

ETUDE DE L'ACTIVITE FIBRINOLYTIQUE CHEZ LE DIABETIQUE DE TYPE 2 NOIR AFRICAIN A ABIDJAN, COTE D'IVOIRE

KOUASSI D.,¹ GBETE A.J.¹, ADOUENI V.², MONNET D.³, LOKROU A.L.⁴

- 1- Laboratoire d'Hématologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- 2- Centre Antidiabétique d'Abidjan (CADA)
- 3- Laboratoire de Biochimie, UFR Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- 4- Service d'Endocrinologie et des Maladies Métaboliques,
CHU de Yopougon-Abidjan.

Correspondance : Dr KOUASSI Dinard

Laboratoire d'Hématologie, UFR Sciences Pharmaceutiques et
Biologiques,
BP V 34 Abidjan (Côte d'Ivoire).

RESUME

Plusieurs anomalies ont été impliquées dans la genèse des complications vasculaires de la maladie diabétique, notamment les perturbations lipidiques et de l'hémostase en particulier une hypofibrinolyse. Ces types d'étude se rapportant à des marqueurs de risque vasculaire ne semblent pas avoir donné lieu à des travaux similaires en Afrique subsaharienne, et notre objectif est donc de les préciser chez des malades noirs africains. De mai à septembre 1998, 157 diabétiques de type 2 ont été recrutés à l'Institut National de la Santé Publique d'Abidjan, comparativement à un groupe contrôle de 80 sujets apparemment sains. L'activité fibrinolytique a été évaluée par le temps de lyse des euglobulines, le dosage du fibrinogène, des D-dimères, de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène (PAI-1) et de l'activateur tissulaire du plasminogène (t-PA), en marge des paramètres biochimiques. Les résultats obtenus montrent que l'activité fibrinolytique globale est normale chez la plupart des diabétiques.

Comparée à l'activité fibrinolytique de l'ivoirien non diabétique, cette fibrinolyse s'avère moins rapide chez le diabétique de type 2. L'hyperglycémie, l'obésité et dans une moindre mesure l'hypertension et l'hypercholestérolémie influencent cette activité fibrinolytique. Nous avons également noté une augmentation significative des D-dimères chez les malades (370,27 ng/ml versus 283,65 ng/ml). Le taux de PAI-1 activité (6,49 UI/ml) chez les malades ivoiriens est plus bas par rapport à celui des malades caucasiens (21,8 UI/ml). Aucun lien n'a été objectivé entre l'angiopathie et l'activité fibrinolytique.

Le risque thrombotique est ainsi une réalité chez le malade noir africain et il s'avère important de prendre en compte les facteurs de risque vasculaire dans la surveillance du diabète.

Mots-clés : Fibrinolyse, Diabète type 2, Côte d'Ivoire

SUMMARY

Several abnormalities have been involved in the genesis of vascular complications of diabetes mellitus, namely lipidic and hemostasis perturbations, particularly an hypofibrinolysis. This type of study relative to vascular risk markers do not seem to have been carried out anyway in subsaharian Africa; our aim therefore is to make some specifications for black African patients. From may to September 1998, 157 type 2 diabetes patients and 80 normal healthy controls were recruited in National Institute of Public Health of Abidjan. The fibrinolytic activity was evaluated by measuring euglobulin lysis time, fibrinogen, D-dimers, plasminogen activator inhibitor (PAI-1), and tissular plasminogen activator (t-PA). The following results were obtained, global fibrinolytic activity as a whole is normal in most diabetics. Compared with fibrinolytic activity of the healthy subjects, this fibrinolysis turned out to be less rapid in type 2 diabetic. Hyperglycaemia, obesity and in a lower degree hypertension and hypercholesterolemia affects this fibrinolytic activity. We noticed a significant increase of D-dimers with patients (370.27 ng/ml versus 283.65 ng/ml), a rate of PAI-1 activity (6.49 UI/ml) in Ivorian patients is lower compared to Caucasian diabetes patients (21.8 UI/ml). No relation was found between angiopathy and fibrinolytic activity. Thus, thrombotic risk is a reality for black African diabetes patients and it is important to take into account the vascular risk factor in the supervision of disease.

Key Words : Fibrinolysis, Type 2 diabetes, Côte d'Ivoire.

INTRODUCTION

En Côte d'Ivoire, depuis 1970 une structure de prise en charge et d'éducation des diabétiques a été créée. La prévalence de la maladie diabétique est estimée à 5,7 %¹⁵ et le diabète de type 2 correspond à 89 %

de l'ensemble des formes cliniques. Le pronostic de la maladie chez l'Africain, longtemps réglé par l'évolution fatale des complications aiguës (infectieuses et métaboliques) est aujourd'hui sous la dépendance des complications chroniques dégénératives (coronaropathies, artériopathies des membres inférieurs, etc.). Il s'avère donc nécessaire de prendre en compte les facteurs de risque vasculaire dans la surveillance du diabète. Parmi les mécanismes physiopathologiques favorisant la survenue des complications vasculaires chez les diabétiques, sont décrites des anomalies de la fibrinolyse dans plusieurs études épidémiologiques^{1,2,9,13}.

Ces types d'études se rapportant à des marqueurs de risque vasculaire ne semblent pas avoir donné lieu à des travaux similaires en Afrique et notre objectif est donc de les préciser chez des malades noirs africains.

I. POPULATION ET METHODES

1. PATIENTS

Notre étude de type transversal s'est déroulée au Centre Antidiabétique d'Abidjan (CADA) de l'Institut National de la Santé Publique (INSP) où nous avons recruté de mai à septembre 1998, par tirage aléatoire 157 diabétiques de type 2 âgés de 32 à 69 ans (moyenne 52 ans) dont 99 hommes et 58 femmes parmi les patients suivis régulièrement en ambulatoire pendant la période d'étude. Les patients inclus étaient sous antidiabétiques oraux associés à un régime alimentaire. Comparativement, un groupe contrôle de 80 sujets apparemment sains de la même tranche d'âge avec des examens biologiques normaux a été constitué.

2-METHODOLOGIE

Les données anamnestiques et cliniques étaient recueillies à partir du dossier médical et à l'interrogatoire du malade sur une fiche standardisée qui précisait, l'identité du malade, la date de diagnostic de la maladie, les complications. Des paramètres tensionnels et anthropométriques ont été mesurés permettant le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC) et du rapport tour de taille sur tour de hanche (RTH). Un prélèvement sanguin veineux a été effectué le matin chez les malades à jeun sur un tube sec et un tube citraté à 3,8 %.

Une partie analytique a été réalisée au laboratoire de Biologie de l'INSP, d'une part des paramètres biochimiques (glycémie, urée, créatinine, triglycérides, cholestérol total, HDL cholestérol) sur l'automate ClineLine 150 avec des réactifs des laboratoires bioMérieux, France et d'autre part des paramètres de la fibrinolyse (le test de Von Kaulla par précipitation des euglobulines, le fibrinogène sur un coagulomètre type ACL 100 à l'aide du réactif PT Fibrin^R, Instrumentation Laboratory). Les tests spécifiques de la fibrinolyse (D-dimères, activité PAI-1, antigène PAI-1, antigène t-PA) ont été déterminés à Marseille au laboratoire d'Hématologie du CHU Timone (Pr. Irène Juhan-Vague) à l'aide d'un kit commercial BIOPOOL CHROMOLIZE PAI-1R (Biopool

International) selon une technique d'immuno-activité pour l'activité du PAI-1 et les dosages antigéniques du PAI-1, du t-PA, des D-dimères par une technique de type ELISA grâce à des kits ASSERACHROM^R (Stago, France). Pour l'analyse statistique de nos données, la comparaison des moyennes a été réalisée grâce au test de Student au seuil de 0,05.

II. RESULTATS ET DISCUSSION

Les principaux résultats de la fibrinolyse sont présentés dans le tableau I ainsi que l'influence des paramètres épidémiobiochimiques. Le tableau II rassemble les données cliniques et les données biologiques perturbées se rapportant aux diabétiques de type 2 de notre série.

Tableau I : Données moyennes et écart - type de la fibrinolyse des malades diabétiques de type 2.

Paramètre de la fibrinolyse	Témoins (n = 8)	Malades (n = 137)	Hyperglycémie (n = 101)	Obèses (n = 100)	HTA (n = 42)	Hypercholestérolémie	Complication vasculaires (n = 50)
Von Kaulla (min)	88 ± 38	132 ± 59*	141 ± 58	145 ± 57*	115 ± 40	138 ± 53	126 ± 59
Fibrinogène (g/l)	2,68 ± 0,62	2,70 ± 0,91	2,82 ± 0,97*	2,60 ± 0,85	2,86 ± 0,84	3,40 ± 0,77	2,70 ± 0,79
D-dimères (ng/ml)	283,65 ± 303,90	370,25 ± 196,62*	360,82 ± 203,08	376,30 ± 270,04	310,71 ± 190,67	440,64 ± 250,73	355,62 ± 206,40
PAI-1 activité (U/l/ml)	2,92 ± 5,85	6,49 ± 13,16*	6,27 ± 7,31	8,05 ± 15,78*	9,39 ± 22,99	7,82 ± 8,01	9,35 ± 21,01
PAI-1 antigène (ng/ml)	15,74 ± 16,77	26,99 ± 31,22*	28,38 ± 32,08	29,87 ± 33,85	31,51 ± 43,51*	25,27 ± 17,23	30,20 ± 32,89
t-PA antigène (ng/ml)	5,78 ± 3,70	7,97 ± 4,33*	8,19 ± 4,29	8,19 ± 4,24	8,88 ± 4,06	9,27 ± 2,76	8,36 ± 4,08

Différence statistiquement significative $p < 0,05$

Tableau I. Données cliniques et biologiques perturbées chez les diabétiques de type 2		
Indice de Masse Corporelle (kg/m ²)		
Maigreux (<18,5)	4	2,54
Obésité (>30)	38	24,2
Tension artérielle (mmHg)		
Normotendue	115	73,25
Hypertendue	42	26,75
Complications		
Aucune	97	61,78
Infectieuses	3	1,91
Métaboliques	7	4,46
Vasculaires	50	31,84
Biochimiques		
Glycémie non équilibrée (> 1,2g/l)	101	64,33
Hypercholestérolémie (> 2,5g/l)	11	7,01
Hypo HDL-cholestérol (<0,4g/l)	84	53,50
Hypertriglycéridémie (> 1,2g/l)	42	26,75
Hyperurémie (> 0,32g/l)	36	32,93
Hypercréatinémie (> 12mg/l)	62	39,50
Fibrinolyse		
Temps de lyse des Euglobulines (> 4heures)	2	1,27
Hyperfibrinémie (> 4g/l)	16	10,19
D-dimères augmentés (> 500ng/ml)	56	35,67
Activité PAI-1 augmentée (> 18UI/ml)	10	6,37
Antigène PAI-1 augmenté (> 43ng/ml)	29	18,47
Antigène du t-PA augmenté (> 12ng/ml)	24	15,29

II.1-DISCUSSION

L'analyse du tableau I permet de noter l'existence d'une différence significative pour les valeurs moyennes entre témoins et malades en ce qui concerne le test de Von Kaulla, les D-dimères, le PAI-1 activité, le PAI-1 antigène et le t-PA antigène. Dans notre série, 98,73% (soit 155 sur 157) des malades diabétiques de type 2 ont un

temps de lyse normal (132 ± 59 min) contrairement à une hypofibrinolyse rapportée dans plusieurs travaux chez le diabétique de type 2 caucasien^{6,9}. Cependant, ce temps de lyse s'avère plus long que celui de l'ivoirien (88 ± 38 min) adulte présumé sain. Le faible pourcentage de malades (1,27%) avec un temps de lyse allongé permet d'expliquer tout au moins en partie, la moindre importance de la macroangiopathie chez nos diabétiques africains. La fibrinémie moyenne des diabétiques ($2,7 \pm 0,9$ g/l) est comparable à celle des sujets témoins ($2,88 \pm 0,62$ g/l), aux résultats de BERTRAND et coll.³ et dans seulement 10,19% des cas (soit 16 sur 157) une hyperfibrinémie a été notée. Cette observation est en désaccord avec les résultats de plusieurs travaux qui ont montré une augmentation du taux plasmatique du fibrinogène au cours du diabète, expliquant en partie l'hyperviscosité sanguine fréquemment décrite chez le diabétique, également l'augmentation de sa glycosylation modifiant ses rapports avec les plaquettes et qui génère de la sorte une fibrine moins sensible à la lyse⁸. Le dépôt de fibrine qui se forme en permanence à la surface vasculaire aurait ainsi une durée de vie prolongée¹⁴. Les taux moyens des D-dimères, témoins indirects d'une activation de la coagulation sont plus élevés chez les diabétiques que chez les sujets témoins ($370,27$ ng/ml versus $283,65$ ng/ml), de plus 35,67% (soit 56 sur 157) des malades ont des D-dimères supérieurs au seuil de 500 ng/ml.

La moyenne de l'activité du PAI-1 est de 6,49 UI/ml et seulement 6,37% (soit 10 sur 157) des diabétiques de type 2 ont des valeurs élevées. Plusieurs auteurs ont décrit chez le diabétique de type 2, une hypofibrinolyse

essentiellement médiée par l'augmentation de l'activité du PAI-1 et exacerbée en présence d'une coronaropathie et d'un antécédent d'infarctus du myocarde^{2,6,7,9}. La moyenne de l'antigène du PAI est de 26,99 ng/ml chez nos malades et parmi ceux-ci 18,47% (soit 29 sur 157) ont une valeur augmentée. L'antigène du tPA est élevé dans 15,29% des cas (soit 24 sur 157), sa moyenne égale à 7,97 ng/ml et chez le diabétique de type 2 caucasien, une production normale voire augmentée de cette tPA a été mise en évidence¹³.

II.2-INFLUENCE DES PARAMETRES EPIDEMIOBIOCHIMIQUES SUR LA FIBRINOLYSE

1- L'hyperglycémie

Un déséquilibre glycémique a été noté chez 64,33% (soit 101 sur 157) des malades, de plus nous avons observé un allongement significatif du temps de lyse des euglobulines et une augmentation significative du fibrinogène chez ceux-ci comparativement aux malades à glycémie équilibrée. Une glycation du fibrinogène, du plasminogène et du t-PA chez les diabétiques mal contrôlés par formation de protéines modifiées favorisant un état d'hypofibrinolyse, a été incriminée⁵. Cependant, le rôle exact de l'hyperglycémie dans la pathogénie des anomalies fibrinolytiques du diabète reste encore mal élucidé¹³.

2- L'obésité

Nous avons relevé 39,49% (soit 62 sur 157) de surpoids et 24,20% (soit 38 sur 157) d'obésité franche dont 70% de type androïde à prédominance féminine. Dans ce type d'obésité, la graisse est viscérale, localisée dans la moitié supérieure du corps et plusieurs auteurs lui ont reconnu un rôle

prédictif d'insulinorésistance et d'accidents cardio-vasculaires¹². L'obésité induit un allongement significatif du temps de lyse des euglobulines, une diminution significative du fibrinogène, une augmentation significative de l'activité du PAI. En effet, une équipe suédoise a montré à l'aide de tests globaux, une diminution de l'activité fibrinolytique chez des diabétiques de type 2 obèses et que cette hypofibrinolyse est plus marquée en présence de macroangiopathie¹. Les mécanismes de cette hypofibrinolyse sont en rapport avec une augmentation des taux plasmatiques de PAI-1 (inhibiteur des activateurs du plasminogène de type 1) et de t-PA (activateur tissulaire du plasminogène) et expliqueraient en partie le développement des complications vasculaires dans le diabète de type 2.

3- La pression artérielle

26,75% (soit 42 sur 157) des malades étaient des hypertendus connus et nous avons noté une augmentation significative du taux de PAI antigène en présence d'hypertension artérielle. Dans la littérature, l'on a rapporté une augmentation inconstante du PAI en cas d'hypertension artérielle¹³. Nous retrouvons dans notre travail une augmentation mais pas toujours statistiquement significative des taux de PAI-1 (activité et antigène) et de t-PA en présence des facteurs d'insulinorésistance (obésité, HDL-cholestérol abaissé, triglycérides élevés et hypertension artérielle).

4- Les paramètres lipidiques

Nous avons noté 7% de cas d'hypercholestérolémie (soit 11 sur 157). Le HDL-cholestérol est diminué chez 53,5% (soit 84 sur 157) des malades et cette

diminution fait partie des anomalies de l'insulinorésistance, facteur de risque d'athéromatose. Les triglycérides sont augmentés chez 26,75% (soit 42 sur 157) des malades et cette élévation des triglycérides dans les états d'insulinorésistance, notamment dans le diabète de type 2, a été bien décrite⁷. Le risque d'atteinte vasculaire par perturbation lipidique est donc une réalité chez nos malades diabétiques de type 2. Dans notre étude, nous n'avons constaté aucun lien entre les triglycérides et l'activité fibrinolytique, et actuellement l'accent est mis sur le rôle de la lipoprotéine (a) [Lp (a)] comme facteur d'altération de la fibrinolyse après la découverte de ses propriétés athérogènes propres⁴.

5- Les complications

Au total, 41,40% des malades (soit 65 sur 157) avaient des complications métaboliques (4,46%), infectieuses (1,91%) et vasculaires (35,03%) dont 33,12% de microangiopathie et 1,91% de macroangiopathie. Cette proportion de macroangiopathie est reconnue faible dans l'ensemble des travaux en Afrique comparativement aux données européennes. La microangiopathie est principalement à type de rétinopathie dans 80% des cas. Nous n'avons observé aucun lien entre l'angiopathie et l'activité fibrinolytique. Pourtant plusieurs désordres ont été décrits à savoir, dans la rétinopathie et la néphropathie une diminution du t-PA due à un défaut de production consécutive à l'atteinte de la cellule endothéliale ; un allongement du temps de lyse des euglobulines¹¹ ; dans la macroangiopathie, une diminution du t-PA activité (que nous n'avons pas dosé) due à l'inactivation du t-PA par le PAI-1 avec une augmentation des complexes inactifs t-PA-PAI-1¹³ ; une élévation

du taux de PAI-1. Toutes les perturbations du système fibrinolytique en rapport avec l'élévation du taux de PAI-1 pourraient intervenir dans la genèse ou l'aggravation de la macro-angiopathie.

CONCLUSION

De notre étude, quelques remarques essentielles se dégagent. L'activité fibrinolytique des diabétiques de type 2 de notre série est diminuée par augmentation significative des paramètres de la fibrinolyse par rapport à ceux du sujet ivoirien présumé sain ; plus de 80% des malades présentent au moins un facteur d'insulinorésistance mais sans différence statistique pour l'obésité, le HDL-Cholestérol, les triglycérides et l'hypertension artérielle. Le risque thrombotique est ainsi une réalité chez le diabétique noir africain et il s'avère important de prendre en compte les facteurs de risque vasculaire dans la surveillance de la maladie diabétique. En perspective, la place de la fibrinolyse dans le risque vasculaire diabétique devra être évaluée chez des malades atteints de complications macroangiopathiques.

BIBLIOGRAPHIE

- 1-ALMER LO, NILSSON IM, On fibrinolysis in diabetes mellitus. *Acta Med Scand* ; 1975 ; 198 : 101-106.
- 2-AUWERS J, BOUILLON R, COLLEN D, GEBOERS J. Tissue-type plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor in diabetes mellitus. *Arteriosclerosis* 1988 ; 8 : 68-72.
- 3-BERTRAND ED., CLOITRE B., TICOLAT R., DARRAQ R., LECOMPTE T., RAIN J.F. Etude comparée de l'agrégabilité plaquettaire et de la fibrinolyse chez 50 ivoiriens et 50 européens vivant à Abidjan. *Cardiologie Tropicale*, 1986, 12, 47 : 95-106.

- 4-BEWU ADM, DURRINGTON PN. Lipoprotein (a), fibrin binding and possible involvement in thrombogenesis and atherogenesis. *Atherosclerosis* 1990 ; 85 : 1-14
- 5-BROWNLEE M, VLASSARA H, CERAMI A. Non enzymatic glycosylation reduces the susceptibility of fibrin to degradation by plasmin. *Diabetes* 1983 ; 32 : 680-688
- 6-FULLER JH, KEEN H, JARRET RJ. Haemostatic variables associated with diabetes and its complications. *Br Med J* 1979 ; 2 : 964-966.
- 7-GUERCI B., MEYER L., ZIEGLER O., DROUIN P. Anomalies des lipoprotéines au cours du diabète non insulino-dépendant : données physiologiques actuelles. *Med. Thérap.* 1997, 3, Hors série : 63-70.
- 8-JONE.R.L ,JOVANOWIC L. ,FORMAN S., PETERSON C.M. Time course of reversibility of accelerated fibrinogen disappearance in diabetes mellitus. Association with intravascular volume shifts. *Blood* 1984, 63 : 22-30.
- 9-JUHAN-VAGUE I, ROUL C, ALESSI MC, ARDISSONE JP., HEIM M., VAGUE P. Increased plasminogen activator inhibitor activity in non insulin dependent diabetic patients. Relationship with plasma insulin. *Thromb Haemostas* 1989 ; 61 : 370-373
- 10-JUHAN-VAGUE I, ALESSI MC. Fibrinolyse et diabète sucré. *STV* 1993, 5, 7 : 447-453.
- 11-LOKROU A. Anomalies de l'hémostase chez les diabétiques. *Sem Hôp Paris*, 1986, 62, 4 : 181-188.
- 12-LOKROU A. GNANGBOMON B. Le diabète non insulino-dépendant en Côte d'Ivoire : étude de 3950 cas. *Rev. Franç. Endocrinol. clin.*, 1991, 32, 6 : 581-588.
- 13-LORMEAU B., DEBUSSCHE X. DIEVAL J., TRIBOUT B., LALAU J.D. Fibrinolyse et diabète sucré : un rôle dans les complications dégénératives ? *Ann. Med. Interne*, 1993, 144, 2 : 108-116.
- 14-MIRSHALI MC., SORIA J., SORIA .C., BERTRAND O., MIRSHALI M., BADEVANT A. Glycosylation of human fibrinogen and fibrin in vitro. Its consequences on the properties of fibrin (ogen). *Thromb. Res.* 1984, 48 : 279-289
- 15-ZMIROU D.Y. Epidémiologie du diabète sucré en Côte d'Ivoire. Thèse méd. Grenoble, 1979.