

## La corrélation entre la variation des paramètres biologiques prothrombotiques et le diabète et ses complications vasculaires

### *The correlation between the change in prothrombotic and biological parameters of diabetes and its vascular complications*

N.N. Diouf (1)\*, O. Boye (1), M. Soumboundou (4), M. Sylla-Niang (1,2),  
A. Diatta (3)

(1) Hôpital Général de Grand-Yoff, Dakar, Sénégal

(2) Université Cheikh Anta Diop de Dakar, Sénégal

(3) Unité de Formation et de Recherche des sciences de La santé de Ziguinchor, Sénégal

(4) Unité de Formation et de Recherche des sciences de La santé de Thiès, Sénégal

#### Résumé

**Introduction.** Etudier les paramètres de routine de la coagulation et évaluer leur relation avec les complications microvasculaires après 5 ans d'évolution du diabète de type 2.

**Patientes et méthodes.** Etude prospective transversale composée de 50 diabétiques de type 2 (DT2) avec présence ou non de complications microvasculaires, âgés de plus de 40 ans dont la maladie est confirmée depuis au moins 5 ans et recrutés à la consultation du service de médecine interne de l'hôpital général de Grand-Yoff et une population témoin comprenant 50 sujets exempts de diabète et d'intolérance au glucose.

**Résultats.** Etude prospective transversale composée de 50 diabétiques de type 2 (DT2) avec présence ou non de complications microvasculaires, âgés de plus de 40 ans dont la maladie est confirmée depuis au moins 5 ans et recrutés à la consultation du service de médecine interne de l'hôpital général de Grand-Yoff et une population témoin comprenant 50 sujets exempts de diabète et d'intolérance au glucose.

**Conclusion.** La thrombose est présente en cas de diabète de type 2 et elle est beaucoup plus fréquente lorsque celui-ci est accompagné de complications microvasculaires.

**Mots-clés :** diabète de type 2, paramètres biologiques d'hypercoagulabilité, complications microvasculaires

#### Abstract

**Introduction.** To study the routine parameters of coagulation and assess their relationship with microvascular complications after 5 years of development of type 2 diabetes.

**Patients and methods.** A prospective cross-sectional study consisted of 50 type 2 diabetics (T2D) with presence or absence of microvascular complications, older than 40 years whose disease was confirmed for at least five years and recruited consultation of Internal Medicine Department of General Hospital of Grand-Yoff and a control population consisted of 50 subjects free of diabetes and glucose intolerance.

**Results.** The study population consists of 50 type 2 diabetics with a sex ratio which is equal to 1.94 and a mean age of  $62.08 \pm 9.74$  years. The frequency of microvascular complications was 53.85%, 30.77% and 15.38% for retinopathy, peripheral arterial disease and nephropathy. Blood glucose, HbA1c, the fibrinogenemia, platelet counts and TCA patient / TCA control ratio were significantly higher in T2D than in controls ( $p < 0.01$ ). Raising the fibrinogenemia in T2D with microvascular complications compared with T2D without microvascular complications was statistically significant ( $p = 0.02$ ,  $p < 0.01$ ). The OR was equal to 2.83 between T2D microvascular complications and microvascular complications T2D and 4.75 between type 2 diabetics and controls.

**Conclusion.** Thrombosis present in type 2 diabetes is much more common when it is accompanied by microvascular complications.

**Key words:** type 2 diabetes, hypercoagulability biologic parameters, microvascular complications

## Introduction

L'athéromatose est la cause principale de morbidité et de mortalité chez les patients atteints de diabète sucré [1]. Plusieurs mécanismes contribuent à l'état prothrombotique diabétique qui affecte principalement la circulation coronaire et cérébrale et les artères périphériques des membres inférieurs, faisant du diabète est un très lourd facteur de risque cardiovasculaire [2]. L'incidence élevée des événements thrombotiques cardiovasculaires au cours du diabète de type 2 s'explique par le développement des lésions vasculaires spontanées et leur récurrence en cas de geste endovasculaire, par leur hyperthrombogénicité qui associe une hyperactivité plaquettaire, une hypercoagulabilité et une hypofibrinolyse [3]. Notre objectif est d'étudier les paramètres de routine de la coagulation et d'évaluer leur relation avec les complications microvasculaires après 5 ans d'évolution du diabète de type 2 (DT2).

## Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude prospective transversale composée de 50 cas de DT2, âgés de plus de 40 ans dont la maladie est confirmée depuis au moins 5 ans et recrutés à la consultation du service de médecine interne de l'hôpital général de Grand-Yoff (Sénégal) et une population de 50 sujets témoins. Les critères d'inclusion pour les patients diabétiques ont été essentiellement d'ordre biologique (glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L et/ou une glycémie au hasard supérieure ou égale à 2 g/L) et clinique (DT2 confirmé, absence d'insulinothérapie substitutive, présence ou non de complications microvasculaires). Les sujets témoins ainsi recrutés étaient exempts de diabète et d'intolérance au glucose, selon les critères de l'OMS (glycémie à jeun  $\leq 1,10$  g/L) [4].

Ont été exclus de l'étude les diabétiques de type 1, les femmes diabétiques enceintes et les diabétiques présentant d'autres pathologies pouvant entraîner des troubles de la coagulation ou les sujets sous traitement pouvant modifier la coagulation sanguine.

L'âge, le sexe, la présence ou non de complications microvasculaires et la durée du diabète ont été déterminés. Un prélèvement sanguin a été effectué par ponction veineuse au pli du coude et le sang a été recueilli sur un tube contenant l'EDTA (Ethylène Diamine Tétra-Acétate) pour le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et la numération plaquettaire, sur un

tube hépariné pour le dosage de la glycémie à jeun et sur un tube citraté pour l'étude des paramètres de routine de la coagulation. L'HbA1c a été dosée par chromatographie échangeuse d'ions (Biosystems, Barcelone, Espagne) et la glycémie à jeun par une méthode colorimétrique (Biosystems, Barcelone, Espagne). La fibrinogénémie, le taux de prothrombine (TP) et le temps de céphaline activé (TCA) ont été déterminés par mesure du temps de coagulation (Diagnostica Stago, Asnières sur Seine, France). Les complications microvasculaires définies par la présence au moins d'une néphropathie, d'une rétinopathie et/ou d'une artériopathie des membres inférieurs indépendamment de leur stade d'évolution ont été notées.

Les données ont été saisies et analysées avec le logiciel Microsoft Office Excel 2010. La moyenne et l'écart-type ont été calculés et le T-test de Student a été utilisé pour comparer les résultats observés. La différence entre deux moyennes a été considérée significative lorsque la p-value était inférieure à 0,05 et non significative dans les autres cas. L'OR a aussi été calculé pour évaluer le risque de survenue d'hyperfibrinogénémie, un OR supérieur à 1 indiquant une relation positive.

## Résultats

La population d'étude est constituée de 50 DT2, caractérisée par une prédominance féminine avec un sexe ratio qui est égal à 1,94 et un âge moyen de  $62,08 \pm 9,74$  ans. L'âge moyen des 50 sujets témoins sains est de  $57,38 \pm 3,06$  ans. La fréquence des complications microvasculaires résumée dans la figure 1 indique que 53,85% des DT2 présentaient une rétinopathie, 30,77% une artériopathie des membres inférieurs et 15,38% une néphropathie.

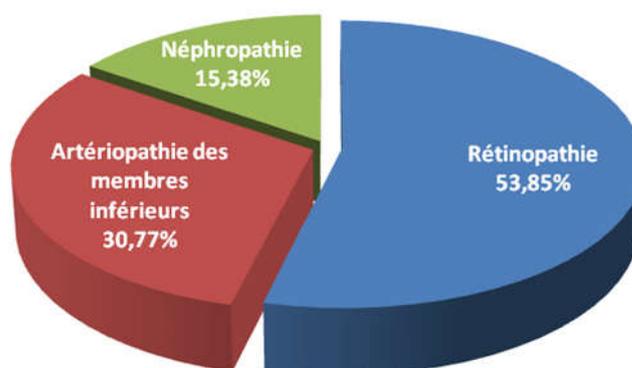


Figure 1. Fréquence des complications microvasculaires chez les patients DT2 (n=50).

Tableau I. Paramètres clinico-biologiques des sujets DT2 (n=50) et des témoins (n=50).

	Diabète type 2	Témoins	<i>p-value</i>
Glycémie (mmol/L)	11,11±3,89	4,55±0,61	0,0001
HbA1c (%)	7,89±2,55	6±1,60	0,0002
Durée du diabète (ans)	9,64± 1,87	-	-
Taux de Prothrombine (%)	97,2±6,10	96,73±6,02	0,69
TCA malade/ TCA contrôle	1±0,08	0,87±0,07	0,0001
Fibrinogénémie (mg/dL)	446±1,07	365±0,73	0,0001
Taux de plaquettes sanguines (G/L)	327±80,5	277±66	0,0002

La glycémie, l'HbA1c, la fibrinogénémie, le taux de plaquettes et le ratio TCA malade/ TCA témoin étaient significativement plus élevées chez les DT2 que chez les témoins ( $p<0,01$ )(tableau I). L'élévation de la fibrinogénémie et du taux de plaquettes chez les DT2 avec complications microvasculaires comparés à ceux des DT2 sans complications microvasculaires était respec-

tivement statistiquement significative ( $p=0,02$  et  $p<0,01$ )(tableau II).

La variation de la fibrinogénémie chez les diabétiques et chez les témoins (tableaux III) avait permis d'obtenir un OR=2,83 entre DT2 avec complications microvasculaires et DT2 sans complications microvasculaires et un OR=4,75 entre DT2 et témoins.

Tableau II. Paramètres clinico-biologiques des sujets DT2 avec ou sans complications microvasculaires (n=50).

	Diabète type 2 avec complications	Diabète type 2 sans complications	<i>p-value</i>
Glycémie (mmol/l)	12,17±4,28	10,11±3,55	0,07
HbA1c (%)	8,29±2,28	7,49±2,83	0,31
Durée du diabète (ans)	11,12±3,02	8,94±2,34	0,18
TP (%)	98,8±2,71	95,6±9,5	0,14
TCA malade/ TCA contrôle	0,97±0,05	1,01±0,1	0,06
Fibrinogénémie (mg/dl)	477±10,6	416±10,9	0,02
Taux de plaquettes sanguines (103/mm <sup>3</sup> )	355±89	299±72	<0,001

Tableau III. Variation de la fibrinogénémie entre les patients DT2 (n=50) et témoins (n=50) et les DT2 avec (n=13) et sans complications (n=37).

	Avec hyperfibrinogénémie N (%)	Sans hyperfibrinogénémie N (%)	OR
<b>Comparaison DT2 et témoins</b>			
Diabète type 2	30 (60)	20 (40)	4,75
Témoins	12 (24)	38 (76)	
<b>Comparaison des DT2</b>			
Diabète type 2 avec complications	10 (20)	3 (6)	2,83
Diabète type 2 sans complications	20 (40)	17 (34)	

## Discussion

L'équilibre thrombo-hémorragique est maintenu par des interactions complexes entre la coagulation, le système fibrinolytique, les plaquettes et la paroi des vaisseaux sanguins [5]. Cet équilibre peut être rompu par plusieurs facteurs tels que l'âge avancé ou certaines maladies notamment le DT2. Pinjala *et al* affirment qu'un des facteurs de risque les plus importants pour la thrombose est l'âge et son incidence est mille fois plus élevée chez les personnes très âgées que chez les sujets plus jeunes [5]. Dans notre étude les diabétiques sont plus âgés que les sujets témoins. Mais le fait que l'âge soit un facteur de risque de thrombose n'est pas très bien élucidé. Il pourrait plutôt être dû à une diminution de la mobilité, une diminution du tonus musculaire, le vieillissement des veines et surtout l'acquisition de maladies majorant le risque comme le cas du DT2. Cette thrombose chez les DT2 est liée à une athérosclérose précoce, une augmentation de la réactivité plaquettaire, une activation des facteurs de la coagulation et à une hypofibrinolyse [3,6,7]. L'hyperréactivité plaquettaire joue un rôle central parmi les facteurs qui contribuent à l'état prothrombotique qui caractérise les patients atteints de DT2. Les plaquettes des DT2 sont caractérisées par une dérégulation de plusieurs voies de signalisation conduisant à leur adhésion à l'endothélium vasculaire, leur activation et leur agrégation [1,8]. Les anomalies endothéliales qui se produisent chez les patients diabétiques, jouent un rôle essentiel dans le renforcement de l'activation des plaquettes et des facteurs de la coagulation [9]. Ces modifications résultent de l'interaction entre l'hyperglycémie, la résistance à l'insuline, l'inflammation et le stress oxydatif entraînant un accroissement de la production endogène d'oxygène réactive et une capacité antioxydante réduite [10]. D'après Lemkes *et al* [11], l'hyperglycémie joue un rôle important dans le développement des anomalies hémostatiques et cette affirmation est confirmée par nos résultats car les tableaux 1 et 2 montrent que l'augmentation de la glycémie est associée à une élévation des paramètres d'hypercoagulabilité. Lodigiani *et al* rapportent que le diabète est connu comme facteur de risque d'événements thrombotiques, en particulier si l'hémoglobine glyquée est supérieure à 7% [12]. Ceci justifie les anomalies hémostatiques observées chez nos patients diabétiques puisque la valeur moyenne de leur HbA1c est égale à  $7,89 \pm 2,55\%$ . Madan *et al*, après avoir étudié les paramètres hémostatiques chez les DT2 et évalué leur relation avec les

complications microvasculaires, constatent que les concentrations plasmatiques du fibrinogène étaient plus élevées chez les DT2 que chez les témoins avec une différence statistiquement significative [13]. Ces données confirment nos résultats. Plusieurs autres auteurs ont également retrouvé des taux plasmatiques de fibrinogène élevés chez les DT2 [9,14-16]. Madan *et al*, ont par ailleurs montré que les taux plasmatiques de Plasminogen Activator Inhibitor 1 (PAI-1) et de l'activité du facteur Willebrand (vWF) étaient significativement plus élevés chez les DT2 présentant des complications microvasculaires que chez les DT2 sans complications microvasculaires. D'où la nécessité d'étudier ces 2 facteurs chez les diabétiques puisque le PAI-1 inhibe la fibrinolyse et le vWF intervient dans l'agrégation plaquettaire et en plus nos résultats ne montrent aucune différence significative entre les anomalies hémostatiques des DT2 avec ou sans complications microvasculaires. Il serait également important d'étudier la dyslipidémie notamment la triglycéridémie car selon Cucuianu *et al* [17] les taux du fibrinogène plasmatique et du facteur de Willebrand sont plus élevés chez les patients atteints de DT2 avec obésité abdominale que chez les diabétiques sans obésité abdominale. Lefebvre *et al* [18] ont prouvé que le risque de thrombose est présent en cas de DT2 même bien équilibré. Le calcul de l'OR dans notre étude, a révélé que le risque de survenue d'une hyperfibrinogénémie donc de thrombose est plus fréquent chez les DT2 avec complications microvasculaires que chez les DT2 sans complications microvasculaires (OR=2,83). Ce risque est également beaucoup plus élevé chez les DT2 que chez les témoins avec un OR=4,75.

## Conclusion

Il apparaît ainsi, que les paramètres prothrombotiques sont élevés au cours du DT2. Cette élévation est plus marquée lorsque le diabète s'accompagne de complications microvasculaires. Aussi, serait-il indiqué, en plus de l'étude de l'équilibre glycémique, de surveiller les paramètres de routine de la coagulation qui renseignent sur l'état thrombotique des DT2 dont les effets sont plutôt redoutables. Ces résultats préliminaires pourront être complétés par comparaison des paramètres pro-thrombotiques des patients DT2 avec complications microvasculaires suivant le stade d'évolution avec ceux sans complications microvasculaires.

## Références

1. Vazzana N, Ranalli P, Cucurullo C, *et al.* Diabetes mellitus and thrombosis. *Thromb Res* 2012; 129: 371-7.
2. Grant PJ. Diabetes mellitus as a prothrombotic condition. *J Intern Med* 2007; 262: 157-2.
3. Drouet L, Dillinger JG, Bal dit Sollier C, *et al.* Antiagrégants plaquettaires et diabète. *Sang Thromb Vais* 2012; 24 : 109-8.
4. Chevenne D, Porquet D. Génétique et critères diagnostiques du diabète sucré. *Ann Biol Clin* 1999; 57 : 427-5.
5. Pinjala RK, Reddy LRC, Nihar RP, *et al.* Thrombophilia – How Far and How Much to Investigate? *Indian J Surg* 2012; 74: 157-2.
6. Roberts JD, Oudit GY, Fitchett DH. Acute coronary thrombosis in a patient with diabetes and severe hyperglycemia. *Can J Cardiol* 2009; 25: e217-9.
7. Alzahrani SH, Ajjan RA. Coagulation and fibrinolysis in diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2013; 7: 260-3.
8. Ferreiro JL, Gómez-Hospital JA, Angiolillo DJ. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res* 2013; 7: 251-9.
9. Zhao Y, Zhang J, Zhang J, *et al.* Diabetes Mellitus Is Associated with Shortened Activated Partial Thromboplastin Time and Increased Fibrinogen Values. *PLoS ONE* 2011; 6: e16470.
10. El Haouari M, Rosado JA. Platelet signalling abnormalities in patients with type 2 diabetes mellitus: A review. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 41: 119-23.
11. Lemkes BA, Hermanides J, DeVries JH, *et al.* Hyperglycemia: a prothrombotic factor? *J Thromb Haemost* 2010; 8: 1663-9.
12. Lodigiani C, Ferrazzi P, Di Micco P, *et al.* Is there a relationship between factor V Leiden and type 2 diabetes? *J Translat Med* 2009; 7: 52.
13. Madan R, Gupta B, Saluja S, *et al.* Coagulation Profile in Diabetes and its Association with Diabetic Microvascular Complications. *J Assoc Phys India* 2010; 58: 481-4.
14. El-Hagracy RS, Kamal GM, Sabry IM, *et al.* Tissue Factor, Tissue Factor Pathway Inhibitor and Factor VII Activity in Cardiovascular Complicated Type 2 Diabetes Mellitus. *Oman Med J* 2010; 25: 173-8.
15. Oggianu L, Lancellotti S, Pitocco D, *et al.* The Oxidative Modification of Von Willebrand Factor Is Associated with Thrombotic Angiopathies in Diabetes Mellitus. *PLoS ONE* 2013; 8: e55396.
16. Jax TW, Peters AJ, Plehn G, *et al.* Hemostatic risk factors in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes-a two year follow-up of 243 patients. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 1-10.
17. Cucuianu M, Coca M. Thrombotic Tendency in Diabetes Mellitus. Revisiting and revising a study initiated 30 years ago. *Rom J Intern Med* 2012; 50: 107-5.
18. Lefebvre P, Ledent T, Ducobu J. Récents progrès dans "l'hypothèse fibrinogène". *Rev Med Brux* 2003; 2: 82-7.