

**POISSON D'AVRIL!**

Le mois d'avril débutant avec le traditionnel « poisson d'avril! », j'ai pensé débiter ma chronique de ce numéro d'avril 2004 en partageant avec vous certaines notions sur les acides gras oméga-3 dont certains poissons constituent la principale source alimentaire. En plus de l'intérêt circonstanciel, ce sujet présente un intérêt clinique puisque plusieurs études prospectives ont démontré que l'ingestion de ces acides gras réduit la mortalité due à la maladie coronarienne chez les populations à risque. Dans les circonstances, il était essentiel que nous en discutions puisqu'il s'agit d'acides gras essentiels...

Tout biochimiste que nous sommes, nous savons ou avons appris que les acides gras sont soit saturés ou insaturés et que les acides gras insaturés peuvent être monoinsaturés (présence d'une seule liaison double carbone-carbone) ou polyinsaturés (présence de plus d'une liaison double). Nous savons également que les acides gras saturés sont néfastes pour la santé cardiovasculaire et se retrouvent dans les graisses animales comme le beurre et le lard. Quant aux acides gras monoinsaturés ou polyinsaturés, ils sont bénéfiques pour la santé comme nous le rappelent régulièrement les publicités de l'industrie alimentaire. Les règles de la nomenclature physiologique des acides gras, dite nomenclature oméga, font en sorte que le nombre oméga (le 3 de oméga-3) réfère à la position de la première liaison double carbone-carbone à partir de l'extrémité méthyle de la molécule. Dans la nomenclature chimique, le carbone le plus éloigné de l'extrémité carboxylique (donc l'extrémité méthyle) est désigné comme étant le carbone oméga. Au cours de l'évolution des espèces, les mammifères ont perdu les enzymes nécessaires pour créer des liaisons doubles au-delà du carbone 9 calculé à partir de l'extrémité carboxylique de la molécule, d'où la notion d'acides gras essentiels.

Chez l'humain, la biosynthèse des acides gras, à partir de l'acétyl CoA qui provient principalement de l'excédent des glucides ingérés, mène à l'acide palmitique, un acide gras saturé constitué de 16 atomes de carbone. Le palmitate ainsi synthétisé peut subir un allongement de la chaîne carbonée de même qu'une modification de son degré de saturation (toutefois dans les limites de la capacité enzymatique des mammifères) afin de satisfaire aux besoins variés en acides gras de l'organisme, notamment au niveau des structures membranaires.

Dans l'édition du 3 janvier 2004 du *British Medical Journal*, Din et al. (BMJ 2004;7430:30-5) résumant bien, dans leur article de synthèse, l'état actuel des connaissances cliniques sur les acides gras oméga-3. Cet article est disponible au lien électronique suivant : <http://bmj.bmjournals.com/>. Je vous en résume aujourd'hui les principaux éléments.

Réglons rapidement le cas des acides gras monoinsaturés qui sont des acides gras oméga-9, donc non essentiels, et que l'on retrouve principalement dans l'huile d'olive, les avocats, les arachides et les amandes.

Les acides gras essentiels sont les acides gras oméga-3 et oméga-6. Ce sont des acides gras polyinsaturés constitués de 18 atomes de carbone. Le principal acide gras oméga-6 est l'acide linoélique dont les huiles végétales (maïs, carthame et tournesol) sont la principale source dans la diète occidentale. L'apport en oméga-6 est relativement abondant. Cependant l'humain est

incapable de convertir les acides gras oméga-6 en oméga-3. Ceux-ci doivent donc provenir d'une source alimentaire distincte, essentiellement marine.

On distingue trois principaux acides gras oméga-3 : l'acide  $\alpha$ -linoléique (que certaines plantes peuvent synthétiser à partir de l'acide linoléique), l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque. Ces deux derniers acides gras sont ceux qui proviennent obligatoirement de source marine.

Le métabolisme des acides gras oméga-6 produit des molécules pro-inflammatoires (p.ex. la thromboxane  $A_2$ ) alors que celui des acides gras oméga-3 produit des métabolites anti-inflammatoires (p.ex. la thromboxane  $A_3$  et la prostaglandine  $E_3$ ).

La découverte d'une relation entre les acides gras oméga-3 et la maladie coronarienne remonte à 1975 suite à une observation danoise faite chez les Inuits du Groenland à l'effet que ces derniers présentaient un faible taux de mortalité coronarienne malgré une diète riche en gras, gras provenant principalement de produits marins. Depuis cette première observation, onze études prospectives ont démontré que la consommation de poissons s'accompagnait d'une diminution de la mortalité due à la maladie coronarienne chez les individus à risque.

Plusieurs mécanismes d'action ont été proposés pour expliquer cet effet bénéfique des acides gras oméga-3 : une action anti-arythmique, antithrombotique ou anti-inflammatoire, un effet de stabilisation de la plaque d'artériosclérose ou d'amélioration de la fonction endothéliale de même qu'une diminution du taux des triglycérides sanguins. Bien que tous ces mécanismes aient été documentés, celui qui conférerait l'effet bénéfique prédominant serait l'action anti-arythmique. Des études additionnelles sont toutefois requises pour confirmer les rôles respectifs de ces mécanismes d'action sur la protection cardiaque provenant des acides gras oméga-3.

En attendant ces études, nous pouvons orienter la conduite à tenir en se basant sur les faits suivants :

- Les poissons qui constituent une bonne source d'acide gras oméga-3 sont le maquereau, le hareng, le thon, le saumon de l'Atlantique, les sardines et la truite. Ils constituent ce que l'on appelle les poissons gras et sont bénéfiques pour la santé dans la mesure où on en consomme de deux à trois portions par semaine.
- La morue et l'églefin sont considérés comme des poissons maigres ne contenant que de faibles quantités d'acides gras oméga-3.

Évidemment, le mode de cuisson influence beaucoup les propriétés ultimes du produit...

**MISE À JOUR (2003) DES LIGNES DIRECTRICES CANADIENNES SUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT DU DIABÈTE**

L'Association canadienne du diabète publie régulièrement des lignes directrices cliniques sur le diabète. La dernière mise à jour a été publiée en décembre 2003 (*Can J Diabetes* 2003;27 (Suppl 2):S1-S152). Actuellement ces lignes directrices ne sont

disponibles qu'en anglais et peuvent être obtenues au site Internet suivant : <http://www.diabetes.ca>

J'ai parcouru ces nouvelles lignes directrices et vous livre les principales nouveautés qui touchent la biologie clinique ainsi que certains commentaires personnels.

### Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques sont essentiellement les mêmes que ceux des lignes directrices de 1998 à savoir :

- Une glycémie à jeun  $\geq 7,0$  mmol/L.
- Une glycémie aléatoire  $\geq 11,1$  mmol/L dans la mesure où elle est accompagnée des symptômes classiques du diabète (polyurie, polydipsie et perte de poids inexpliquée).
- Une glycémie  $\geq 11,1$  mmol/L au temps 2 h d'une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Rappelons qu'en l'absence d'une hyperglycémie sans équivoque conjuguée à une décompensation aiguë, il faut dans tous les cas procéder à un test de confirmation un autre jour avant d'établir définitivement le diagnostic de diabète.

Les nouvelles lignes directrices réintroduisent le terme « prédiabète » que l'on recommandait d'abandonner en 1998. La justification de cette réintroduction repose sur le fait que ce terme est pratique pour désigner l'élévation marginale de la glycémie à jeun et l'intolérance au glucose qui constituent toutes deux un risque de développer un diabète et de souffrir de ses complications. On doit toutefois se rappeler que ce ne sont pas tous les individus prédiabétiques qui évolueront vers le diabète.

**Tableau 1**

Niveaux de glycémie associés aux dysglycémies.

Dysglycémies	Glycémie à jeun (mmol/L)		Glycémie au temps 2h de l'hyperglycémie provoquée (mmol/L)
Glycémie à jeun marginale	6,1 - 6,9		-
Glycémie à jeun marginale isolée	6,1 - 6,9	et	< 7,8
Intolérance au glucose isolée	< 6,1	et	7,8 - 11,0
Glycémie à jeun marginale associée à une intolérance au glucose	6,1 - 6,9	et	7,8 - 11,0
Diabète	$\geq 7,0$	ou	$\geq 11,1$

Les prédiabétiques ne sont pas à risque de maladie microvasculaire mais le sont de maladie cardiovasculaire surtout dans le contexte du syndrome métabolique.

Les anomalies de la glycémie sont désignées par le terme « dysglycémies » qui englobe les conditions suivantes : élévation marginale de la glycémie à jeun, intolérance au glucose et diabète. L'élévation marginale de la glycémie et l'intolérance au glucose peuvent chacune être isolée ou associée l'une à l'autre. Les niveaux de glycémie utilisés pour le diagnostic des dysglycémies sont indiqués au Tableau 1.

Le diagnostic des dysglycémies autres que le diabète prend toute son importance dans le contexte du syndrome métabolique dont la prévalence aux États-Unis est estimée entre 20 % et 25 % et pour lequel des modifications aux habitudes de vie peuvent provoquer un renversement de la situation susceptible de retarder ou même

de prévenir l'évolution vers le diabète. Les lignes directrices canadiennes recommandent l'utilisation des critères américains (JAMA 2001;285:2486-97) pour le diagnostic du syndrome métabolique :

- Glycémie à jeun  $\geq 6,1$  mmol/L.
- Tension artérielle  $\geq 130/85$  mmHg.
- Triglycéridémie  $\geq 1,7$  mmol/L.
- HDL-cholestérol < 1,0 mmol/L (hommes) ou < 1,3 mmol/L (femmes).
- Circonférence de la taille > 102 cm (hommes) ou > 88 cm (femmes).

Le diagnostic du syndrome métabolique est établi lorsque 3 critères ou plus sont présents.

L'épreuve diagnostique recommandée pour le dépistage du diabète demeure la glycémie plasmatique à jeun (jeûne de 8 heures). Les nouvelles lignes directrices recommandent toutefois de considérer une épreuve d'hyperglycémie provoquée orale lorsque la valeur de la glycémie plasmatique à jeun se situe entre 5,7 et 6,9 mmol/L et qu'il y a présence de facteurs de risque pour le diabète (> 40 ans, diabète familial, obésité, etc.). En l'absence de facteurs de risque pour le diabète, l'épreuve d'hyperglycémie provoquée devrait être considérée chez ceux dont la glycémie à jeun se situe entre 6,1 et 6,9 mmol/L. Les facteurs de risque suivants ont été ajoutés : > 40 ans, origine ethnique sud-asiatique, syndrome des ovaires polykystiques, obésité abdominale, acanthosis nigricans et schizophrénie. L'allongement de la liste des facteurs de risque et l'abaissement du seuil déclencheur à 5,7 mmol/L devraient entraîner une augmentation significative du nombre d'épreuves d'hyperglycémie provoquée orale dans

nos laboratoires.

### Cibles du contrôle glycémique

Les épreuves biologiques utilisées pour l'évaluation du contrôle glycémique chez le patient diabétique demeurent les mêmes : hémoglobine glyquée, glycémie à jeun ou préprandiale et glycémie 2 heures après le repas. Les nouvelles lignes directrices utilisent une nouvelle appellation pour désigner l'hémoglobine glyquée (encore désignée à tort hémoglobine glycosylée dans le document) : **A1C**. Aucune justification n'est toutefois donnée pour cette nouvelle terminologie. Les valeurs cibles recommandées sont les suivantes :

- A1C égale ou inférieure à 0,070.
- Glycémie à jeun ou préprandiale entre 4,0 et 7,0 mmol/L.
- Glycémie 2 heures après le repas entre 5,0 et 10,0 mmol/L.

Ces cibles s'appliquent à la majorité des patients diabétiques adultes. L'abaissement de 11 à 10 mmol/L de la cible supérieure de la glycémie postprandiale constitue une modification par rapport aux anciennes (1998) lignes directrices. Les nouvelles lignes directrices proposent également des cibles additionnelles lorsqu'elles peuvent être visées en toute sécurité eu égard à l'hypoglycémie (les nouvelles lignes directrices fixent le seuil de l'hypoglycémie à une glycémie plasmatique  $\leq 4,0$  mmol/L) :

- A1C égales ou inférieures à 0,060.
- Glycémie à jeun ou préprandiale entre 4,0 et 6,0 mmol/L.
- Glycémie postprandiale comprise entre 5,0 et 8,0 mmol/L.

Les cibles de l'A1C sont des valeurs correspondant à la standardisation DCCT dont le maintien est recommandé plutôt que la standardisation IFCC. Cette recommandation est importante dans le contexte où la Fédération internationale de chimie clinique (IFCC) a approuvé une méthode de référence pour l'hémoglobine glyquée et que de plus en plus les méthodes commerciales offrent le choix entre un étalonnage DCCT ou IFCC. La nouvelle méthode de référence produit des résultats d'HbA<sub>1C</sub> (c'est ainsi que la Fédération internationale continue de désigner l'hémoglobine glyquée...) nettement inférieurs aux équivalents DCCT. Ainsi des valeurs de 0,053 et 0,070 obtenues par la méthode de référence correspondent à des valeurs DCCT de 0,070 et 0,0856 respectivement (*Clin Chem* 2004;50:166-74). Bien que sur le plan analytique les résultats obtenus par la méthode de référence soient incontestablement les plus exacts, l'utilisation clinique de ces résultats exige, pour l'instant du moins, le maintien de la référence au DCCT. L'IFCC a d'ailleurs entrepris des pourparlers avec diverses sociétés vouées au traitement du diabète afin de déterminer les moyens à prendre pour assurer un passage harmonieux et sécuritaire des valeurs DCCT aux valeurs IFCC.

Si l'exactitude de la mesure de l'A1C peut être un sujet de préoccupation, il n'en demeure pas moins que l'imprécision en est un aussi important sinon plus. Un résultat surévalué peut entraîner une intensification inutile de la thérapie et accroître le risque d'hypoglycémie alors qu'un résultat sous-évalué peut empêcher une intensification nécessaire de la thérapie et accroître le risque des complications à long terme d'une hyperglycémie chronique. Pour apprécier la nécessité clinique de l'exactitude et de la précision de la mesure de l'A1C, il faut savoir qu'en plus de la cible thérapeutique de 0,070, les nouvelles lignes directrices recommandent une approche thérapeutique différente selon que l'A1C est  $<$  ou  $\geq$  0,090. Dans cette perspective, je vous rappelle qu'une imprécision inférieure à 3 % devrait nous permettre de fournir des résultats cliniquement fiables.

### Diabète gestationnel

Les lignes directrices de 1998 recommandaient un dépistage du diabète gestationnel chez toutes les femmes enceintes sauf chez celles présentant un risque très faible ( $< 25$  ans, minces, de race blanche et aucun antécédent personnel ou familial).

Des études ultérieures ont toutefois démontré que ce dépistage sélectif conduisait à un sous-diagnostic du diabète de grossesse. Bien que le dépistage, le diagnostic et le traitement du diabète gestationnel constituent encore en 2003 un sujet de controverse, les nouvelles lignes directrices recommandent le dépistage chez toutes les femmes enceintes. Les épreuves biologiques utilisées à cette fin de même que les critères d'interprétation et les cibles du contrôle glycémique demeurent inchangés. Cependant les nouvelles lignes directrices recommandent un dépistage à tous les trimestres de la grossesse chez les femmes qui présentent des facteurs de risque reconnus pour le diabète gestationnel

(antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale, origine ethnique à risque,  $\geq 35$  ans, indice de masse corporelle  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, syndrome des ovaires polykystiques, hirsutisme, acanthosis nigricans et utilisation de corticostéroïdes).

### Néphropathie diabétique

Le dépistage de la néphropathie diabétique repose sur la détermination de la microalbuminurie qui peut être évaluée de trois façons différentes : la concentration d'albumine dans une miction urinaire, la mesure de l'albumine et de la créatinine dans une miction et calcul du rapport albumine/créatinine ou la mesure du taux d'excrétion de l'albumine déterminé à l'aide d'une collecte urinaire chronométrée (nocturne ou 24 heures).

Les lignes directrices de 1998 recommandaient de procéder au dépistage de la microalbuminurie en déterminant le rapport albumine/créatinine dans un échantillon aléatoire d'urine collecté de jour mais les recommandations relatives au traitement de la microalbuminurie reposaient sur des valeurs du taux d'excrétion de l'albumine. Il y avait donc une certaine inconsistance sur la méthode à utiliser pour l'évaluation de la microalbuminurie.

Les lignes directrices 2003, tout en signalant que le taux d'excrétion de l'albumine déterminé à l'aide d'une collecte chronométrée constitue l'étalon-or, recommandent toutefois encore l'utilisation du rapport albumine/créatinine dans un échantillon aléatoire d'urine de jour à cause surtout de sa commodité. La cote de cette recommandation est cependant de catégorie D ce qui signifie qu'elle repose sur un consensus solide du comité d'experts en l'absence de données probantes claires ou lorsque les données probantes sont faibles. La controverse au sujet de l'échantillon à utiliser pour l'évaluation de la microalbuminurie devrait donc persister pendant encore un certain temps et, dans nos laboratoires, nous devrions offrir les deux approches afin de satisfaire le plus grand nombre possible de cliniciens.

Au niveau des recommandations relatives au traitement de l'albuminurie, les lignes directrices 2003 font référence au taux de clairance de la créatinine qui peut, en fonction de son niveau, influencer le choix pharmacologique. Dans ce contexte, les nouvelles lignes directrices recommandent d'estimer la clairance de la créatinine à l'aide d'une formule comme celle de Cockcroft-Gault plutôt qu'à l'aide d'une collecte urinaire de 24 heures. Cette recommandation vise une plus grande commodité sans perte réelle d'exactitude. Je vous rappelle la formule :

$$\text{Clairance de la créatinine (mL/min)} = \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids (kg)}}{\text{créatinine sérique } (\mu\text{mol/L})}$$

Chez l'homme, le résultat doit être multiplié par 1,2.

La valeur de référence est  $> 90$  mL/min.

Il s'agit d'une formule simple qui peut être aisément programmée dans un système informatique de laboratoire.

Gaston Lalumière, Ph.D., CSPQ, FACBC  
Chef du service de biochimie  
Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal  
5400 boul. Gouin Ouest  
Montréal, QC, H4J 1C5  
glalumiere@ssss.gouv.qc.ca