

Facteurs de risque liés à la survenue de microangiopathies chez le diabétique sénégalais

P. Lopez-Sall¹, A. Cissé¹, P.A. Diop¹, A. Amoussou-Kpeto¹, N.D. Sall²

¹Laboratoire de Biochimie Pharmaceutique, ²Laboratoire de Biochimie Médicale - Université Cheikh Anta Diop de Dakar (UCAD)

ABSTRACT

Risk factors for microangiopathy senegalese diabetics

Microangiopathy is one of the cardiovascular complications accountable for an important morbidity and mortality among the diabetic population. Glycated haemoglobin (HbA_{1c}) and microalbumin, considered as predictive markers of retinopathy and nephropathy respectively, were studied among senegalese diabetics. Urinary microalbumin was assayed by the red pyrogallol method and HbA_{1c} by microcolumn ion exchange chromatography. Regarding the assessment of retinopathy's risk, our results revealed for HbA_{1c} rates over 10% a glycemia disequilibrium in 60.7% of type 1 diabetes versus 14.8% of control population ($p < 0.001$; OR=8.8). In type 2 diabetes this risk was 60% of patients versus 17.6% of controls ($p < 0.01$; OR=7). Moreover the ratio of risk subjects is greater during the first twenty years of the condition for type 1 rather than the first fifteen years for type 2. The nephropathy risk depending on microalbuminuria rates (ranging from 80 to 320 mg/L) did not show any significant difference no matter the diabetes type. This could be related to the fact that during control people recruitment we did not take into account any other condition likely to interfere with albumin urinary excretion (urinary tract infection, kidney pathology, hereditary nephropathy, lithiasis). However, we noticed a microalbuminuria frequency peak at 33.3% for type 1 between the tenth and fourteenth year of the condition and a ratio of about 25% in all age groups apart from the band 15-19 years for type 2. Nevertheless, this frequency becomes nil after 15 years of condition for type 1 diabetes and after 25 years for type 2. It appears therefore that the microangiopathy risk is high among senegalese diabetics. Thus, it should be recommended to assay both HbA_{1c} and microalbuminuria besides routine parameters in order to prevent retinopathy and nephropathy respectively.

INTRODUCTION

Le diabète sucré est défini par l'existence d'une hyperglycémie chronique, résultant d'un défaut de sécrétion d'insuline ou de son activité, les deux phénomènes pouvant être associés (1). Cette hyperglycémie chronique s'accompagne de multiples complications dégénératives, gravement invalidantes telles que les macroangiopathies et les microangiopathies. Les macroangiopathies, touchant les artères de gros et moyen calibres, sont associées à l'athérosclérose et l'artériosclérose, tandis que les microangiopathies auxquelles nous nous intéresserons particulièrement dans cette étude sont responsables des complications regroupant les anomalies de la microvascularisation (rétinopathie, néphropathie et neuropathie). Ces complications microvasculaires, dont la survenue et l'évolutivité sont étroitement corrélées à la durée du diabète et au degré de perturbation de l'équilibre glycémique (2), sont à l'origine d'une morbi-mortalité importante dans la population diabétique. C'est ainsi que la rétinopathie diabétique est la première cause de cécité dans les pays industrialisés (3) et la deuxième en Afrique après le trachome (4). Quant à la néphropathie, elle augmente la mortalité ainsi que le risque de survenue de la rétinopathie et d'autres complications vasculaires chez le diabétique (5).

L'évaluation des facteurs de risque liés à la survenue de ces différentes complications, nous a, par conséquent, paru indiquée dans le but, non seulement d'estimer leur fréquence chez le diabétique sénégalais, mais également

en vue de leur prévention.

Deux paramètres biologiques ont été ciblés à cet effet:

- l'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}), considérée par Bernard et coll comme un indicateur sans complaisance et objectif de l'équilibre glycémique (6) et comme marqueur prédictif de la rétinopathie (2)
- la micro-albuminurie qui révèle une néphropathie débutante chez le diabétique de type 1, alors que chez le type 2, elle est le marqueur d'une mortalité cardiovasculaire (7, 8).

Sujets

Elle était composée de 78 diabétiques dont 28 de type 1 et 50 de type 2, ayant respectivement un âge moyen de 26,7±8,9 et de 62,3±11,3 ans. Le sex ratio était de 1 pour les diabétiques de type 1 et de 0,72 pour les diabétiques de type 2. La population témoin comprenait des sujets exempts de diabète et d'intolérance au glucose, selon les critères de l'OMS (glycémie à jeun ≤ 1.10 g/L, appariés en âge et en sexe aux malades de chaque type et par conséquent répartis en " témoins jeunes " (témoins du type 1) et en " témoins âgés " (témoins du type 2). Les glycémies à jeun, déterminées par la méthode à la glucose oxydase étaient pour les témoins des types 1 et 2 respectivement de 0,85±0,14 g/L et de 0,93±0,15 g/L.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Protocole d'étude

Pour tous les patients régulièrement suivis dans le service de médecine interne de l'hôpital Abass Ndao de Dakar, il a été effectué une enquête concernant l'identité du malade, la date de dépistage, l'anamnèse de la maladie, les renseignements biologiques, les renseignements cliniques sur les antécédents familiaux et personnels et enfin les traitements prescrits contre le diabète et les autres affections. Un prélèvement sanguin a été réalisé à jeun aussi bien pour les patients que pour les témoins, en vue du dosage de HbA_{1c}. Parallèlement, les urines ont été recueillies le matin pour tous les sujets, sans conditions particulières, dans un pot stérile. L'albumine a été dosée le jour même sur une aliquote d'urine, le reste des urines étant congelé à -20°C pour le dosage ultérieur de la microalbumine.

Paramètres étudiés

L' HbA_{1c} a été dosée par chromatographie échangeuse d'ions (Biosystems Barcelone, Espagne). La microalbuminurie a d'abord été recherchée à l'aide des bandelettes réactives imprégnées de tétrabromophénol (Medi-test Combi2R). Tous les prélèvements positifs ont été soumis au dosage colorimétrique au bleu de Coomassie (Labosi, Elancourt, France) alors que sur ceux pour lesquels la recherche est négative, la micro-albuminurie a été mesu-

rée par la technique au rouge de pyrogallol (Biosystems, Barcelone, Espagne). Pour l' HbA_{1c}, les valeurs usuelles dans notre laboratoire sont comprises entre 6 et 8% et les valeurs supérieures à 10% sont considérées comme nettement pathologiques. En ce qui concerne la microalbuminurie, la technique au rouge de Pyrogallol a un seuil de détection à 70 mg/L et les valeurs supérieures à 320 mg/L sont en faveur d'une macro-protéinurie. Dans notre laboratoire une concentration d'albumine dans les urines comprise entre 80 et 320 mg/dL est rapportée comme microalbuminurie certaine.

Analyse statistique

Le test au chi (2) avec correction de Yates a été utilisé. La limite de significativité a été fixée pour un $p < 0,05$. L'odds ratio a aussi été calculé pour évaluer la relation entre marqueurs et risque de survenue des complications, un OR > 1 indiquant une relation positive.

RÉSULTATS

Le tableau 1 révèle que le risque de rétinopathie, mis en évidence par un taux d'HbA_{1c} supérieur à 10%, est significativement plus élevé chez les diabétiques comparativement à leurs témoins respectifs.

La figure 1 quant à elle, fait apparaître une évolution en dents de scies de la fréquence du risque de rétinopathie en fonction de la durée du diabète.

Le tableau 2 montre qu'il n'y a pas de différence

Tableau 1

Etude du risque de rétinopathie en fonction du taux d'HbA_{1c}

Sujets	HbA _{1c} ≤10%	HbA _{1c} >10%	p	O.R
Diabétiques de type 1 (n= 28)	11	17	<0,001	8,8
Témoins "jeunes" (n= 27)	23	4		
Diabétiques de type 2 (n= 50)	20	30	<0,01	7
Témoins "âgés" (n= 17)	14	3		

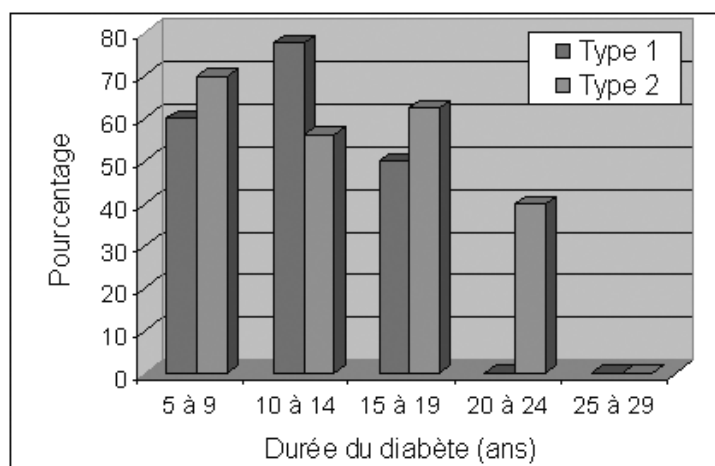


Figure 1

Evolution de la fréquence du risque de rétinopathie en fonction de la durée du diabète.

Tableau 2
Etude du risque de néphropathie en fonction du taux de microalbuminurie

Sujets	Normoalbuminurie (<80 mg/L)		Microalbuminurie (80-230 mg/L)		Macroalbuminurie (>320 mg/L)		p (microalb/normoalb)
	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%	Nbre de cas	%	
Diabétiques de type 1 (n= 28)	19	67.86	4	14.28	5	17.86	%
Témoins " jeunes " (n= 27)	24	88.89	3	11.11	0	0.00	
Diabétiques de type 2 (n= 50)	25	50.00	12	24.00	13	26.00	%
Témoins " âgés " (n= 17)	12	70.59	3	17.65	2	11.76	

significative entre les diabétiques de types 1 et 2 comparés à leurs témoins, en ce qui concerne le risque de néphropathie estimé par le taux de microalbuminurie.

La figure 2 met en évidence un pic de fréquence de la micro-albuminurie en fonction de la durée du diabète, entre 10 et 14 ans d'évolution dans le type 1 alors que dans le type 2 une proportion importante a été trouvée dans toutes les tranches d'âge, exceptée celle de 15 à 19 ans.

DISCUSSION

Il est aujourd'hui, clairement établi qu'il existe une corrélation linéaire entre l'HbA_{1c} et la survenue ou l'aggravation de la microangiopathie, avec pour une diminution de 1% de l'HbA_{1c}, une baisse de 30% de la microangiopathie (2, 9-12). D'où l'objectif raisonnable d'une HbA_{1c} ≤8% proposé par Grimaldi (2), en vue de la prévention de ces complications micro-vasculaires. Dans notre étude, nous avons plutôt estimé le risque de rétinopathie pour un taux d'HbA_{1c} <10%, taux en rapport avec les valeurs usuelles correspondant à la méthode de dosage que nous avons employée. Nous avons pu montrer, en appliquant ce critère, que le déséquilibre glycémique était beaucoup plus fréquent chez les diabétiques que chez leurs témoins avec p < 0,001 pour le type 1 et p < 0,01 pour le type 2 (Tableau 1). Cette proportion, nettement plus importante,

de sujets à risque observée dans la population diabétique comparativement à la population " normale ", confirme que le diabète prédispose à la survenue de rétinopathie, comme du reste plusieurs auteurs ont déjà eu à le démontrer (13, 14, 15, 16, 17). L'analyse de l'évolution de ce risque en fonction de la durée du diabète, a révélé que dans notre série, l'apparition de cette complication était plutôt prévisible durant les 20 premières années au cours du diabète de type 1, alors qu'elle se manifestait généralement durant les 25 premières années dans le type 2 (Figure 1). Par ailleurs, le pourcentage élevé de diabétiques de type 2 à risque, par rapport à celui des diabétiques de type 1 (figure 1), serait vraisemblablement lié à la prédominance du diabète de type 2 au sein des diabétiques en général, mais aussi au retard de diagnostic du diabète de type 2 qui demeure longtemps asymptomatique. Cette deuxième hypothèse est vérifiée par Halimi et coll (18) qui ont montré que le délai moyen entre la découverte biologique et le diagnostic clinique du diabète de type 2 est de 10 ans, si bien que dans ces conditions, les complications ont probablement commencé à se développer. Ceci est d'autant plus vrai, que nous avons trouvé dans notre série, un pic de fréquence de risque de rétinopathie à 70% entre 5 et 9 ans de diabète de type 2 (figure 1), résultats en accord avec ceux rapportés dans d'autres études (2, 19, 20). En revanche, un pic de fréquence de risque à 77,7% (tableau 2) a été noté chez les patients du type 1 entre 10 et 14 ans

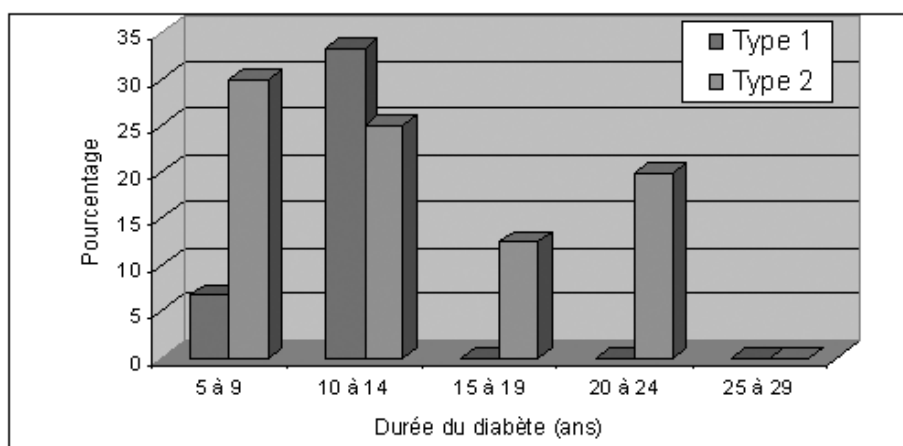


Figure 2
Evolution de la microalbuminurie en fonction de la durée du diabète

(figure 1), ce que plusieurs auteurs (4, 21) ont expliqué par l'épuisement des capacités sécrétoires en insuline du pancréas, lié à l'ancienneté de l'affection, entraînant de ce fait la perturbation de l'équilibre glycémique. En outre, nous avons remarqué que la fréquence était nulle après 20 ans pour le diabète de type 1 et 25 ans pour le type 2 (figure 1), en raison probablement d'une mortalité plus élevée. Cette mortalité semble plus précoce pour les diabétiques de type 1 d'après nos résultats (figure 1).

Concernant la néphropathie diabétique, nous avons considéré la micro-albuminurie comme facteur de risque étant donné qu'il constitue le premier signe d'appel. D'après l'American Diabetes Association (22), il y a présence de micro-albuminurie dès que les taux sont compris entre 30 et 300 mg/24 h. Dans notre travail, nous avons évalué le risque pour une micro-albuminurie entre 80 et 320 mg/L, concentrations correspondant aux valeurs usuelles par la méthode colorimétrique. Dans ces conditions, le risque s'est manifesté chez 14,3% des patients de type 1 et 24% des patients de type 2. Nos résultats, similaires à ceux d'une étude française réalisée dans une population de diabétiques de type 2 avec la même méthode de collecte d'urines que la nôtre (23), se rapprochent de ceux de Lokrou (24). Ce dernier trouve sur un échantillon de 200 diabétiques, une fréquence de 14,8% pour les malades du type 1 et de 45% pour ceux du type 2. Le pourcentage nettement plus élevé, obtenu par Lokrou (18) dans sa population de diabétiques de type 2 (45%), pourrait s'expliquer par la différence des techniques utilisées, la taille des échantillons, et la diversité des populations étudiées. Une discordance a aussi été notée entre nos résultats et ceux d'une étude sénégalaise rapportant une fréquence de 61% (25) pour le diabète de type 2. Ces disparités ne peuvent être rattachées au déséquilibre glycémique, étant donné que nous avons trouvé les mêmes moyennes pour les paramètres glycémiques. Toutefois, ces chiffres nous semblent élevés, comparés à ceux publiés dans la littérature qui varient entre 25% et 26% (26, 27). Par ailleurs, les résultats de nos malades par rapport à ceux des témoins, n'ont présenté aucune différence statistiquement significative (tableau 2). Cela serait éventuellement en relation avec le fait que dans le recrutement des témoins, nous n'avons pas tenu compte des autres pathologies susceptibles d'interférer dans l'excrétion d'albumine, telles que les infections urinaires, les pathologies rénales, la néphropathie héréditaire, la lithiase. La responsabilité des infections urinaires serait d'ailleurs très probable d'autant que nous sommes dans une zone d'endémicité parasitaire et bactérienne. Enfin, nous avons observé dans notre série que la fréquence de la micro-albuminurie était plus significative entre la 10^{ème} et la 14^{ème} année de la maladie chez les diabétiques de type 1 (figure 2), alors que sa répartition en fonction de l'ancienneté du diabète, était irrégulière dans le type 2 (figure 2). Toutefois, nous avons constaté que la fréquence est nettement plus élevée durant les 15 premières années du diagnostic, quel que soit le type de diabète (figure 2).

CONCLUSION

Il apparaît ainsi, que le risque de microangiopathie est élevé chez les diabétiques sénégalais. Aussi, serait-il indiqué, en plus des paramètres étudiés en routine, de surveiller d'une part l'équilibre glycémique, déterminant dans la survenue de ces complications en général, par le dosage de l'HbA_{1c}, d'autre part de rechercher la micro-albuminurie pour prévenir la néphropathie dont les effets sont plutôt redoutables.

BIBLIOGRAPHIE

- Chevenne D., Porquet D. Génétique et critères diagnostiques du diabète sucré. *Ann. Biol. Clin.*, 1999, 57, 427-435.
- Grimaldi A., Cornet P., Masseboëuf N. Guide pratique du diabète Mini éditions, Paris, 1997, 376p.
- Reaznik Yves. Atteintes ophtalmologiques. In: Atlas des complications. Barailles F., Got I., Lalau J-D. eds. Editions Pradel, France, 1994, 29-35
- Balo K.P., Mensah A., Koffi-Gue B. La rétinopathie diabétique: une étude angiofluorographique chez le noir africain. *Méd. Afr. Noire*, 1995, 42, 402-405
- Knut Borch-Johnsen. L'atteinte rénale dans le diabète. In : Diabètes en Europe. Papoz L., Williams R., Fullers J. eds. INSERM, Paris, 1994, 83-90
- Bernard M., Bordas-Fonfrède M., Grimaldi A., Guillemin C., Stahl A., Leutenegger M., Gillery P. Intérêts respectifs des dosages d'hémoglobine glyquée et des fructosamines dans la surveillance du diabète sucré. *Ann. Biol. Clin.*, 1995, 53, 321-327
- Chevenne D., Fonfrède M. Actualités sur les marqueurs biologiques du diabète. *Immunoanal. Biol. Spec.*, 2001, 16, 215-229
- Oates Peter J. Diabetic nephropathy, renal hemodynamic, and aldose reductase inhibitors. *Drug Development Research*, 1994, 32, 104-116
- Grimaldi A. Surveillance biologique du diabète sucré : le point de vue du diabétologue. *Ann. Biol. Clin.* 1999, 57, 458-462
- Grimaldi A., Heurtier A. Epidémiologie des complications cardiovasculaires du diabète. *Diabetes and Metabolism*, 1999, 25, suppl.3, 12-20
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*, 1998, 352, 837-853
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA_{1c}) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes*, 1995, 44, 968-983
- Groop LC., Teir H., Koskimies S., Groop P.-H., Matikainen E., Verkkala E., Scheinin T., Kontiainen S., Teppo A.-M., Tolppanen E.-M., Tallgren L.G. Risk factors and markers associated with proliferative retinopathy in patients with insulin dependent diabetes. *Diabetes*, 1986, 35, 1397-1403
- Henricsson M., Groop L., Heijl A. Progression of retinopathy is related to glycaemic control even in patients with mild diabetes mellitus. *Acta Ophtalmol Scand*, 1996, 74 (6), 528-532
- Henricsson M., Nilsson A., Janzon L., et al.. The effect of glycaemic control and the introduction of insulin therapy on retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Med.*, 1997, 14 (2), 123-131

16. Marthis A. Rétinopathie diabétique: physiopathologie, diagnostic, evolution, pronostic et traitement. *Rev. Prat, Paris*, 1999, 43, 2557-2561
17. Zhang JJ., Sterkers M., Coscas G. Prévalence et évolution de la rétinopathie diabétique: à propos de 100 cas suivis pendant 10 ans. *Bull. Soc. Ophtal. Fr.*, 1993, 93, 239-245
18. Halimi S., Benhamou P.Y. Critères diagnostiques du DNID. Dépistage dans la population générale Médecine thérapeutique, (Grenoble), 1997
19. Klein R., Klein B.E.K., Moss S.E., Davis M.D., DeMets D.L. The Wisconsin Epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch. Ophthalmol.*, 1984, 102, 520-526.
20. Llarger. Epidémiologie des complications du diabète. In: Atlas des complications Barailles F.C., Got I., Lalau J.D. eds. Edition Pradel, France, 1994, 11-14
21. Ndiaye M.R., Cisse A., De Medeiros M., Wane A., Kameni A., Ndoeye-Roth P.A., Sèye-Ndiaye C., Ba E.H.A., Ndiaye P.A., Wade A. Prévalence de la rétinopathie diabétique au CHU de Dakar. *Dakar Médical*, 1994, 44, 158-161
22. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 1997, 20, S 24-S 27.
23. Marra M., Girault A., Vasmant D. Prévalence de la microalbuminurie chez les diabétiques de type 2 français suivis par leur médecin généraliste. *Diabète et métabolisme*, 1995, 21, 34-40
24. Lokrou A., Dem-Niacadie A.M. Evaluation de la microprotéinurie du diabétique africain à l'aide d'une nouvelle. Méthode: Microbumintest. *Rev. Fr. Endocrinol. Clin.*, 1991, 32, 121-129
25. Boullu-Sanchis S., Kessler L., Pinget M. Le diabète de type 2: données épidémiologiques récentes; Feuilles de biologie, 1999, XXXX, 29
26. Damsgaard E.M., Mogensen C. Microalbuminuria in elderly hyperglycaemic patients and controls. *Diabetic Med.*, 1996, 3, 430-435
27. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 1984, 310, 356-360