cas de microalbuminurie +:**
 - intensification du ttmt hypoglycémiant avec comme objectif la normalisation de l'HbA_{1c} + diète hypoprotéinée (0.8g de protéines / kg de poids) + IEC même si TA normale

Marqueurs spécifiques (1): La néphropathie diabétique

Le futur?

The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review

Table 1 Classification of the novel biomarkers

| Glomerular biomarkers | Tubular biomarkers | Biomarkers of oxidative stress | Biomarkers of inflammation | Miscellaneous biomarkers |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------------|
| Transferrin | NGAL | 8oHdG | TNF- α [‡] | VEGF [‡] |
| Albumin | KIM-1 | | IL-1 β [‡] | Podocalyxin [‡] |
| IgG | NAG | | IL-8 [‡] | Nephrin [‡] |
| Ceruloplasmin | Cystatin C | | IL-18 [‡] | H-FABP [#] |
| Type IV collagen | L-FABP | | IP-10 [‡] | Retinol-binding protein [#] |
| Laminin | α -1-microglobulin | | MCP-1 [‡] | AGEs |
| GAGs | | | G-CSF [‡] | |
| Fibronectin | | | Eotaxin [‡] | |
| L-PGDS | | | Orosomucoid | |
| | | | RANTES [‡] | |

Notes: [‡]Also regarded as glomerular biomarkers. [#]Also regarded as tubular biomarkers.

Abbreviations: IgG, immunoglobulin G; GAGs, glycosaminoglycans; L-PGDS, lipocalin-type prostaglandin D synthase; NGAL, neutrophil gelatinase-associated lipocalin; KIM-1, kidney injury molecule 1; NAG, N-acetyl- β -D-glucosaminidase; L-FABP, liver-type fatty acid-binding protein; 8oHdG, 8-oxo-7,8-dihydro-2-deoxyguanosine; TNF- α , tumor necrosis factor α ; IL, interleukin; IP-10, interferon gamma-induced protein; MCP-1, monocyte chemoattractant protein 1; G-CSF, granulocyte colony-stimulating factor; RANTES, regulated on activation, normal T cell expressed and secreted; VEGF, vascular endothelial growth factor; H-FABP, heart fatty acid-binding protein; AGEs, advanced glycation end products.

Marqueurs spécifiques (1): La néphropathie diabétique

Le futur?

The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review

Research Article

Markers of Glomerular and Tubular Damage in the Early Stage of Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients

Agnieszka Żyłka,¹ Paulina Dumnicka², Beata Kuśnierz-Cabala³,
Agnieszka Gala-Błądzińska,^{1,4} Piotr Ceranowicz⁵, Jakub Kucharz,⁶
Anna Ząbek-Adamska,⁷ Barbara Maziarz,^{3,7} Ryszard Drożdż,² and Marek Kuźniewski⁸

Table 2 Summary of some of the novel biomarkers for diabetic nephropathy

| Biomarker | Type of renal injury | T1DM | T2DM | Pre-microalbuminuria [®] | Predicts microalbuminuria |
|--------------------------|---------------------------|------|------|-----------------------------------|---------------------------|
| Urinary transferrin | Glomerular injury | + | + | + | + |
| Urinary TNF-α | Glomerular injury | + | + | + | + |
| Urinary type IV collagen | Glomerular/tubular injury | + | + | + | + |
| Urinary fibronectin | Glomerular injury | + | + | | |
| Urinary GAGs | Glomerular injury | + | + | + | |
| Urinary NAG | Tubular injury | + | + | + | + |
| Urinary L-PGDS | Glomerular injury | | + | + | + |

Note: [®]Appears in urine before microalbuminuria.

Abbreviations: T1DM, type 1 diabetes mellitus; T2DM, type 2 diabetes mellitus; TNF-α, tumor necrosis factor α; GAGs, glycosaminoglycans; NAG, N-acetyl-β-D-glucosaminidase; L-PGDS, lipocalin-type prostaglandin D synthase.

TABLE 2: Odds ratios for moderately increased albuminuria (uACR between 30 and 300 mg/g) among T2DM patients with eGFR > 60 ml/min/1.73 m² in simple and multiple logistic regressions adjusted for age, diabetes duration, the presence of hypertension, heart failure, and the treatment with renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors.

| Predictor variable | Simple analysis | | Multiple analysis | |
|---|--------------------------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|
| | Odds ratio (95% confidence interval) | p value | Odds ratio (95% confidence interval) | p value |
| Serum creatinine, per 1 μmol/l | 0.99 (0.96–1.02) | 0.6 | 0.98 (0.94–1.01) | 0.2 |
| Serum cystatin C, per 1 mg/l | 33.09 (2.82–387.83) | 0.005 [#] | 14.98 (0.64–353.13) | 0.09 |
| Serum NGAL, per 1 μg/l | 1.02 (1.00–1.04) | 0.018 [#] | 1.02 (1.00–1.04) | 0.059 |
| Urine NGAL, per 1 μg/l | 1.04 (1.01–1.07) | 0.016 [#] | 1.04 (1.00–1.07) | 0.035 [#] |
| Urine NGAL/creatinine, per 1 μg/g | 1.02 (1.00–1.035) | 0.018 [#] | 1.02 (1.00–1.04) | 0.035 [#] |
| Urine KIM-1, per 1 μg/l | 1.64 (1.09–2.45) | 0.020 [#] | 1.87 (1.11–3.15) | 0.016 [#] |
| Urine KIM-1/creatinine, per 1 μg/g | 5.63 (2.16–14.68) | <0.001 [#] | 7.12 (2.22–22.87) | <0.001 [#] |
| Detectable urine transferrin | 54.00 (5.95–490.37) | <0.001 [#] | 54.90 (4.70–640.90) | 0.001 [#] |
| Detectable urine IgG | 39.90 (9.25–172.10) | <0.001 [#] | 59.37 (8.54–412.79) | <0.001 [#] |
| Serum uromodulin, per 1 μg/l | 0.99 (0.98–1.00) | 0.049 [#] | 0.99 (0.98–1.00) | 0.09 |
| Urine uromodulin, per 1 mg/l | 0.96 (0.89–1.02) | 0.2 | 0.95 (0.88–1.03) | 0.2 |
| Urine uromodulin/creatinine, per 1 mg/g | 1.00 (0.95–1.06) | 0.9 | 1.01 (0.95–1.07) | 0.8 |

[#]Statistically significant result. Abbreviations: see Table 1.

Marqueurs spécifiques (2): La fonction rénale

Dosage de la créatininémie

Estimation du DFG (CKD-EPI)

Tous les patients

1 fois/an en absence d'atteinte rénale

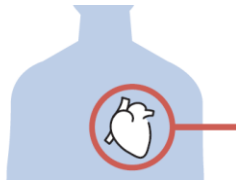
Selon besoins en cas d'IRC

83 % des sujets diabétiques sont sous antihypertenseur

Marqueurs spécifiques (2): complications CV

Exploration lipidique

Dans **1 cas sur 4**, les frais d'hospitalisation liés au diabète sont la conséquence de complications cardiovasculaires



Exploration d'une anomalie lipidique (EAL)

Cholestérol total

Triglycérides

HDL-cholestérol

LDL-cholestérol

Bilan initial puis 1 fois/an chez tous les sujets

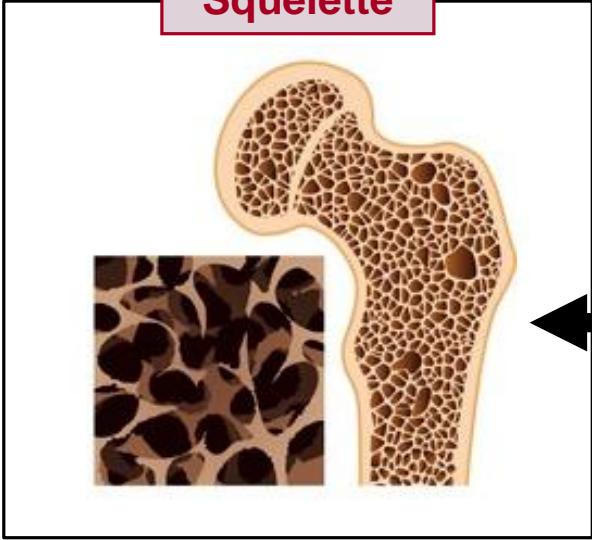
Mise en place d'une thérapeutique hypolipémiante si anomalie

59 % des diabétiques sont sous hypolipémiant (47 % statines, 10 % fibrates, 2 % autre)

Le diabète : une situation physiopathologique paradoxale

Décalcification ++

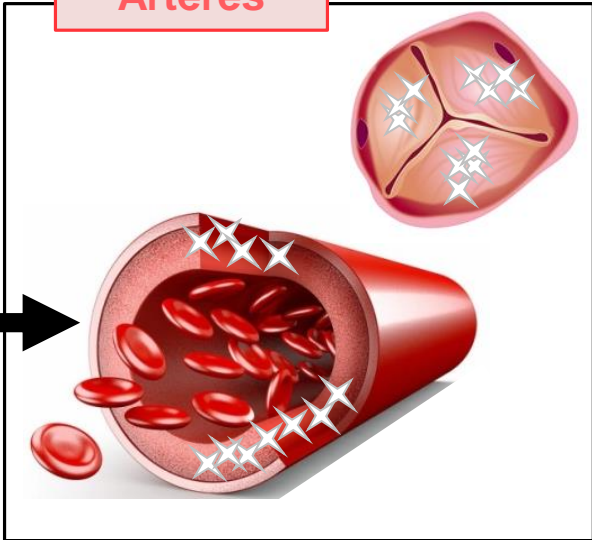
Squelette



Risques de fractures

Calcification vasculaire ++

Artères

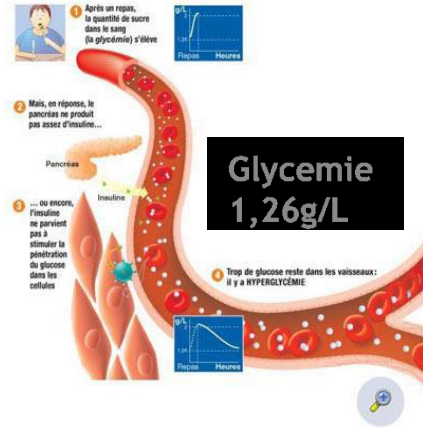


Risque cardiovasculaire

Calcium paradox



Facteurs de risque cardio-vasculaire et diabète



Diabète de type 2



Dyslipidémie



HTA permanente



cb023730 www.fotosearch.com

Tabagisme

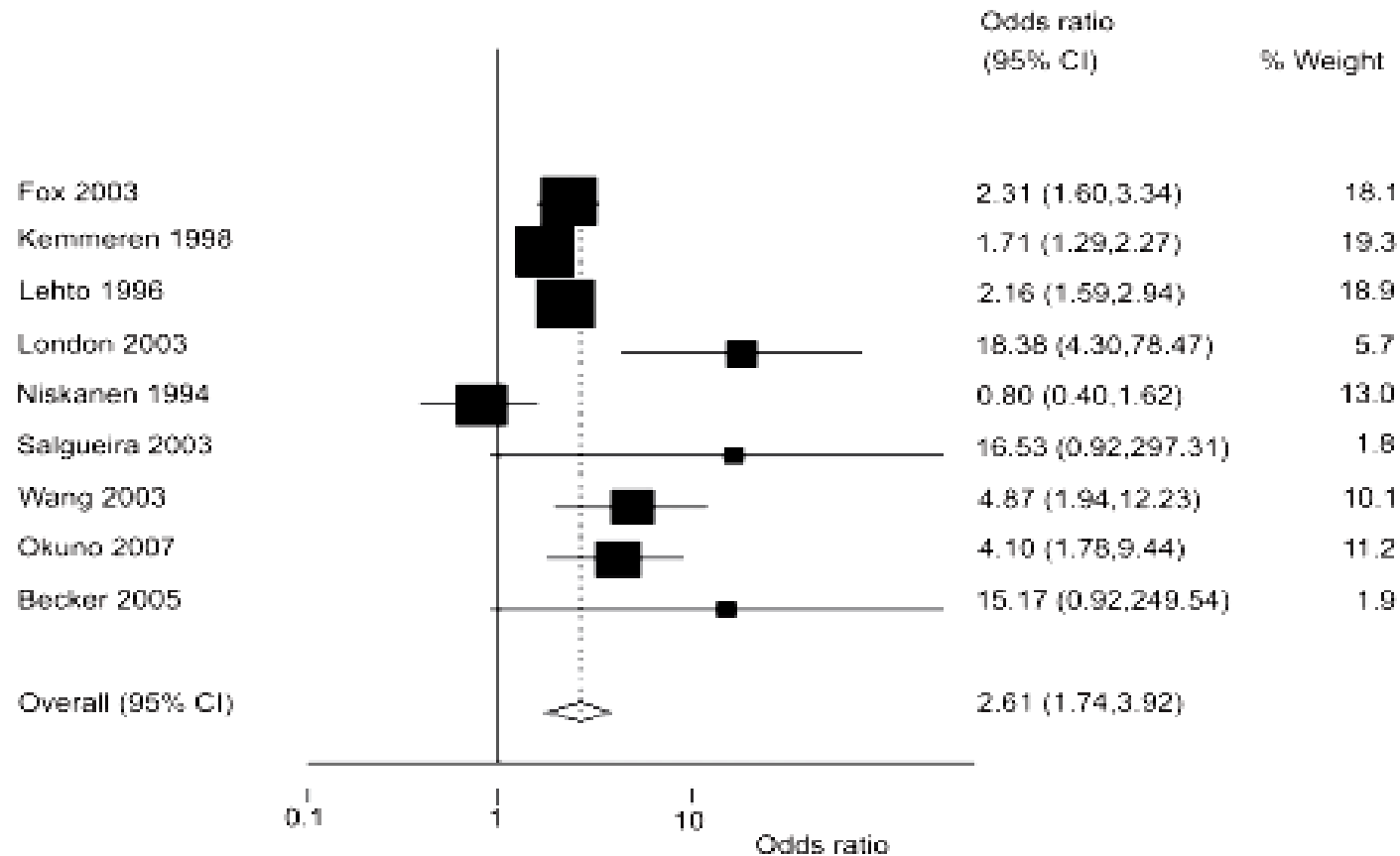


Surpoids

N'expliquent pas à eux seuls le risque cardiovasculaire élevé de la maladie diabétique : rôle de la calcification vasculaire ?

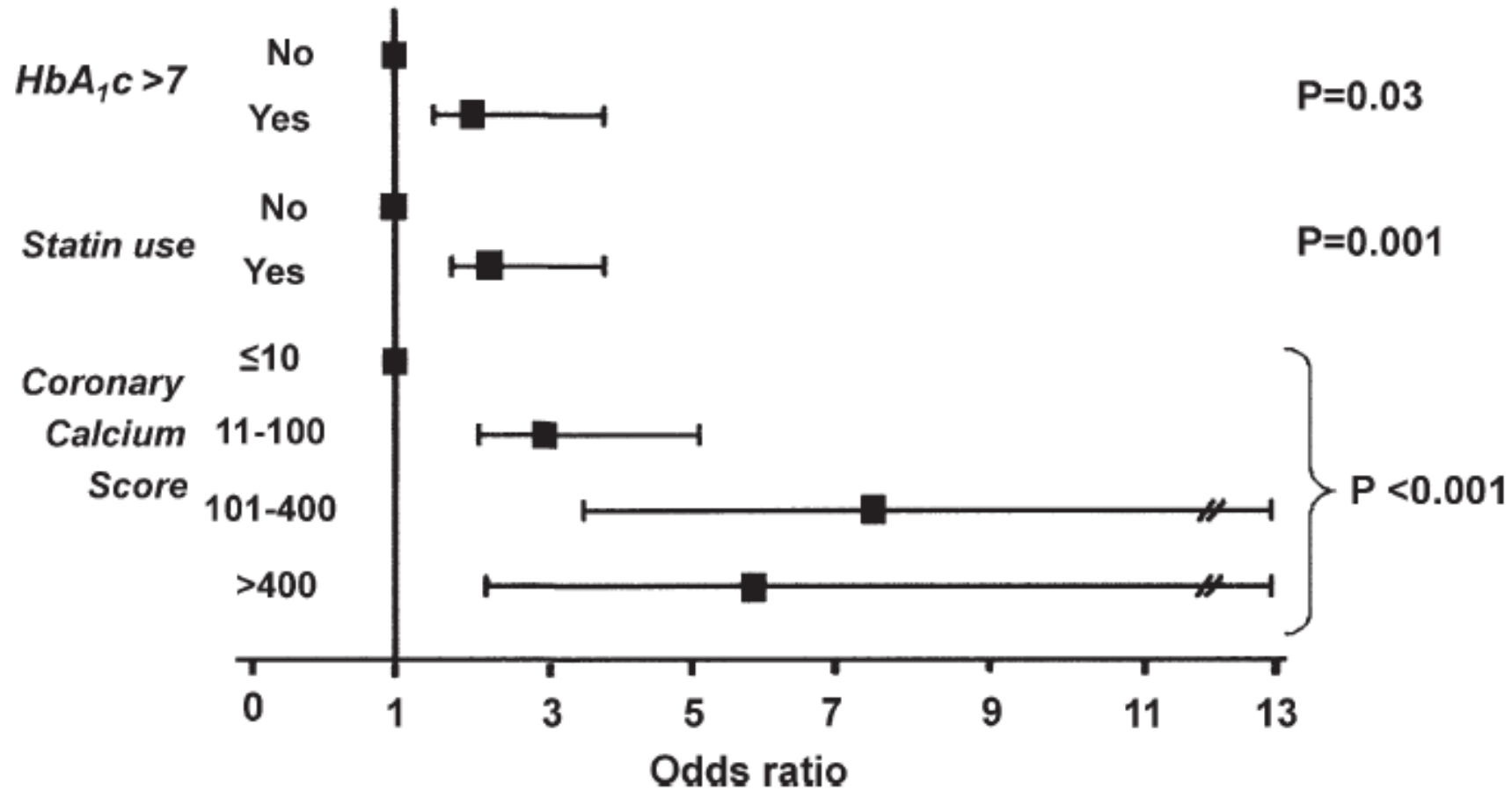
Association of cardiovascular events and mortality with vascular calcification

Cardiovascular mortality



La calcification vasculaire = problème clinique majeur (Maladie rénale chronique et diabète)

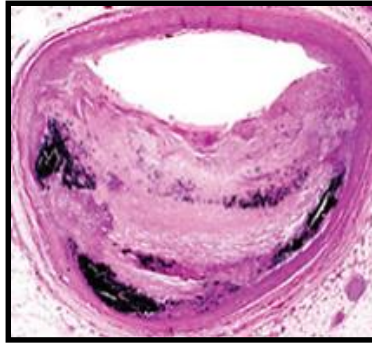
Association HbA_{1c} et progression des calcifications coronariennes chez le patient diabétique de type 2



Les différents types de calcifications vasculaire et leur conséquences cliniques

➤ Calcifications Intimales

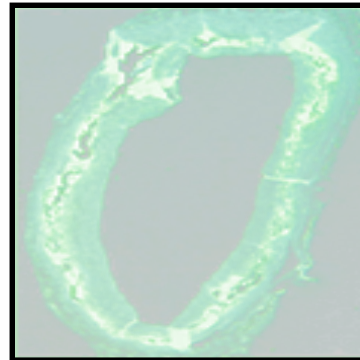
(calcification des coronaires et athérosclérose +++)



**sténose artérielle
et pathologies
ischémiques**

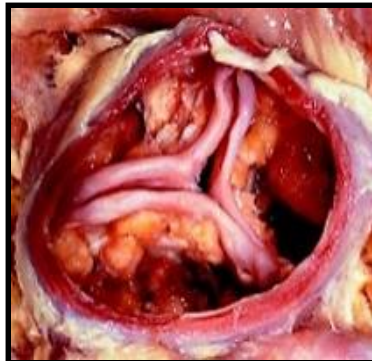
➤ Calcifications Mediales

(IRC et diabètes)



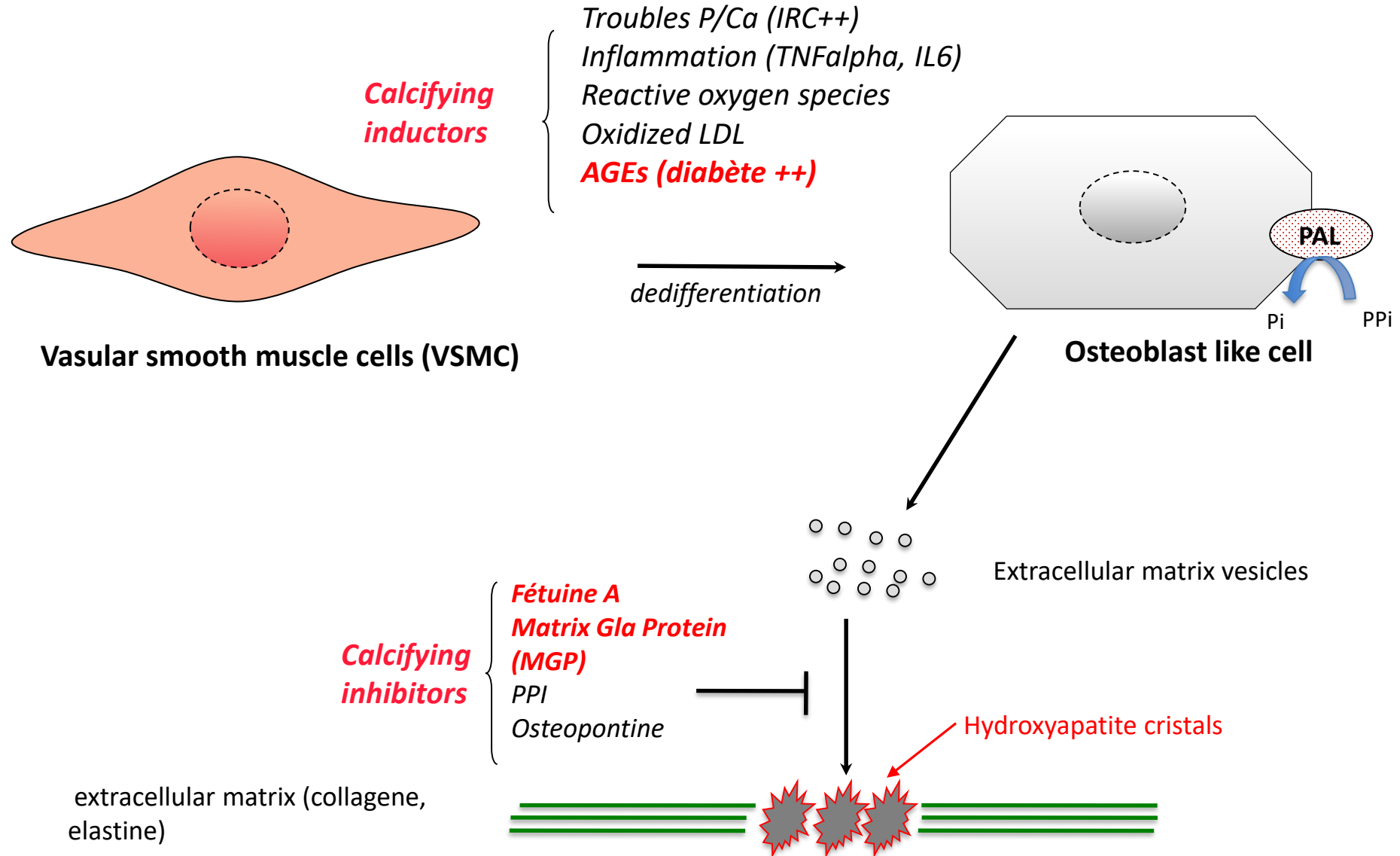
**Rigidité artérielle
et HTA**

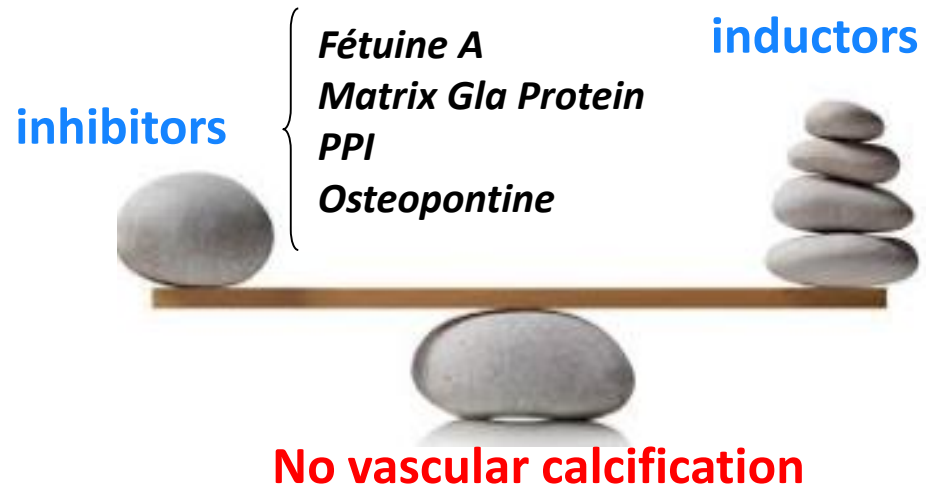
➤ Calcifications valvulaires



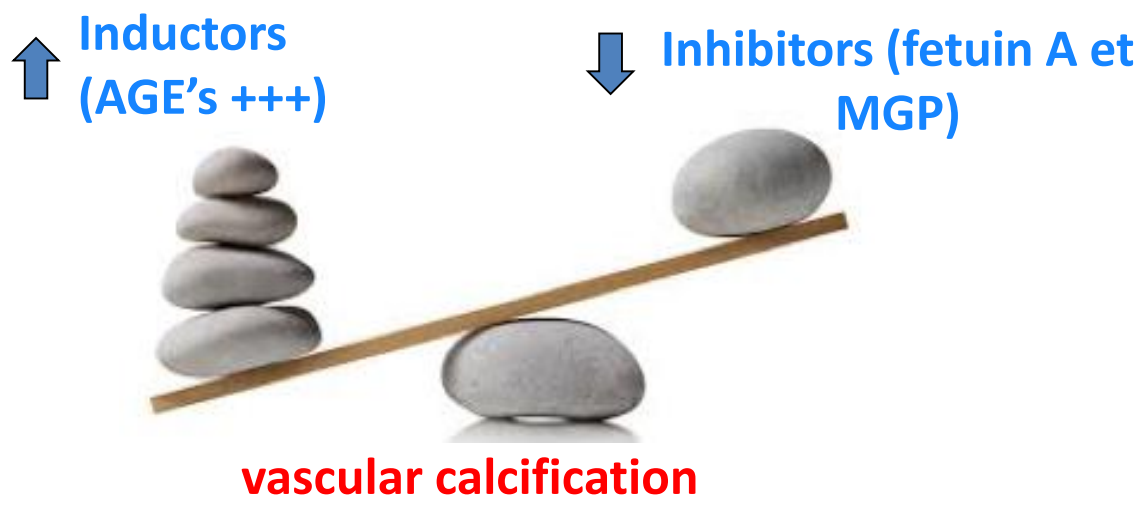
**Rétrécissement
aortique calcifié
et insuffisance
cardiaque**

Mécanismes physiopathologiques impliqués dans les calcifications vasculaires



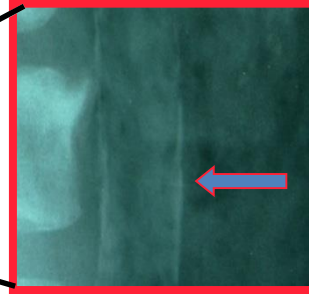
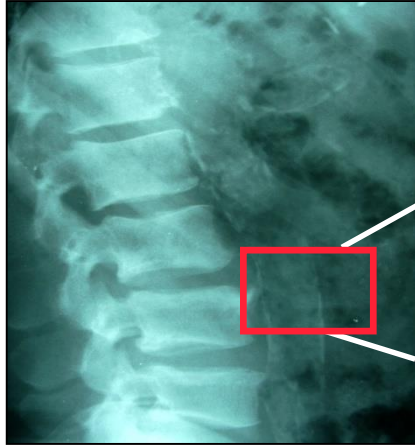


- Troubles du métabolisme P/Ca (IRC++)
- Inflammation (TNFalpha, IL6)
- Reactive oxygen species
- Oxidized LDL
- AGEs (diabète ++)**



Mesure des calcifications vasculaires et valvulaires : Imagerie

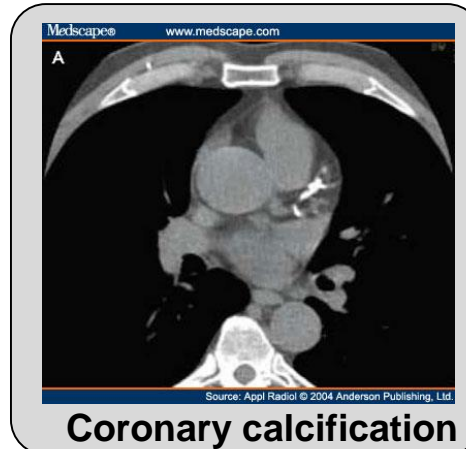
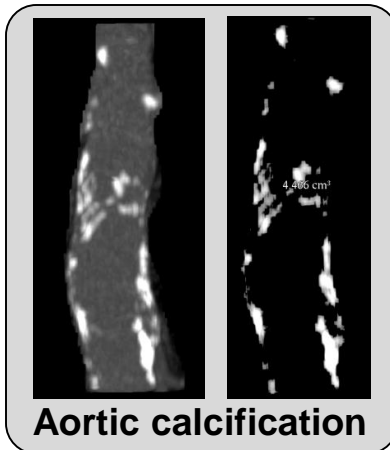
➤ Radiographie de profil



Au niveau de l'aorte abdominale

→ **Score** (semi quantitatif) de **Kauppila** de 0 à 24 (peu précis)

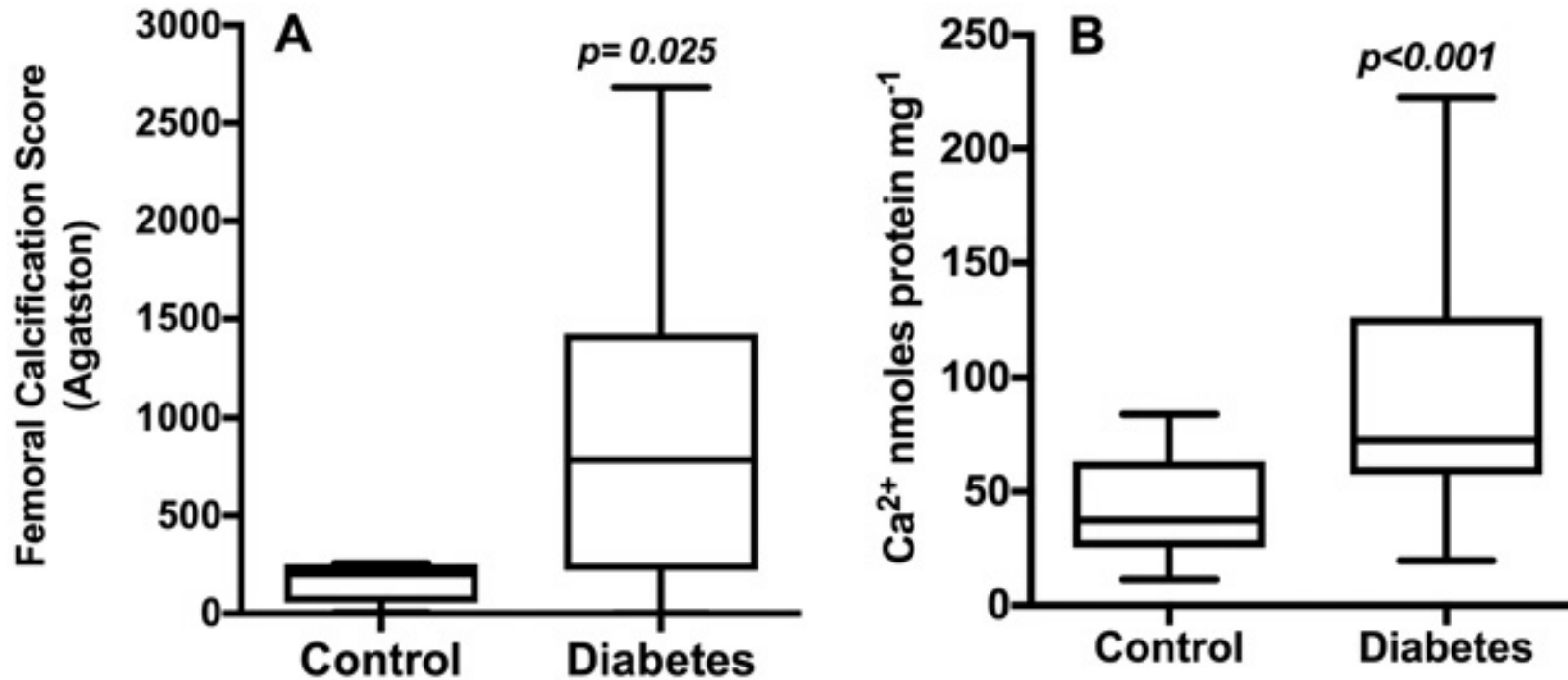
➤ Scanner multi barrettes



✓ Mesures quantitatives : **Score d'agatston**

✓ Limite du scanner : irradiation par rayons X

➤ Quels marqueurs biologiques pour mesurer les calcifications?



- Le potentiel de calcification des sérums (aptitude à calcifier des cellules *in vitro*) de patients diabétiques est supérieur à celui des sérums de sujets contrôles

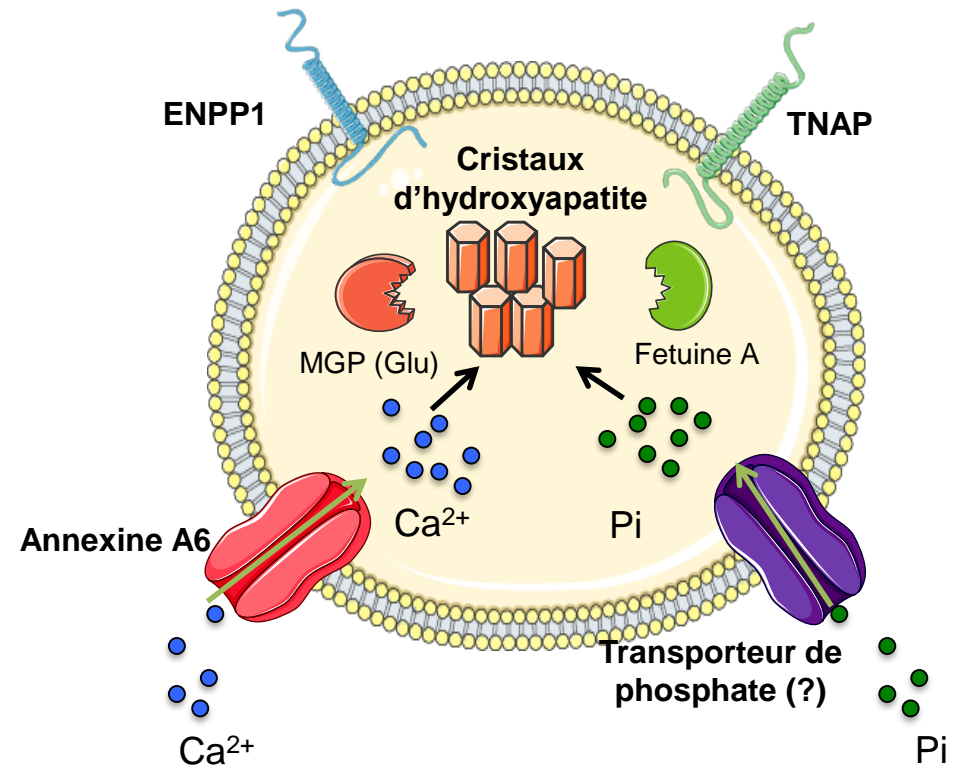
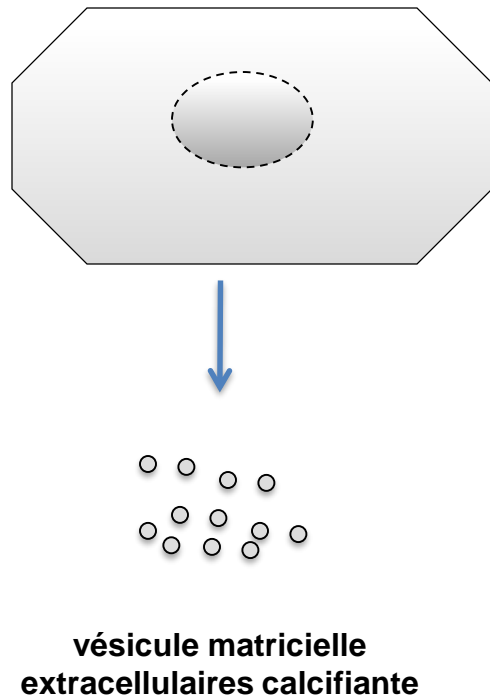
- Il est associé

➤ à la calcification *in vivo* (calcification de l'artère fémorale (Score Agatston))

➤ à la diminution dans le sérum des inhibiteurs de calcification

Mesure des inhibiteurs naturels de la calcification : La Matrix Gla Protein (MGP) et la Fétuine A

Cellule vasculaire calcifiante

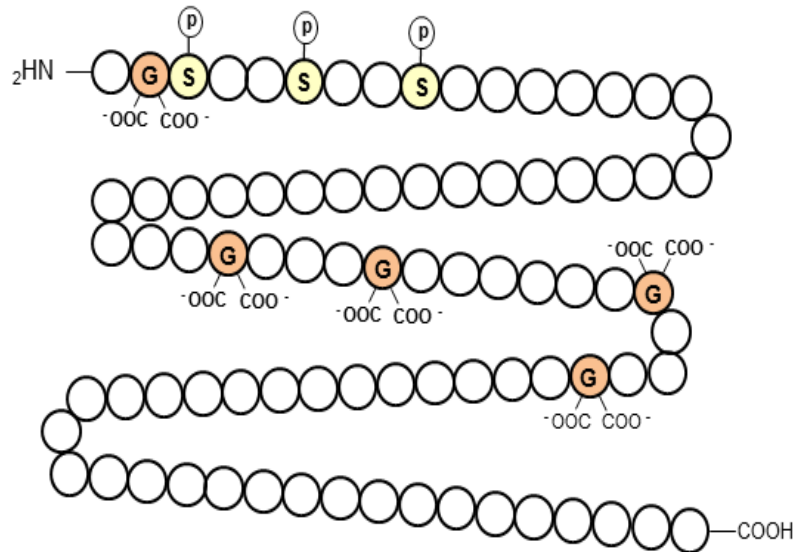


Composition biochimique d'une vésicule matricielle extracellulaire calcifiante.

La MGP et les calcifications vasculaires

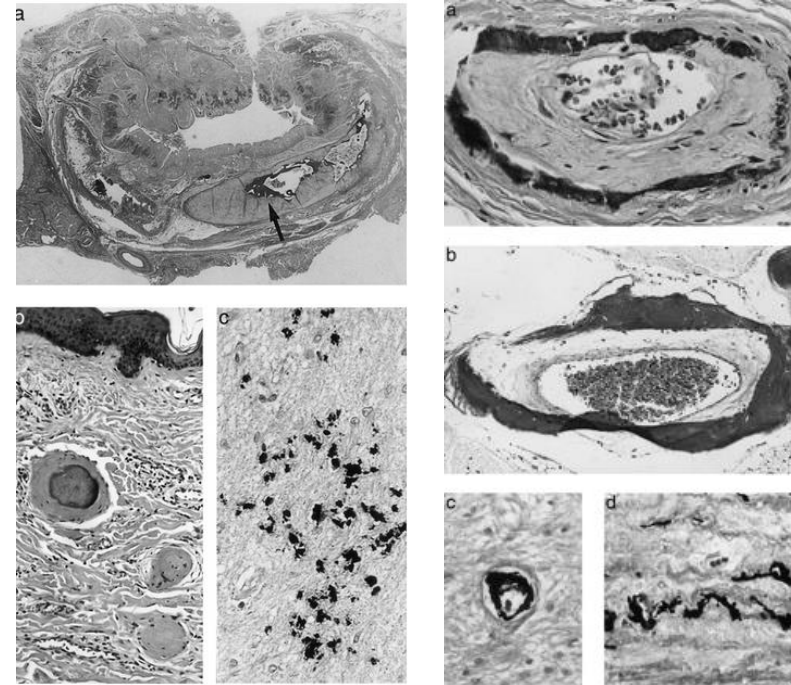
Matrix gla protein

**Gla protein : protéine gamma
Carboxylée sur des résidus
Glutamate (5 pour la MGP)**



**Loss of function
mutation**

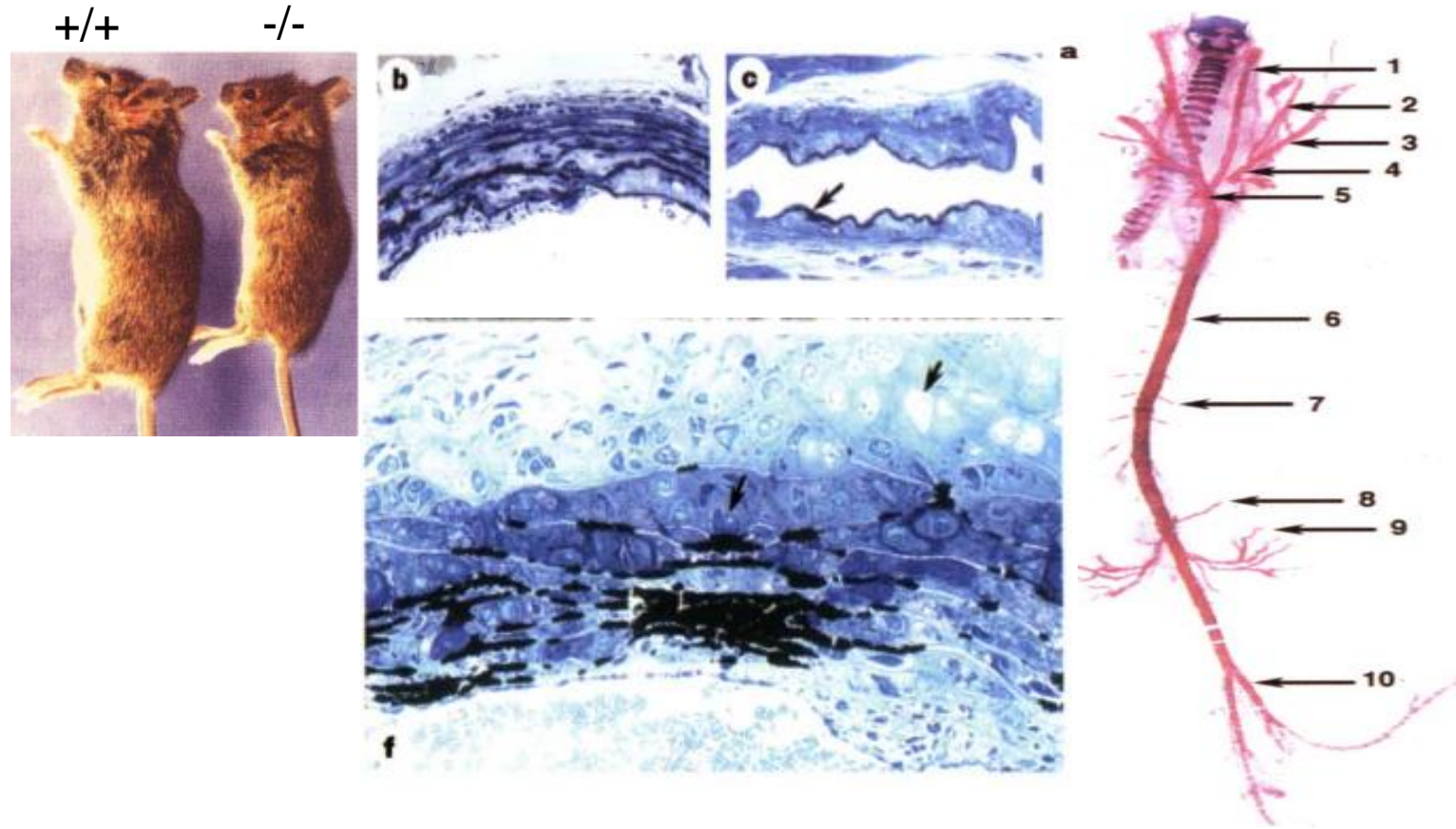
Keutel syndrome



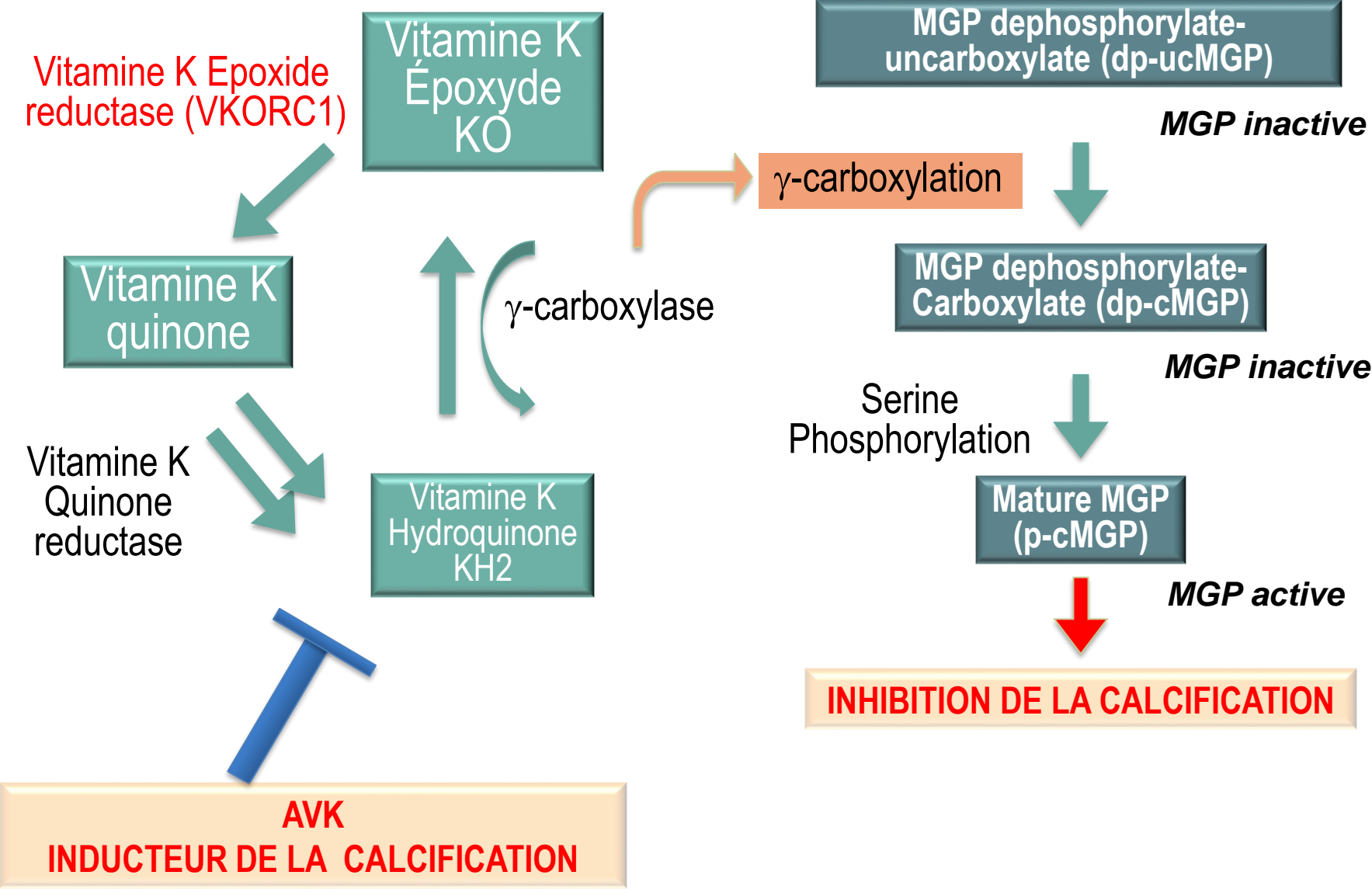
Meier et al. Eur Respir J, 2001

La MGP et les calcifications vasculaires

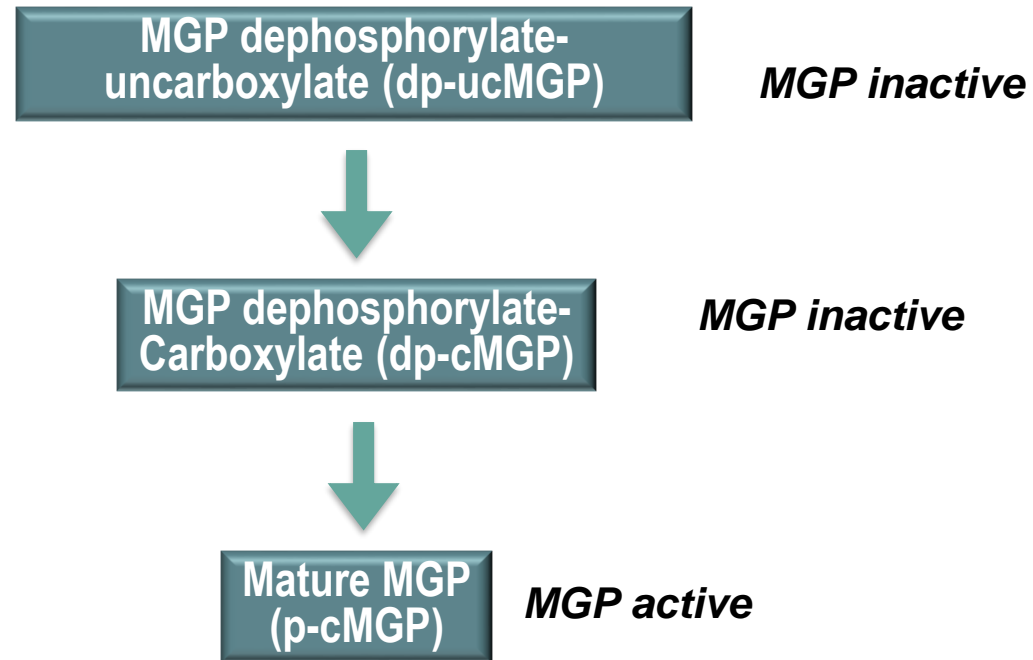
Les souris MGP^{-/-} développent des calcifications massives



Gamma carboxylation de la MGP dépendante de la vitamine K



La MGP et les calcifications vasculaires : que mesure-t-on?



4 formes dans le plasma

- dp-ucMGP
- p-ucMGP
- dp-cMGP
- p-cMGP)

On dose :

- dp-ucMGP (reflet indirect de la vitamine K)
- t uc MGP (somme dp-ucMGP + p-ucMGP)

MGP et Calcification Vasculaire

Dalmeijer GW et al. J Nutr Biochem 2013

200 healthy women

Liabeuf S et al. Cardiovasc diabetol 2014

DIACART Study - 198 patients with T2DM

Des concentrations élevées de dp-uc MGP (forme inactive) sont associées aux calcifications vasculaires

Table 3
Association between MGP-species and (log-) Agatston score

| All women(n=195) | | | |
|-------------------------|----------------------|-------------|---------|
| | β -coefficient | 95% CI | P value |
| Dp-ucMGP | 0.140 | 0.04; 0.24 | .007 |
| adjusted-1 ^a | 0.107 | 0.01; 0.21 | .035 |
| adjusted-2 ^b | 0.091 | -0.01; 0.19 | .065 |
| Dp-cMGP | 0.70 | 0.20; 1.20 | .01 |
| adjusted-1 ^a | 0.39 | -0.07; 0.85 | .10 |
| adjusted-2 ^b | 0.37 | -0.09; 0.83 | .12 |
| T-ucMGP | -0.40 | -0.86; 0.06 | .09 |
| adjusted-1 ^a | -0.24 | -0.66; 0.17 | .25 |
| adjusted-2 ^b | -0.36 | -0.78; 0.06 | .09 |

^a Adjusted for age, smoking.

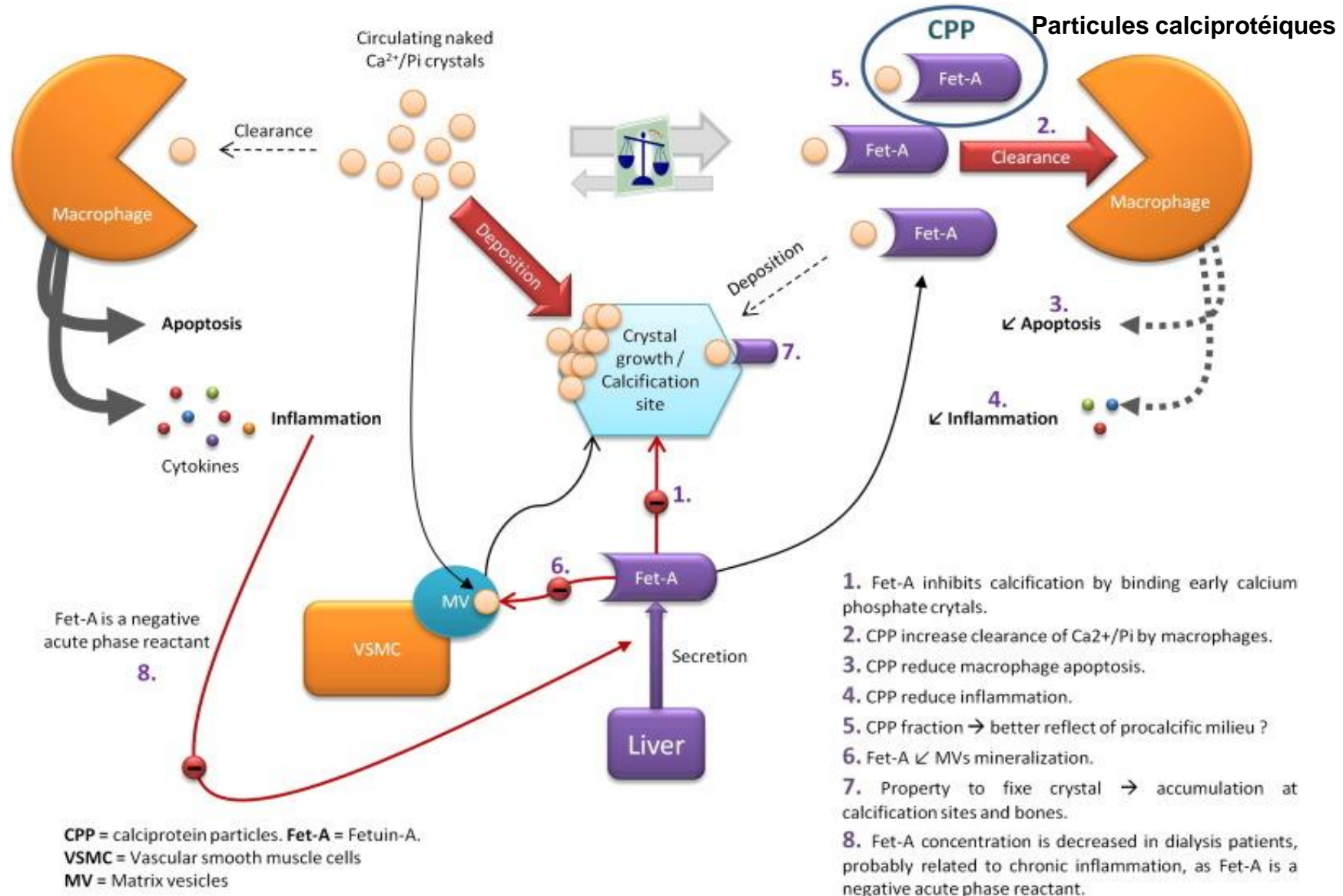
^b Adjusted for age, smoking, diabetes and hypertension.

| | Odds ratio (95% confidence interval) | p |
|---------------|--------------------------------------|---------|
| Age | 1.07 (1.03; 1.11) | <0.0001 |
| Ln [t-ucMGP] | 0.27 (0.11; 0.63) | 0.003 |
| Ln [dp-ucMGP] | 1.88 (1.21; 2.91) | 0.005 |
| Gender | 2.56 (1.36; 4.75) | 0.006 |
| Previous CVD | 2.56 (1.36; 4.75) | 0.004 |

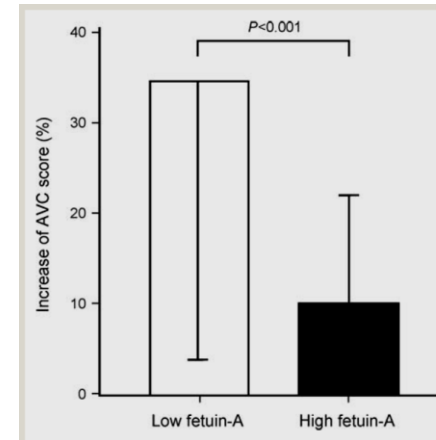
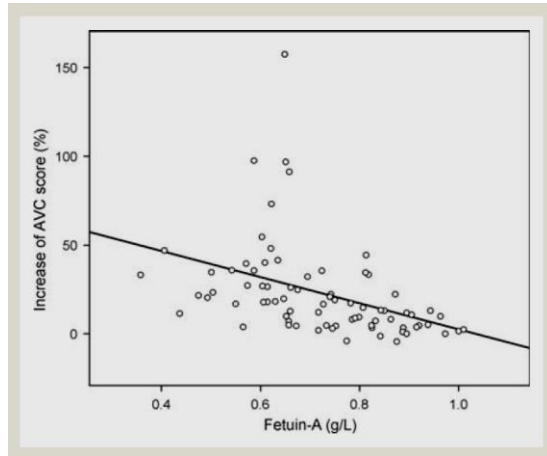
↑ Risk

Développement d'un kit dosant la forme active : p-cMGP (intérêt +++)

La Fétuine A et les calcifications vasculaires



La Fétuine A et les calcifications vasculaires

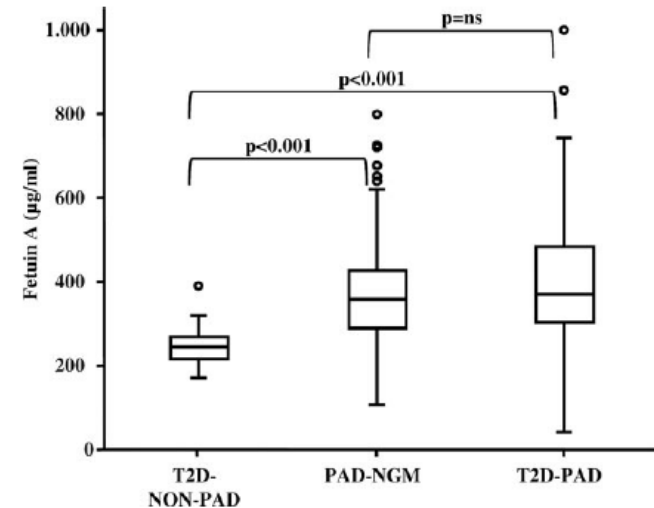


Koos R et al., Eur Heart Journal, 2009

| | Odds of PAD | P |
|------------|----------------|-------|
| Unadjusted | 1.6 (1.1–2.3) | 0.01 |
| Model 1 | 1.6 (1.08–2.2) | 0.02 |
| Model 2 | 1.8 (1.1–2.6) | 0.007 |
| Model 3 | 1.6 (1.05–2.5) | 0.03 |

Data are odds ratios (95% CI) and were obtained by logistic regression model. Model 1: adjusted for age, sex, race, and eGFR. Model 2: model 1 + smoking, hypertension, hypercholesterolemia, metabolic syndrome, A1C, Framingham risk score (%), and medications (ACE inhibitors, aspirin, statins, insulin, metformin, sulfonylureas, and thiazolidinediones). Model 3: model 2 + hsCRP.

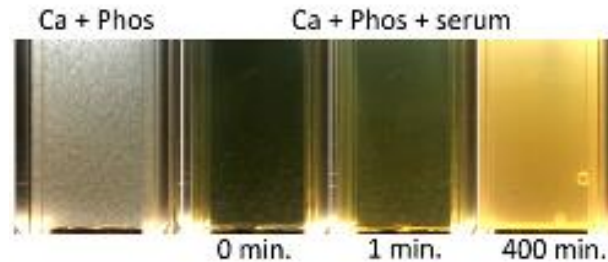
Eraso LH et al , Diabetes care, 2010



Lorant DP et al , Diabetes care, 2011

Mesure de la propension du sérum à calcifier « serum calcification propensity »

Test *in vitro* mesurant la capacité d'un échantillon de sérum à transformer des particules calciprotéiques primaires (CPP) en particules calciprotéiques secondaires



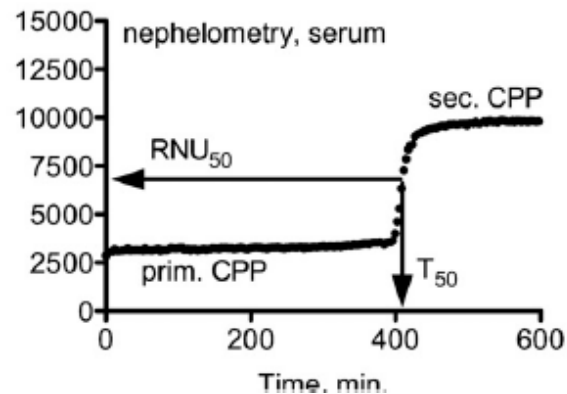
Ca + Phos = condition supersaturante (ca 10mmol/L Po4 : 6mM) précipité de cristaux d'hydroxyapatite

+ sérum (féruine A)

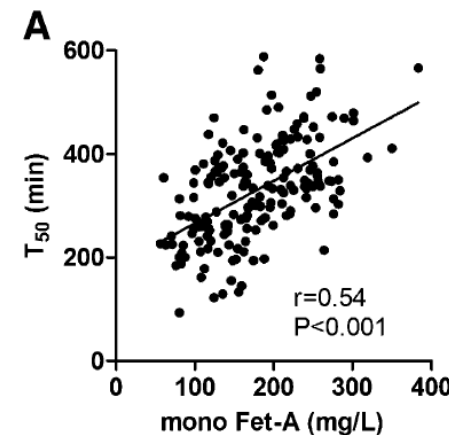
Formation de CPP primaires (pas de précipitation)

temps

CPP secondaires (formation de cristaux amorphes + troubles)



Mesure du T50



T50 fonction des concentrations féruine A

Plus le T50 est bas plus la propension du sérum à calcifier est élever

Pasha et al., JASN, 2012)

Résumé surveillance biologique du sujet diabétique (HAS 2014)

[Actes et Prestations - ALD N° 8 « Diabète de type 1 et diabète de type 2 »](#)

4. Biologie

| Examens | Situations particulières |
|---|---|
| Examens systématiques | |
| <ul style="list-style-type: none">• HbA1c | <ul style="list-style-type: none">• Tous les patients<ul style="list-style-type: none">- Bilan initial,- Suivi : tous les 6 mois si l'objectif est atteint et si le traitement n'est pas modifié. Tous les 3 mois autrement |
| <ul style="list-style-type: none">• Exploration d'une anomalie lipidique (CT, HDL-C, LDL-C, TG) | <ul style="list-style-type: none">• Tous les patients<ul style="list-style-type: none">- Bilan initial- Suivi une fois par an |
| <ul style="list-style-type: none">• Créatininémie et estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) avec l'équation CKD-EPI | <ul style="list-style-type: none">• Tous les patients : Dépistage et diagnostic d'une atteinte rénale<ul style="list-style-type: none">- bilan initial,- Suivi : une fois par an en l'absence d'atteinte rénale, selon besoin en cas d'insuffisance rénale chronique |
| <ul style="list-style-type: none">• Recherche d'albuminurie sur échantillon urinaire (Albuminurie / Créatininurie) | <ul style="list-style-type: none">• Tous les patients : Dépistage et diagnostic d'une atteinte rénale<ul style="list-style-type: none">- bilan initial,- Suivi : une fois par an en l'absence d'atteinte rénale, selon besoin en cas d'atteinte rénale |

Résumé surveillance biologique du sujet diabétique (HAS 2014)

8% de la population soit 5,1 Millions de personnes concernées
16,7 Milliards d'euros en dépense de Santé

| Dénombrements, bases de remboursement et montants remboursés des actes de biologie médicale en 2014 et 2015 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|------------|-------------------|--------------------------|---------------|---------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Régime Général - Avec sections locales mutualistes - Métropole et DOM | | | | | | | | | | | |
| Risques maladie + maternité + accidents du travail - maladies professionnelles | | | | | | | | | | | |
| Source DCIR | | | | | | | | | | | |
| Code de l'acte | Groupe | Libellé de l'acte | Nb 2014 | Nb 2015 | PCAP 2014/2015 (%) | Base 2014 (€) | Base 2015 (€) | PCAP 2014/2015 (%) | Montant remboursé 2014 (€) | Montant remboursé 2015 (€) | PCAP 2014/2015 (%) |
| 1133 | 4 | UR. : MICROALBUMINURIE : DOSAGE | 1 541 959 | 1 577 111 | 2,3% | 6 359 544 | 6 497 069 | 2,2% | 5 587 075 | 5 714 567 | 2,3% |
| 1577 | 6 | HBA1C (DOSAGE) (SANG) | 10 831 846 | 11 076 121 | 2,3% | 92 200 820 | 90 408 751 | -1,9% | 79 217 198 | 77 789 030 | -1,8% |
| 1576 | 6 | PROTEINES GLYQUEES (FRUCTOSAMINE, ...) (DOSAGE) (SANG) | 28 518 | 30 048 | 5,4% | 238 726 | 249 860 | 4,7% | 212 360 | 222 194 | 4,6% |

Résumé surveillance biologique du sujet diabétique (HAS 2014)

8% de la population soit 5,1 Millions de personnes concernées
16,7 Milliards d'euros en dépense de Santé

| Dénombrements, bases de remboursement et montants remboursés des actes de biologie médicale en 2014 et 2015 | | | | | | | | | | | |
|---|--------|---|------------|-------------------|--------------------------|---------------|---------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| Régime Général - Avec sections locales mutualistes - Métropole et DOM | | | | | | | | | | | |
| Risques maladie + maternité + accidents du travail - maladies professionnelles | | | | | | | | | | | |
| Source DCIR | | | | | | | | | | | |
| Code de l'acte | Groupe | Libellé de l'acte | Nb 2014 | Nb 2015 | PCAP 2014/2015 (%) | Base 2014 (€) | Base 2015 (€) | PCAP 2014/2015 (%) | Montant remboursé 2014 (€) | Montant remboursé 2015 (€) | PCAP 2014/2015 (%) |
| 1133 | 4 | UR. : MICROALBUMINURIE : DOSAGE | 1 541 959 | 1 577 111 | 2,3% | 6 359 544 | 6 497 069 | 2,2% | 5 587 075 | 5 714 567 | 2,3% |
| 1577 | 6 | HBA1C (DOSAGE) (SANG) | 10 831 846 | 11 076 121 | 2,3% | 92 200 820 | 90 408 751 | -1,9% | 79 217 198 | 77 789 030 | -1,8% |
| 1576 | 6 | PROTEINES GLYQUEES (FRUCTOSAMINE, ...) (DOSAGE) (SANG) | 28 518 | 30 048 | 5,4% | 238 726 | 249 860 | 4,7% | 212 360 | 222 194 | 4,6% |
| 1139 | 4 | 25-(OH)-VITAMINE D (D2+D3) | 6 521 377 | 3 375 570 | -48,2% | 78 933 373 | 38 467 399 | -51,3% | 55 905 529 | 27 985 406 | -49,9% |
| 1208 | 9 | T.S.H. (SANG) | 13 823 859 | 14 410 198 | 4,2% | 117 393 696 | 121 057 236 | 3,1% | 81 692 820 | 84 404 337 | 3,3% |

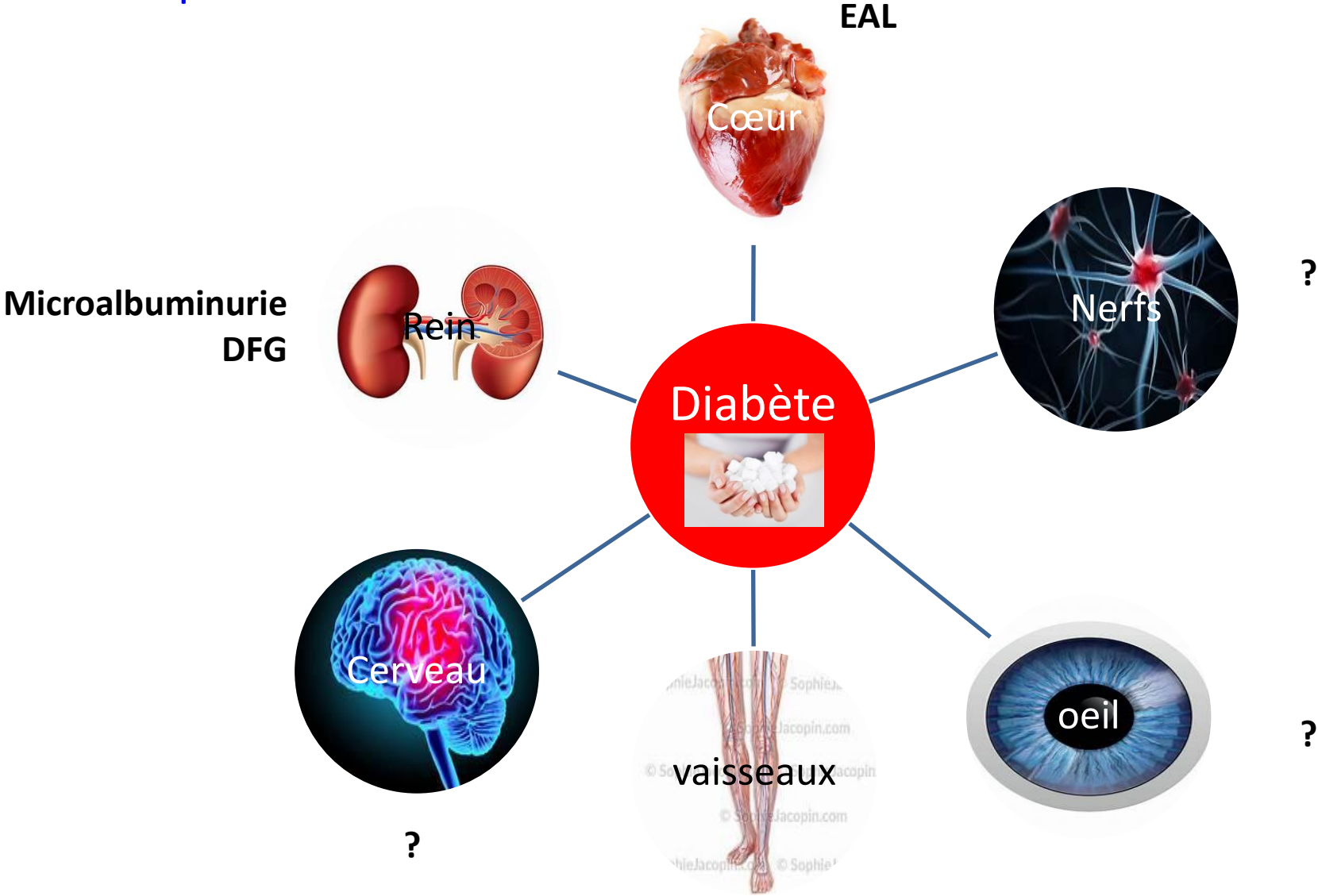
Conclusion

- Utilisation des marqueurs des complications

| Marqueur | | |
|------------------------------|-------------------|-----------------------|
| HbA_{1c} | Marqueur de suivi | |
| Fructosamines | Marqueur de suivi | |
| Albumine glyquée | Marqueur de suivi | Marqueur prédictif |
| Microalbuminurie | Marqueur de suivi | Marqueur prédictif |
| Lipides | | Marqueur prédictif |
| Cystatine C/IgG/Transferrine | | Marqueurs prédictifs? |
| Féтуine A | | |
| MGP | | |

Conclusion

Intrication des complications



Conclusion

Intrication des complications

