



**HAL**  
open science

# Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique Sub-saharienne

Alioune Camara

► **To cite this version:**

Alioune Camara. Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans une population de diabétiques de type 2 de l'Afrique Sub-saharienne. Médecine humaine et pathologie. Université de Rennes, 2014. Français. NNT : 2014REN1B004 . tel-01057231

**HAL Id: tel-01057231**

**<https://theses.hal.science/tel-01057231>**

Submitted on 21 Aug 2014

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**  
*sous le sceau de l'Université Européenne de Bretagne*

pour le grade de  
**DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1**

*Mention : Biologie et Sciences de la Santé*

**Ecole doctorale Vie-Agro-Santé**

présentée par

**Alioune Camara**

Préparée à l'unité de recherche CIC Inserm 0203  
Centre d'Investigation Clinique  
Université de Rennes 1

---

**Facteurs associés au  
mauvais contrôle  
glycémique dans une  
population de diabétiques  
de type 2 de l'Afrique Sub-  
saharienne**

**Thèse soutenue à Rennes  
le 25 juin 2014**

devant le jury composé de :

**Jean François GAUTIER**

PUPH, Université Pierre Marie Curie / *rapporteur*

**Sébastien CZERNICHOW**

PUPH, Université Versailles St-Quentin/ *rapporteur*

**Pierre-Henri DUCLUZEAU**

MCUPH, Université d'Angers/ *examineur*

**Françoise RIOU**

MCUPH, Université Rennes 1/ *examineur*

**Naby Moussa BALDE**

PUPH, Université de Conakry / *examineur*

**Fabrice BONNET**

PUPH, Université Rennes 1/ *directeur de thèse*

### **RESUME**

Malgré plusieurs études montrant les avantages du bon contrôle glycémique, celui-ci reste insuffisant pour un nombre important d'adultes atteints de diabète type 2. Plusieurs facteurs de risque sont associés au mauvais contrôle glycémique. L'insuffisance de prise en compte par les patients des conséquences immédiates et à long terme du mauvais contrôle glycémique peut aussi jouer un rôle.

Les objectifs de cette thèse étaient :

- 1) de déterminer la fréquence du mauvais contrôle glycémique, défini par un taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c)  $\geq 7,0\%$  chez des sujets diabétiques de type 2 en Afrique sub-saharienne
- 2) de déterminer les associations entre le mauvais contrôle glycémique et les facteurs de risque potentiels chez les diabétiques de type 2 en Afrique sub-saharienne
- 3) de déterminer la fréquence des symptômes d'anxiété et de dépression et les facteurs de risque associés à ces états chez les diabétiques de type 2 en Afrique sub-saharienne.

Les données transversales à l'inclusion de l'étude "Amélioration de l'accès à l'HbA1c en Afrique sub-saharienne" conduite au Cameroun et en Guinée ont été utilisées. Les valeurs d'HbA1c ont permis de dichotomiser la population des diabétiques en deux groupes : ceux avec un bon (HbA1c  $< 7,0\%$ ) ou ceux avec un mauvais (HbA1c  $\geq 7,0\%$ ) contrôle glycémique.

Des modèles de régression logistique binaire ont été utilisés pour évaluer les relations entre les facteurs de risque potentiels et le contrôle glycémique. Les analyses ont été conduites en utilisant le logiciel SAS.

## Résumé

---

Des modèles multi variés ajustés sur les variables sociodémographiques, cliniques et les variables psychosociales ont été produits.

Les résultats ont révélé que le pourcentage de diabétiques de type 2 avec un mauvais contrôle glycémique est élevé au Cameroun (68% de sujets avec une HbA1c  $\geq 7,0\%$ ) et en Guinée (84% de sujets). Les principaux facteurs prédictifs du mauvais contrôle glycémique mis en évidence étaient : l'inclusion en Guinée, l'âge inférieur à 65 ans, la durée du diabète connue supérieure à 2 ans, un traitement par anti diabétique oral associé ou non à l'insuline et l'absence de mesures précédentes de l'HbA1c.

Les symptômes d'anxiété et de dépression chez les diabétiques de type 2 étaient fréquents en Guinée (respectivement 34,4% et 58,7% des sujets). Un niveau élevé d'HbA1c (supérieur à 9%), la résidence en zone urbaine et le niveau de statut socio-économique étaient significativement associés à un risque plus élevé d'anxiété ou de dépression.

Mots clés : Epidémiologie, Diabète, Contrôle glycémique, Afrique Subsaharien, Anxiété, Dépression

### **AVANT-PROPOS**

Cette thèse, présentée à l'Université de Rennes 1 pour l'obtention du grade de Philosophiae Doctor ès Sciences (Ph.D), représente l'aboutissement de travaux que j'ai effectué. Elle est présentée sous la forme de thèse avec insertion d'articles scientifiques et divisée en quatre parties.

Une brève introduction précède la première partie, qui concerne l'état des connaissances actuelles sur le diabète de type 2, l'hémoglobine glyquée, la fréquence du mauvais contrôle glycémique et ses facteurs associés. La deuxième partie concerne les questions, hypothèses et objectifs de la recherche. La troisième partie présente une brève méthodologie de l'étude "Amélioration de l'accès à l'HbA1c en Afrique subsaharienne" qui a été la source de nos travaux. La quatrième partie présente nos résultats sous forme de deux articles originaux scientifiques, rédigés en anglais et précédés chacun d'un résumé en français. La conclusion présente les principaux résultats obtenus et expose les perspectives de thèse.

L'aboutissement de ces travaux de doctorat aurait été impossible sans la contribution, les encouragements et la collaboration de plusieurs personnes. Je profite ainsi de cette occasion pour remercier toutes les personnes qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de cette thèse.

Je tiens tout d'abord à remercier mon directeur de thèse, Pr Bonnet Fabrice qui m'a assisté et guidé dans la rédaction de la thèse et des articles. Merci Pr Bonnet d'avoir accepté de m'encadrer pour mon projet de doctorat, votre soutien, vos encouragements et conseils judicieux ont été très précieux dans l'avancement et l'aboutissement de ce travail.

## Avant-propos

---

Je tiens à remercier les membres de mon comité de thèse, particulièrement Pr Yves Deugnier, Dr Fezeu Léopold, Dr Riou Françoise ma tutrice, qui ont fourni beaucoup d'aide et de conseils tout en étant bienveillants.

Je tiens à remercier tout chaleureusement le Dr Balkau Beverley qui a été d'un soutien inestimable dans la relecture de mes articles. Votre disponibilité, votre courtoisie et votre rigueur scientifique font de vous une femme d'exception. Recevez cher Madame, l'expression de ma gratitude.

Je tiens à remercier tout particulièrement les éminents membres de mon jury de thèse. Je remercie Monsieur Jean François Gautier et Monsieur Sébastien Czernichow, qui ont la charge d'être les rapporteurs pour cette thèse. Je suis également très reconnaissant à Monsieur Pierre-Henri Ducluzeau, Madame Françoise Riou, Monsieur Naby Moussa Baldé d'avoir accepté d'évaluer mon travail en tant qu'examineurs.

Je remercie l'école doctorale Vie-Agro-Santé (VAS) de l'Université Rennes 1, de m'avoir admis comme étudiant, ainsi que la Société Francophone du Diabète (SFD) pour m'avoir fait bénéficier d'une allocation de recherche en 2009 qui a permis de financer ma thèse.

Des remerciements sincères au personnel du Centre National de l'obésité au Cameroun et le service de diabétologie en Guinée notamment les Prs. Jean Claude Mbanya, Eugène Sobngwi et Naby Moussa Baldé qui m'ont soutenu dans la réalisation du projet mais, ont également rendu possible et agréable mes séjours au Cameroun et en Guinée. Reconnaissance aux Prs. Eugène Sobngwi et Naby Moussa Baldé d'avoir permis l'utilisation des données de l'étude "Amélioration de l'accès à l'HbA1c en Afrique sub-saharienne" pour la réalisation de cette thèse.

## Avant-propos

---

J'aimerais adresser mes plus sincères remerciements à l'ensemble de l'équipe du service de pharmacologie qui a bien voulu m'accueillir à son sein. Merci pour l'agréable ambiance de ce service.

Mes remerciements vont également aux Prs. Chaperon Jacques, Diallo Mamadou Pathé, Sow Oumou Younoussa, Legall Edouard pour vos conseils précieux et vos encouragements dans la réalisation de cette thèse.

Je remercie également les participantes et participants qui ont accepté de s'impliquer dans le projet de recherche. Merci pour votre enthousiasme à participer à l'étude.

Je suis maintenant convaincu qu'une thèse est un parcours, tant scientifique que personnel. Des périodes intenses succèdent à des périodes creuses et prendre du recul n'est pas toujours chose aisée. C'est pourquoi je souhaite remercier ici un ensemble de personnes qui, à leur manière, consciemment ou non, m'ont aidé.

Évidemment, je voudrais tout d'abord remercier chaleureusement les membres de ma famille, qui m'ont toujours accordé un soutien sans faille.

Mes collègues doctorants du laboratoire, Gislain Manet, Nouredine Hamitouche pour tous les moments partagés.

A mes amis de toujours : Diallo Souleymane, Diallo Mamadou Cellou, Touré Mohamed Condetto, Bah Mamadou Mouctar, Diakhaby Taifour, Haba N'Weny, Barry Néné Mariama, Sow Aissatou Sadjou, Doumbouya Naman, Kanté Fatoumata, Meyer Celine, Diallo Fatoumata et famille, Aissetou Kaba et famille, Donavine Nimubona et famille, Diallo Mohamed, Diallo Thierno Mamoudou, Diallo Mansour, Himi Deen Touré, Jean David Dramou et Bah Swadou. Merci à vous pour tout.

### **PUBLICATIONS, COMMUNICATIONS**

#### **Publications originales**

##### **Année      Articles en rapport avec la thèse**

- 2014      - **Camara A**, Baldé NM, Kengne AP, Diallo MM, Kaké A, Beverley B, Bonnet F, Sobngwi E.  
Poor glyceic control in type 2 diabetes in the South of the Sahara: the issue of limited access to an HbA1c test.  
*Diabetes Res Clin Pract* 2014
- **Camara A**, Balde NM, Enoru ST, Bangoura SJ, Sobngwi E, Bonnet F.  
Prevalence and determinants of anxiety and depression among diabetic Africans patients in Guinea  
*Diabetes & Metabolism* 2014

##### **Articles non en rapport avec la thèse**

- 2013      - Bonnet F, Velayoudom Cephise FL, Gautier A, Dubois S, Massart C, **Camara A**, Larifla L, Balkau B, Ducluzeau PH.  
Role of sex steroids, intrahepatic fat and liver enzymes in the association between SHBG and metabolic features.  
*Clinical Endocrinology* 2013; 79(4):517-22.
- Diallo MM, Diallo AM, Baldé NM, **Camara A**, Baldé MC, Kaké A, Bah A, Barry TO, Diallo IP, Lokrou A.  
Accès aux soins de diabétologie en Afrique sub-saharienne: bilan d'un réseau diabète en Guinée.  
*Médecine des Maladies Métaboliques* 2013, 7(3): 272-6.
- 2012      - Diallo A M, Diallo MM, Baldé N M, Diakité M, Baldé T A, Bah A, Kaké A, **Camara A**, Bah NM, Lokrou A.  
Prévalence et association des différents critères du syndrome métabolique dans une population de diabétiques de type 2, en Guinée.  
*Médecine des Maladies Métaboliques* 2012; 6(6): 542-5.
- 2011      - Leray E\*, **Camara A**\*, Drapier D, Riou F, Bougeant N, Pelissolo A, Lloyd KR, Bellamy V, Roelandt JL, Millet B (\* 1er co-auteurs).  
Prevalence, characteristics and comorbidities of anxiety disorders in France: results from the "Mental Health in General Population" survey (MHGP).  
*Eur Psychiatry* 2011;26(6):339-45.
- 2009      - **Camara A**, Bah-Sow OY, Baldé NM, Camara LM, Barry IS, Bah B, Diallo M, Chaperon J, Riou F.  
Impact of care pathway on the delay for initiation of antituberculosis treatment in Conakry, Guinea.  
*Med Trop* 2009 Jun;69(3):241-4.



### Liste des communications orales

#### Année Auteurs et titres

- 2014 - **Camara A**, Sobngwi E, Baldé NM, Kengne A P, Bangoura SJ, Limen S, Mbanya JC.  
Facteurs prédictifs du mauvais control glycémique chez des diabétiques de type 2 africains.  
**2<sup>ème</sup> Congrès Africain de Diabétologie.**  
Du 25 au 28 Février 2014, Yaoundé – Cameroun
- Baldé NM, **Camara A**, Sobngwi E, Kengne A P, Kouyaté M, Diallo P.  
L'accès à l'hémoglobine glyquée chez les diabétiques de type 1 en Afrique Subsaharien améliore le contrôle glycémique.  
**2<sup>ème</sup> Congrès Africain de Diabétologie.**  
Du 25 au 28 Février 2014, Yaoundé – Cameroun
- 2011 - **Camara A**, Baldé NM, Sobngwi E, Bangoura SJ, Bah S, Kaké A, Diallo P  
L'accès à l'hémoglobine glyquée en Afrique sub-saharienne impose une intensification du traitement des diabétiques.  
**Congrès de la Société Française de Diabétologie.**  
Du 22 au 25 Mars 2011, Genève –Suisse
- **Camara, A.**, Sobngwi, E., Moussa Baldé, N., Baldé, S., Oumar Barry, T., Malal Bah, M., & Bah, A.  
P95-Anxiété et dépression: fréquences et facteurs associés chez 435 diabétiques suivis en Guinée.  
**Congrès de la Société Française de Diabétologie.**  
Du 22 au 25 Mars 2011, Genève –Suisse
- Balde NM, **Camara A**, Sobngwi E, Bonnet F.  
Anxiety and Depression: Frequency and associated factors in 536 diabetic patients followed up in Guinea.  
**World Diabetes Congress.**  
Du 4 au 8 Décembre 2011, Dubai – United Arab Emirates
- Balde NM, **Camara A**, Sobngwi E, Bangoura SJ, Diallo MA, Bonnet F.  
Diabetes self-management among adults with diabetes in Guinea.  
**World Diabetes Congress.**  
Du 4 au 8 Décembre 2011, Dubai – United Arab Emirates
- 2010 - Baldé NM, **Camara A**, Sobngwi E, Kaba-Dieng K, Baldé S, Barry TO, Bah MM, Sall B, Bah A.  
Anxiété et dépression : fréquences et facteurs associés chez 435 diabétiques suivis en Guinée.  
**Congrès de la Société Francophone Africaine de Diabétologie.**  
Du 08 au 11 décembre 2010, Dakar – Sénégal
- Baldé NM, Sobngwi E, **Camara A**, Bah A, Bangoura SJ, Bah S, Kaké A, Diallo P, K Kaba-Dieng.  
L'accès à l'hémoglobine glyquée en Afrique sub-saharienne impose une intensification du traitement des diabétiques.  
**Congrès de la Société Francophone Africaine de Diabétologie.**  
Du 08 au 11 décembre 2010, Dakar – Sénégal

## Publications, communications

---

- Baldé NM, **Camara A**, Sobngwi E, Kaba-Dieng K, Baldé S, Barry TO, Bah MM, Sall B, Bah A. Amélioration de l'accès à l'HbA1c en Afrique Sub-saharienne : impact de l'éducation sur l'équilibre glycémique à 6 mois.  
Du 08 au 11 décembre 2010, Cotonou – Benin

### Liste des Posters

- | <b>Année</b> | <b>Auteurs et titres</b>   |
|--------------|--|
| 2014         | - Baldé, NM, <b>Camara A</b> , Kengne AP, Diallo MM, Limen SN, Mbanya JC, & Sobngwi E.<br>Evolution des taux d'HbA1c au cours d'une année de suivi prospectif de 1332 diabétiques africains.<br><b>2<sup>ème</sup> Congrès Africain de Diabétologie.</b>   |
| 2013         | - <b>Camara A</b> , Baldé NM, Sobngwi E, Diallo MM, Limen S, Diallo A, Kaké A, Bonnet F.<br>P2051, Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique chez 1 267 diabétiques de type 2 en Afrique Subsaharienne.<br><b>Congrès de la Société Française de Diabétologie.</b><br>Du 26 au 29 Mars 2013, Montpellier-France |
|              | - Diallo AM, Diallo MM, <b>Camara A</b> , Bah A, Bah AS, Diallo TS, Balde NM.<br>Habitudes alimentaires des diabétiques en Guinée.<br><b>Congrès de la Société Française de Diabétologie.</b><br>Du 26 au 29 Mars 2013, Montpellier-France   |
| 2012         | - <b>Camara A</b> , Baldé NM, Limen S, Nguewa JL, Sobngwi E.<br>Facteurs associés au déséquilibre glycémique en Afrique subsaharienne: étude multicentrique chez 1275 diabétiques de type 2.<br><b>Congrès de la Société Camerounaise de Cardiologie.</b><br>Du 14 au 16 Mars 2012, Yaoundé-Cameroun                   |
| 2011         | - <b>Camara A</b> , Sobngwi E, Baldé NM, Baldé S, Barry TO, Bah MM, Sall B, Bah A.<br>Anxiété et dépression : fréquences et facteurs associés chez 435 diabétiques suivis en Guinée.<br><b>Congrès de la Société Française de Diabétologie.</b><br>Du 22 au 25 Mars 2011, Genève -Suisse                               |

## Table des matières

---

### TABLE DES MATIERES

RESUME.....	2
PUBLICATIONS, COMMUNICATIONS .....	7
Publications originales .....	7
Liste des communications orales.....	8
Liste des Posters .....	9
LISTE DES TABLEAUX .....	13
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES ABREVIATIONS .....	14
INTRODUCTION .....	16
PARTIE I : ETAT DES CONNAISSANCES .....	19
Chapitre 1.1. Définition et classification du diabète.....	19
1.1.1. Définition du diabète.....	19
1.1.2. Le diabète de type 1 .....	20
1.1.3. Le diabète de type 2.....	20
1.1.4. Quelques particularités du diabète chez le sujet noir .....	20
Chapitre 1.2. Epidémiologie, complications et traitement du diabète.....	22
1.2.1. Epidémiologie générale du diabète.....	22
1.2.2. Diabète en Guinée et au Cameroun .....	25
1.2.3. Les complications du diabète.....	25
1.2.4. Traitement du diabète de type 2 .....	26
Chapitre 1.3. Hémoglobine glyquée et contrôle glycémique .....	34
1.3.1. Définition et mécanisme de la formation de l'HbA1c.....	34
1.3.2. Standardisation du dosage de l'hémoglobine glyquée .....	36
1.3.3. Intérêt du dosage de l'hémoglobine glyquée .....	38
1.3.4. Les systèmes de dosage de l'hémoglobine glyquée.....	42

## Table des matières

---

1.3.5.	Dépistage du diabète par le dosage de l'hémoglobine glyquée .....	44
1.3.6.	Avantages et limites d'utilisation de l'HbA1c.....	45
Chapitre 1.4.	Prévalence et les facteurs associés au contrôle glycémique.....	48
1.4.1.	Prévalence du mauvais contrôle glycémique .....	48
1.4.2.	Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique.....	50
Chapitre 2.1.	Questions .....	63
Chapitre 2.2.	Hypothèses .....	63
Chapitre 2.3.	Objectifs .....	63
2.3.1.	Objectif principal.....	64
2.3.2.	Objectifs spécifiques.....	64
PARTIE III : MATERIEL ET METHODES .....		65
Chapitre 3.1.	Cohorte «Amélioration de l'accès à l'HbA1c en Afrique subsaharienne». 65	
Chapitre 3.2.	Sites de l'étude (Guinée et Cameroun).....	66
Chapitre 3.3.	Taille de la population de l'étude 4A et échantillon.....	68
3.3.1.	Echantillon .....	68
3.3.2.	Taille échantillon.....	68
Chapitre 3.4.	Formation des équipes et recrutement des sujets .....	69
Chapitre 3.5.	Recueil des données .....	69
Chapitre 3.6.	Variables de l'étude .....	70
3.6.1.	Contrôle glycémique.....	70
3.6.2.	Etats anxieux et dépressif .....	71
3.6.3.	Variables sociodémographiques .....	72
3.6.4.	Variables du diabète.....	73
3.6.5.	Variables anthropométriques, habitudes de vie et cliniques .....	75
Chapitre 3.7.	Méthodes de saisie et d'analyse statistique.....	76
3.7.1.	Saisie, poolage des données et logiciels utilisés.....	76

## Table des matières

---

3.7.2. Analyses descriptives et des associations .....	77
3.7.3. Analyses des associations.....	77
Chapitre 3.8. Financement de la thèse.....	79
PARTIE IV : RESULTATS .....	80
Chapitre 4.1. Mauvais contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2 au Sud du Sahara: limite de l'accès à un test d'HbA1c .....	81
Chapitre 4.2. Prévalence de l'anxiété et de la dépression chez les patients diabétiques Africains de Guinée: association avec les niveaux d'HbA1c .....	103
CONCLUSION .....	128
Principaux résultats .....	129
Perspectives.....	131
BIBLIOGRAPHIE .....	133

### **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau 1 : Prévalence du diabète en 2011 et estimations en 2030 selon les régions du monde [2].....	23
Tableau 2 : Diverses plantes traditionnelles chinoises et indiennes et leurs mécanismes d’actions hypoglycémiantes [54] .....	30
Tableau 3 : Estimation de la moyenne de la glycémie en fonction de l’HbA1c [68] ...	37
Tableau 4: Objectifs glycémiques des patients diabétiques selon la HAS.....	41
Tableau 5: Facteurs interférant avec la mesure de l’Hb1Ac [63].....	47
Tableau 6: Publications sur les prévalences du mauvais contrôle glycémique .....	49

### **LISTE DES FIGURES**

Figure 1: Complications majeures du diabète. (Source: IDF Diabetes Atlas, 6ed International Diabetes Federation 2013).....	27
Figure 2: Processus de glycation de l’hémoglobine [62].....	35
Figure 3: Prévalence globale et continentale des épisodes dépressives chez les diabétiques et les non diabétiques [141]. .....	58
Figure 4: Carte des centres participants en Guinée .....	66
Figure 5: Carte des centres participants au Cameroun.....	67

## Liste des abréviations

---

### **LISTE DES ABREVIATIONS**

ACCORD	Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes
ADA	American Diabetes Association
ADAG	A1C-Derived Average Glucose
ADVANCE	Action in Diabetes and Vascular Disease Preterex and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation
AFR	Africa
AVC	Accident Vasculaire Cérébrale
BMI	Body Mass Index
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CI	Confidence Interval
CLBP	Chromatographie liquide basse pression
CLHP	Chromatographie liquide haute performance
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DPFC	Diabète pancréatique fibrocalculeux
DPPD	Diabète pancréatique protéino-déficient
DT1	Diabète de type 1
DT2	Diabète de type 2
EADS	European association for the study of diabetes
EDIC	Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications
EDPG	European Diabetes Policy Group
EUR	Europe
HADs	Hospital Anxiety and Depression scale
HAS	Haute Autorité en Santé

## Liste des abréviations

---

HbA1c	Glycosylated Hemoglobin A1c
HGPO	Hyperglycémie Provoquée par voie Orale
HPLC	High-performance liquid chromatography
IDF	International Diabetes Federation
IFCC	International federation of clinical chemists
MENA	Middle East and North Africa
MRDM	Malnutrition Related Diabetes Mellitus
NAC	North America and Caribbean
NGSP	National glycohemoglobin standardization program
NHANES	National Health and Nutrition Examination Surveys
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OR	Odds Ratio
PCS	Prospective Complications Study
PDA	Personal Digital Assistant
SACA	South and Central America
SAS	Statistical Analysis Software
SEA	Southeast Asia
SFD	Société francophone du Diabète
TTG	test de tolérance au glucose
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
USA	United States of America
VADT	Veterans Affairs Diabetes Trial
WP	Western Pacific



### **INTRODUCTION**

Le diabète est l'une des maladies non transmissibles les plus répandues dans le monde [1–3]. Il représente un véritable problème de santé publique dans le monde de par sa fréquence croissante, sa morbidité, sa mortalité et son coût économique [4, 5]. En 2000, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) estimait qu'il y avait dans le monde 170 millions de diabétiques et qu'en 2030, ce chiffre atteindra 366 millions [4]. En Afrique, Mbanya [6] rapporte que les chiffres vont passer de 12,1 millions à 23,9 millions pour la même période. La prévalence du diabète va augmenter en Afrique dans l'avenir compte tenu de l'augmentation continue de l'âge des populations, de la fréquence de l'obésité qui augmente et de l'urbanisation [7, 8].

Le diabète est principalement classé comme de type 1 ou de type 2. Le diabète de type 1 est le moins fréquent, représentant moins de 10% de tous les cas; il est causé par l'absence quasi complète de la sécrétion d'insuline, généralement due à une destruction pancréatique auto-immune des cellules bêta [9]. Le diabète de type 2 est beaucoup plus fréquent (90 à 95% des cas). Le diabète de type 2 est caractérisé par une altération de la sécrétion de l'insuline qui pourrait survenir en raison de la résistance à l'insuline; ce type de diabète est fortement associé à l'obésité [9]. Bien que le diabète peut être diagnostiqué à tout âge, les personnes diagnostiquées à un âge plus avancé ont généralement un diabète de type 2.

Le diabète est associé à un risque élevé de mortalité, de morbidité, de coûts élevés et d'incapacités. La survenue des complications du diabète est fortement liée à la durée de l'hyperglycémie [10]. Dans deux grandes études, à savoir le Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) et l'United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), il est apparu très clairement qu'en moyenne le taux d'HbA1c sur une

## Introduction

---

période de 7 à 10 ans est un indicateur fidèle du risque relatif de développer les complications telles que les micro angiopathies diabétiques [11, 12]. Les hyperglycémies du diabète contribuent aux lésions des vaisseaux sanguins et aux complications comme le coma, la cécité, l'insuffisance rénale, les coronaropathies et les accidents vasculaires cérébraux [13, 14]. Il a été calculé qu'une réduction de 1% de la moyenne de l'HbA1c serait associée à une réduction de 21% de la mortalité liée au diabète, une diminution de 14% du risque d'infarctus du myocarde et de 37% des complications microvasculaires au cours du diabète [15].

Par rapport à la glycémie casuelle, l'HbA1c reflète mieux le contrôle glycémique global [16]. Le taux d'HbA1c est un test qui mesure le pourcentage de molécules de glucose attaché à l'hémoglobine des globules rouges du sang pour les deux à trois mois précédents, ce qui est la durée de vie des globules rouges [16, 17]. Ainsi, plus il y a un excès de glucose dans le sang, plus le pourcentage des molécules d'hémoglobine liés est important. Ce test est considéré comme la référence pour évaluer le contrôle glycémique [16].

Plusieurs lignes directrices pour le contrôle de la glycémie existent actuellement. Le European Diabetes Policy Group (EDPG) et l'International Diabetes Federation (IDF) indiquent que l'objectif optimal est d'obtenir une HbA1c inférieure à 6,5% chez le diabétique de type2 et moins de 7,0% chez le diabétique de type1 [18–20]. L'Association canadienne du diabète et l'American Diabetes Association (ADA) considèrent que les niveaux d'HbA1c de moins de 7,0% sont acceptables mais qu'un taux de moins de 6% est optimal [21, 22].

Malgré plusieurs études montrant les avantages du bon contrôle glycémique, celui ci reste insuffisant chez les adultes atteints de diabète type 2. Il y a plusieurs raisons possibles pour lesquelles les adultes diabétiques ne parviennent pas à un

## Introduction

---

niveau optimal de l'HbA1c. L'une des raisons pourrait être la présence de facteurs de risque inconnus pour un mauvais contrôle glycémique qui peuvent constituer autant d'obstacles à la bonne gestion du diabète. Une autre raison pourrait être le fait que les informations sur la morbidité connue du diabète ne favorise pas un sentiment d'urgence pour les sujets diabétiques et de motivation à adhérer à leur régime de traitement du diabète.

Il existe peu de données publiées sur la fréquence et les facteurs influençant le contrôle glycémique des sujets diabétiques en Afrique Subsaharienne. Ainsi, il apparait important d'évaluer les facteurs de risque potentiels pour le mauvais contrôle glycémique au sein d'une importante cohorte de patients atteints de diabète de type 2 en Afrique.

Dans la recherche menée dans la présente thèse, nous avons utilisé les données issues d'une enquête multicentrique conduite dans 10 structures sanitaires du Cameroun et de la Guinée portant sur l'amélioration de l'accès à l'HbA1c [23].

Nos travaux ont permis de déterminer la prévalence du mauvais contrôle glycémique et les facteurs associés à ce mauvais contrôle chez des sujets diabétiques africains de type 2. Nos travaux ont également déterminé la prévalence de l'anxiété et la dépression chez les sujets diabétiques de type 2.

### **PARTIE I : ETAT DES CONNAISSANCES**

#### **Chapitre 1.1. Définition et classification du diabète**

##### **1.1.1. Définition du diabète**

Le diabète est défini comme un groupe d'affections métaboliques caractérisées par la présence d'hyperglycémie chronique. On parle de diabète lors d'une déficience pancréatique à produire suffisamment d'insuline, l'hormone qui régule la glycémie, ou lorsque l'organisme ne l'utilise pas correctement. Les critères diagnostiques du diabète revus par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1999 indiquent que le diagnostic peut être établi de trois façons différentes :

- présence de symptômes (polyurie, polydipsie, amaigrissement) et glycémie (sur plasma veineux)  $\geq 2,00$  g/L (11,1 mmol/L),
- glycémie (sur plasma veineux) à jeun  $\geq 1,26$  g/L (7,0 mmol/L) à deux reprises,
- glycémie (sur plasma veineux) à deux heures de l'Hyperglycémie Provoquée par voie Orale (HGPO)  $\geq 2,00$  g/L (11,1 mmol/L). En usage de routine, le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale n'est pas recommandé.

Depuis 2009, l'utilisation de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) pour le diagnostic du diabète est recommandé par l'American Diabetes Association (ADA) [24]. L'ADA et l'OMS [24, 25] distinguent principalement deux grands groupes du diabète.

### **1.1.2. Le diabète de type 1**

Ce type de diabète touche préférentiellement les personnes les plus jeunes et provient d'une destruction progressive des cellules  $\beta$  du pancréas qui sécrètent l'insuline, avec le développement d'une acidocétose. Cette forme de diabète inclut les cas attribuables à un phénomène auto-immun et ceux dont on ne connaît pas l'étiologie de la destruction des cellules bêta. Son seul traitement à l'heure actuelle consiste en une injection pluriquotidienne d'insuline afin de compenser le défaut de l'insuline sécrétée par le pancréas.

### **1.1.3. Le diabète de type 2**

Dans ce diabète qui peut rester longtemps asymptomatique, de nombreuses personnes ignorent leur état diabétique. En effet, c'est une pathologie qui conjugue deux mécanismes : un état d'insulino-résistance (le pancréas devant produire toujours d'avantage d'insuline pour réguler la glycémie), et une phase d'insulino-déficience (où le pancréas ne produit plus assez d'insuline). L'affaiblissement relatif de la sécrétion de l'insuline et les défauts de son action coexistent fréquemment chez le même patient, et il n'est pas évident d'identifier laquelle de ces anomalies est la première responsable de l'hyperglycémie [9, 14, 24].

### **1.1.4. Quelques particularités du diabète chez le sujet noir**

Outre les types classiques de diabètes de type 1 et de type 2, l'existence de formes atypiques de diabète ont été décrites par certains auteurs [26, 27] notamment le diabète tropical et le diabète de type 2 cétonurique.

## **Etat des connaissances**

---

### Diabète tropical

Cette forme de diabète a été nommée Diabète sucré lié à la malnutrition (Malnutrition Related Diabetes Mellitus : MRDM). Le MRDM comprend le diabète pancréatique fibrocalculeux (DPFC) et le diabète pancréatique protéino-déficient (DPPD) [7, 28]. Les caractéristiques cliniques communes au MRDM sont : le jeune âge (avant 30 ans), des antécédents de malnutrition, un faible poids (indice de masse corporelle inférieur à 19kg/m<sup>2</sup>), des besoins quotidiens en insuline élevés (supérieurs ou égaux à 1,5U/kg/jour), une hyperglycémie sévère (supérieure à 11,1mmol/L) et dans la plupart des cas, une absence de cétose à l'arrêt de l'insuline.

Les caractéristiques distinctives du DPFC sont la présence de douleurs abdominales, de calcifications pancréatiques révélées par la radiographie de l'abdomen en l'absence d'alcoolisme, d'hypoparathyroïdie et de calculs biliaires, et des anomalies de la fonction pancréatique à sécrétion externe.

La malnutrition a été incriminée comme un facteur étiologique, d'où le nom de diabète lié à la malnutrition. Néanmoins, les preuves sont rares sur la pathogénèse. En outre, on ignore si les signes de malnutrition se sont développés du fait d'un diabète non contrôlé sur une longue période avec un apport nutritionnel insuffisant ou si le diabète s'est développé à cause de la malnutrition [7].

### Diabète de type 2 cétonurique

Une autre forme particulière de diabète est décrite chez les sujets noirs, notamment chez le Noir américain et aussi chez le Noir africain ; le diabète de type 2 cétonurique [26, 28]. Au moment du diagnostic, l'âge moyen est de 40 à 45 ans et une minorité des patients présente une obésité marquée. Les patients présentent un syndrome cardinal marqué associant un syndrome polyuro-polydipsie et un amaigrissement de plus de 5kg en quelques semaines, une hyperglycémie majeure, et

## **Etat des connaissances**

---

une cétonurie voire une acidocétose, sans facteur de décompensation (infection), faisant initialement suspecter un diabète de type 1. Après un traitement par l'insuline d'une durée brève (quelques jours à quelques semaines), un nombre important des patients (> 50%) bénéficie d'un sevrage dont la durée rapportée va de 4 mois à 9 années et présente un phénotype similaire au diabète de type 2.

En somme, une discrimination entre les différentes formes de diabète en Afrique n'est pas aisée, du fait qu'elles ont des caractéristiques communes : jeune âge, indice de masse corporelle faible, absence fréquente de cétose, diminution de la production de l'insuline [28].

### **Chapitre 1.2. Epidémiologie, complications et traitement du diabète**

#### **1.2.1. Epidémiologie générale du diabète**

Du fait de l'installation à bas bruit du diabète, il est très difficile d'évaluer la véritable incidence du diabète de type 2 dans une population. Saudek [29] estime à un tiers la proportion de personnes ignorant être diabétique, et le temps moyen entre la déclaration de la maladie et le diagnostic à 7 ans. Cette pathologie continue d'augmenter en nombre et en importance parallèlement au développement économique et à l'urbanisation, ce qui conduit à une mutation des modes de vie caractérisés par une activité physique réduite et l'augmentation de l'obésité [2]. C'est une véritable épidémie de diabète qui est en cours selon la fédération internationale du diabète (IDF). Selon l'atlas de l'IDF [2], les prévalences les plus élevées ont été observées en 2011 dans les régions du Moyen-Orient et Afrique du Nord (12,5%) et celle de l'Amérique du Nord et Caraïbes (11,1%). Ces deux régions resteront les plus

## Etat des connaissances

concernées par le diabète en 2030 avec des prévalences de 14,3% pour le Moyen-Orient et Afrique du Nord et de 12,6% pour l'Amérique du Nord et Caraïbes (Tableau 1). Chaque région aura une augmentation du nombre bien au-delà de la croissance de la population adulte, et le nombre total de diabétiques devrait augmenter de 50,7% au cours des 19 prochaines années [2].

Pour Shaw [1], la prévalence mondiale du diabète chez les adultes (âgés de 20-79 ans) était de 6,4%, affectant 285 millions d'adultes en 2010. Cette prévalence passera à 7,7% en 2030 et ce sera 439 millions d'adultes qui seront concernés. Entre 2010 et 2030, il y aura une augmentation de 69% du nombre d'adultes atteints de diabète dans les pays en développement et une augmentation de 20% dans les pays développés [1]. Le tableau suivant présente les prévalences selon les régions.

**Tableau 1 : Prévalence du diabète en 2011 et estimations en 2030 selon les régions du monde [2].**

<b>Table 3 - Prevalence of diabetes and estimated diabetes numbers by region among adults aged 20-79 years for the years 2011 and 2030.</b>							
	2011			2030			Increase
	Population (000s)	Cases (000s)	Adjusted prevalence (%) <sup>a</sup>	Population (000s)	Cases (000s)	Adjusted prevalence (%) <sup>a</sup>	
AFR	387	14.7	5	658	28	5.9	90.5
EUR	651	52.6	6	671	64	7.1	21.7
MENA	359	32.8	12.5	542	60	14.3	82.9
NAC	322	37.7	11.1	386	51.2	12.6	35.8
SACA	290	25.1	8.6	376	39.9	10.1	59
SEA	856	71.4	8.6	1188	120.9	10.5	69.3
WP	1544	131.9	10.1	1766	187.9	11.6	42.5
World	4409	366.2	8.3	5587	551.9	9.9	185.7

<sup>a</sup> Age-standardized to the world population.



## Etat des connaissances

---

En Afrique subsaharienne, l'épidémie augmentera de manière fulgurante [1, 2, 4]. Pour Mbanya [6], le taux de diabète non diagnostiqué est élevé dans la plupart des pays d'Afrique. Cet auteur note que le diabète survient à un plus jeune âge chez sujets d'Afrique comparativement aux populations européennes.

Le coût total annuel du diabète en Afrique subsaharienne a été estimé à 67,03 milliards de dollars US, soit 8 836 dollars US par patient diabétique [8].

Nombreux sont les auteurs [6, 8, 30, 31] qui estiment que le diabète pose des défis de prise en charge en Afrique. Les pays de ce continent n'ont pas de politiques clairement définies pour la prise en charge des maladies chroniques comme le diabète. Les efforts pour prévenir cette maladie et ses complications en Afrique sont aussi entravés par l'insuffisance d'infrastructures de soins de santé, le manque d'outils de diagnostic et d'équipement de surveillance de la glycémie, l'approvisionnement insuffisant de médicaments, l'absence de programmes d'éducation, le coût élevé du traitement du diabète et le manque d'assurance maladie [8, 30, 31].

Une approche multisectorielle pour le contrôle du diabète est essentielle en Afrique subsaharienne. Les décideurs des pays africains doivent parvenir à allouer des ressources suffisantes dans un contexte où les ressources pour la santé en général sont insuffisantes [30].

D'après plusieurs auteurs [6, 7, 32], le diabète de type 2 est la forme prédominante en Afrique comme partout ailleurs dans le monde.

### 1.2.2. Diabète en Guinée et au Cameroun

Le WHO STEPwise (STEPS) [33] qui est l'outil de surveillance des maladies chroniques et de leur facteur de risque a été conduit dans de nombreux pays africains et vise à clarifier le fardeau du diabète en Afrique sub-saharienne. La prévalence du diabète au Cameroun est estimée à 6,1% chez les sujets de 15 ans et plus (6,4% homme versus 5,7% femme) et à 3,5% chez les sujets de 15-64 ans en Guinée (3,4% des hommes vs 3,6% des femmes).

Des prévalences plus importantes ont été trouvées dans d'autres études avec des méthodologies différentes. Ainsi, dans une étude récente [34] réalisée dans quatre grandes villes camerounaises, la prévalence du diabète était de 10,1% (IC à 95%: 8,1 à 12,1%) chez les hommes et de 11,2% (9,1 à 13,3%) chez les femmes. Dans la région au Futa Jallon en Guinée, Baldé [35] observait une prévalence du diabète de 6,7% (5,5 à 7,9%) dans une étude conduite chez 1537 sujets de 35 ans et plus. Les sujets dans la zone urbaine avaient deux fois plus de risque de diabète que ceux de la zone rurale dans cette dernière étude.

### 1.2.3. Les complications du diabète

Chez les sujets diabétiques de type 2, le risque des complications du diabète est fortement associé à l'hyperglycémie chronique. Pour Stratton [15], toute réduction du taux d'HbA<sub>1c</sub> est susceptible de réduire le risque de complications, avec un risque plus faible pour ceux dont les valeurs d'HbA<sub>1c</sub> sont normales (< 6,0%). La figure 1 présente les organes concernés par les complications majeures du diabète [36].

Les sujets diabétiques de type 2 présentent de grands risques de développement des complications macro-vasculaires et micro-vasculaires [21, 37], qui provoquent une morbidité considérable et une mortalité prématurée [38].

## Etat des connaissances

---

Les complications chroniques micro-vasculaires sont notamment la rétinopathie, la néphropathie et la neuropathie avec des risques d'ulcères aux pieds et d'amputation [37, 39]. Des complications macro vasculaires telles que la coronaropathie, les maladies cérébro-vasculaires et les maladies vasculaires périphériques peuvent aussi survenir [15, 40].

La glycation des protéines et autres macromolécules, la production excessive des polyols à partir du glucose, la déplétion en myoinositol, un défaut en héparane sulfate, le stress oxydatif, la voie de la protéine kinase C et une action sur l'expression génique sont des mécanismes impliqués dans les atteintes fonctionnelles lors d'une hyperglycémie chronique [21].

Des études [8, 41–46] conduites en Afrique ont montré une association des sujets diabétiques type 2 avec un risque élevé des complications telles l'hypertension artérielle, la neuropathie, la rétinopathie, l'infarctus du myocarde, les accidents vasculaires cérébro-vasculaires (AVC) et la mortalité de toutes causes. Pour Kengne [47], la maladie coronarienne peut affecter 5 à 8% des patients diabétiques de type 2 et une cardiomyopathie, jusqu'à 50% de tous les patients. Près de 15% des patients ayant subi un AVC souffrent de diabète, et jusqu'à 5% des patients diabétiques présentent des accidents vasculaires cérébraux au moment du diagnostic. Pour cet auteur [47], la prévalence de la maladie vasculaire périphérique varie selon les sites de 4 à 28%.

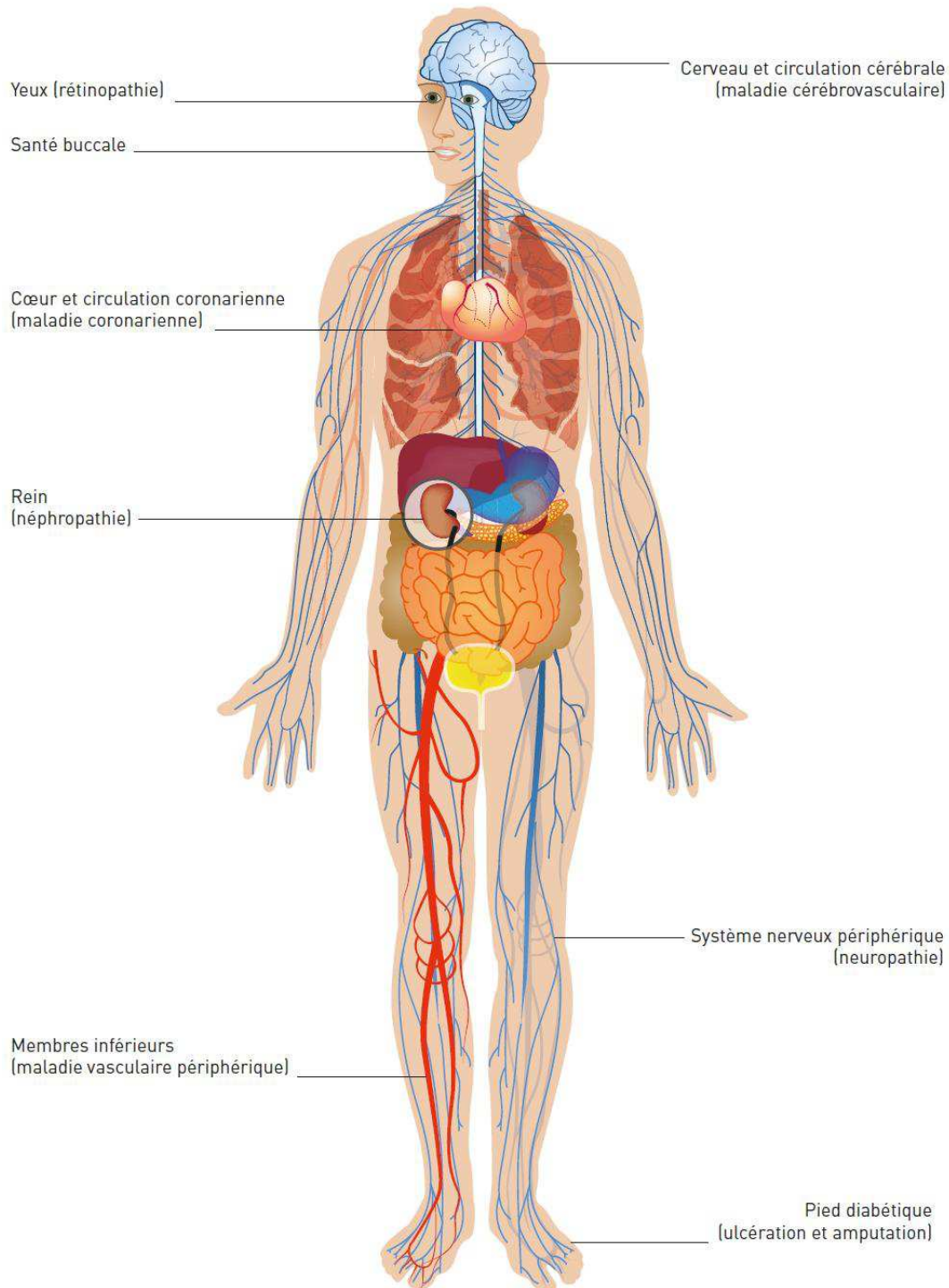
### **1.2.4. Traitement du diabète de type 2**

Le traitement du diabète ne peut se concevoir que sous forme d'une stratégie globale incluant : mesures diététiques adéquates, hygiène de vie, traitement

## Etat des connaissances

---

médicamenteux antidiabétique, auto-surveillance glycémique et surveillance clinique régulière [21, 37, 48].



**Figure 1: Complications majeures du diabète. (Source: IDF Diabetes Atlas, 6ed International Diabetes Federation 2013)**

## Etat des connaissances

---

Le traitement vise avant tout à maintenir la santé de la personne diabétique au sens général du terme. L'une des grandes préoccupations consiste à éviter les complications aiguës et chroniques du diabète.

### Traitement pharmacologique du diabète de type 2

La thérapie pharmacologique habituelle est de commencer par un agent antihyperglycémiant oral simple (Metformine). Cependant, l'utilisation précoce de la thérapie de combinaison de divers agents antihyperglycémiants oraux est désormais une autre option dans la gestion du diabète [37, 48]. Les catégories d'anti-diabétiques oraux comprennent les sulfonylurées (qui stimulent la production d'insuline par le pancréas), les biguanides (qui réduisent surtout la production hépatique de glucose et peuvent aussi retarder l'absorption du glucose et améliorer la captation du glucose), les inhibiteurs de l'alpha-glucosidase (qui ralentissent la digestion de l'amidon et du sucrose dans l'intestin) et les thiazolidinediones (qui potentialisent l'action de l'insuline, même si l'on ne comprend pas à fond l'éventail complet de leurs mécanismes) [37, 49]. Plus récemment, les médicaments à effet incrétines ont fait leur apparition dans l'arsenal thérapeutiques des diabétiques de type 2 [50, 51].

Chez les sujets diabétiques de type 2, la thérapie à l'insuline sans utilisation concomitante d'agents oraux est généralement utilisée quand les mesures diététiques, l'exercice physique, les changements dans les habitudes de vie et les anti-hyperglycémiant oraux sont sans effet ou sont contre-indiqués [37, 48]. Cependant, l'insuline peut aussi être utilisée comme thérapie initiale, spécialement en cas d'hyperglycémie marquée ( $A1C > 9,0\%$ ) [11]. L'insuline peut être utilisée temporairement en cas de maladie, de grossesse, de stress, de problème médical ou de chirurgie intercurrents [37].

### Traitement par phytothérapie du diabète

La médecine traditionnelle se rapporte aux pratiques et approches utilisant, séparément ou de façon combinée, des médicaments d'origine végétale, animale et minérale, des thérapies spirituelles, des techniques et exercices manuels pour diagnostiquer, prévenir et traiter des maladies ou pour maintenir ou améliorer le bien-être [52]. Awah [52] mentionne que dans les pays industrialisés, les adaptations de la médecine traditionnelle sont appelées "médecine parallèle" ou "médecine alternative". En France [53], on connaît surtout ses déclinaisons non médicamenteuses : yoga, méditation, sudation, massage avec oléation, diététique prônant la frugalité.

La médecine ayurvédique (mot sanscrit signifiant « science de la vie ») est une médecine traditionnelle développée en Inde depuis 5 000 ans. Selon Schlienger [53], Sridharan a procédé à l'analyse des articles portant sur l'application de la médecine ayurvédique dans le diabète. Le résultat était décevant : bien que quelques études rapportent une diminution de la glycémie et parfois, de l'HbA<sub>1c</sub>, l'analyse conclut à l'absence d'effets significatifs du système de soin ayurvédique sur le contrôle du diabète.

La pharmacopée chinoise comporte des milliers de plantes sous la forme de décoctions ou de poudres, et rejoint souvent les préoccupations de la cuisine chinoise en faisant une place aux saveurs. Selon Schlienger [53], à l'heure actuelle, il n'existe pas d'arguments documentés selon les critères de l'essai thérapeutique pour affirmer la réalité de l'efficacité thérapeutique de la médecine traditionnelle chinoise. Ceci même si les préparations phytothérapeutiques comprennent des plantes semblant avoir un réel effet hypoglycémiant ou anti-hyperglycémiant, du moins d'après des données obtenues expérimentalement in vitro ou in vivo.

## Etat des connaissances

Les mécanismes d'action des plantes traditionnelles chinoises sont présentés au tableau 2.

**Tableau 2 : Diverses plantes traditionnelles chinoises et indiennes et leurs mécanismes d'actions hypoglycémiantes [54]**

Mode d'action	Ginseng	Gymnème sylvestre	Fénugrec	<i>Gingko biloba</i>	<i>Galea officinalis</i>	Astragale	<i>Momordica charantia</i>	<i>Puarariae lobata</i>	Mûrier	<i>Tinospora cordifolia</i>
Inhibition de l'absorption du glucose			+	+	+		+	+	+	+
Utilisation accrue de glucose	+			+	+		+	+	+	
Activation des récepteurs PPAR	+						+	+		
Récepteurs de l'insuline			+							
Sensibilité des récepteurs		+	+		+	+				
Diminution de peroxydation, ou apoptose des cellules $\beta$	+						+			+
Stimulation de l'insuline	+	+	+			+				+
Inhibition de gluconéogenèse					+		+			+

PPAR : Peroxisome Proliferator-Activated Receptors.

Yeh [55] a fait une revue systématique sur l'efficacité et l'innocuité de la phytothérapie pour le contrôle de la glycémie chez les sujets diabétiques. Pour cet auteur, la meilleure preuve de l'efficacité provenant d'essais contrôlés randomisés est obtenue pour «*Coccinia indica*» et «ginseng américain».

Pour Awah [52], dans les systèmes de croyance traditionnels, le diabète est classé en trois catégories : le diabète naturel, le diabète provoqué par l'homme et le diabète ancestral. La première catégorie est conforme à l'explication biomédicale ; la deuxième et la troisième désignent des agents causaux tels la sorcellerie ou des êtres surnaturels (des ancêtres ou une divinité). Il existerait un traitement pour chacun de ces types de diabète.

### Particularité de phytothérapie au cours du diabète en Afrique

En Afrique [52], il y aurait un guérisseur traditionnel pour 200 personnes. D'après les estimations, 80 % des habitants du continent ont recours à la médecine traditionnelle comme source de soins primaires, y compris les personnes atteintes de diabète. Aussi, de nombreuses personnes "complètent" souvent les soins qu'ils reçoivent dans les cliniques et les hôpitaux par un traitement proposé par un guérisseur traditionnel. La médecine traditionnelle a de tout temps été utilisée en Afrique dans le traitement du diabète sucré [56]. Certains patients en Afrique utilisent des décoctions de plantes médicinales auxquelles sont attribuées des vertus curatrices du diabète [57]. De nombreux patients diabétiques en Afrique s'attendent à ce que la maladie puisse être guérie et pas seulement contrôlée, ils se tournent de préférence vers les guérisseurs traditionnels qui promettent des guérisons plutôt que vers la médecine moderne conventionnelle [58, 59].

L'affirmation selon laquelle le diabète peut être guéri sert à conforter le statut du guérisseur traditionnel. Les symptômes qui persistent après qu'un "traitement" ait été appliqué sont souvent assimilés à une nouvelle attaque du diabète. Ainsi, le concept de maladie chronique est inexistant dans de nombreuses cultures africaines [52]. Les obstacles aux soins appropriés du diabète entraînent un nombre élevé et croissant des complications aiguës et chroniques [59].

Au Maroc [60], 52% des diabétiques de type 2 déclaraient avoir eu recours aux plantes pour contrôler la glycémie. Leur usage est significativement plus élevé chez les femmes, chez les sujets âgés de 50 ans et plus, et chez ceux de faible niveau d'instruction.

Les plantes principalement utilisées au Maroc [60] pour le traitement du diabète sont *Trigonella foenum*, *Artemisia abrotanum*, *Euphorbia resinifera*, *Salvia*



## Etat des connaissances

---

*officinalis* et *Nigella sativa*. L'expérience jugée positive de l'utilisation des plantes par une tierce personne est la principale raison avancée par les patients diabétique marocains.

Les résultats de N'Diaye [61] réalisé sur des rats, a permis de justifier l'utilisation en milieu traditionnel des feuilles de *I. senegalensis* pour traiter le diabète. En effet, cet auteur a montré que les extraits aqueux et éthanolique de feuilles de *I. senegalensis* induisent une hypoglycémie au bout de 2 heures d'observation. Ces feuilles de *I. senegalensis* n'ont pas du tout d'effet sur la glycémie de base chez les rats normo-glycémiques.

L'utilisation des plantes médicinales est très répandue en Guinée [58], où la transmission orale des pratiques fait partie du rituel social. Sur un total de 397 patients diabétiques interrogés, 33% ont déclaré avoir utilisé la médecine à base de plantes [58]. Les types de plantes les plus fréquemment cités dans cette étude étaient le *Pilostigma thonningii* (27%) et le *Xylopiacthiopica* (22%). L'une des raisons était leur coût plus faible par rapport aux médicaments pharmaceutiques. En effet, beaucoup d'Africains vivent en dessous du seuil de pauvreté et le coût du traitement du diabète n'est pas à la portée de la plupart. En plus, peu de pays Africains ont un service national de remboursement des soins [59].

### **Avantages et inconvénients de la phytothérapie.**

Les avantages de la phytothérapie tiennent à son faible coût et à sa relative innocuité. Ses inconvénients sont dominés par le fait que les nombreux essais thérapeutiques entrepris pour prouver son efficacité ont peine à le faire, soit du fait d'une méthodologie non-conforme, soit du fait de l'absence de supériorité par rapport à un placebo, alors même que de nombreuses études expérimentales, *in vitro* et *in vivo*,

## Etat des connaissances

---

étaient prometteuses et convaincantes. Cette discordance tient, en partie, à la nature même du règne végétal où les principes potentiellement actifs sont foisonnants et cohabitent dans une même plante à des concentrations souvent très faibles. Ils n'ont pas toujours un mécanisme d'action unique et peuvent interagir entre eux, expliquant qu'un principe actif pourrait être plus ou moins actif que la plante entière [53]. La multiplicité des présentations galéniques peut également nuire à l'étude d'un effet thérapeutique (tisanes, décoctions, extraits secs ou hydro-alcooliques, distillations, etc.). Il en est de même de la disparité de la matière (racine, tige, feuille, graines...). Toutes les conditions sont réunies pour empêcher une vision claire et synthétique et éloigner de la rationalité pharmacologique.

Bien qu'un certain nombre de pratiques de la médecine traditionnelle peuvent avoir des conséquences néfastes pour la santé, et constituent une mauvaise alternative aux traitements médicaux modernes, les guérisseurs traditionnels eux-mêmes, à condition que leurs connaissances et leurs compétences puissent être correctement reconnues et exploitées, pourraient devenir des partenaires efficaces dans la lutte contre le diabète.

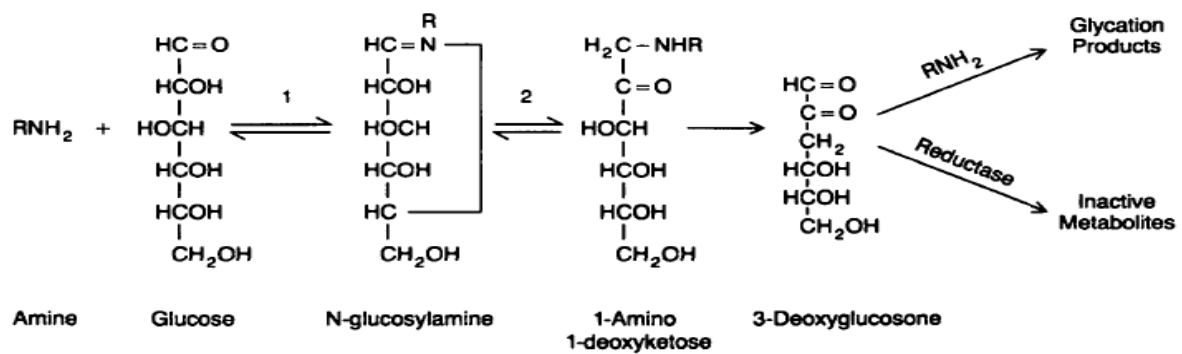
### Chapitre 1.3. Hémoglobine glyquée et contrôle glycémique

#### 1.3.1. Définition et mécanisme de la formation de l'HbA1c

Selon Aldasouqi [16], l'hémoglobine est formée de 2 dimères de globines. Chez la plupart des individus adultes, l'hémoglobine (Hb) A (a<sub>2</sub>, b<sub>2</sub>) représente plus de 97 % de la totalité de l'hémoglobine. L'hémoglobine A<sub>2</sub> (a<sub>2</sub>, d<sub>2</sub>) représente 1,5 à 3 % de l'hémoglobine totale. L'hémoglobine fœtale F (a<sub>2</sub>, g<sub>2</sub>) est habituellement < 2 %.

L'HbA<sub>1c</sub> est définie par la fixation lente et irréversible d'un glucose à la valine N-terminale de l'une ou des deux chaînes Bêta de l'hémoglobine A (HbA). L'hémoglobine est un tétramère formée de quatre chaînes polypeptidiques appelées globines et de quatre groupes hèmes. Cette protéine à pigment rouge se trouve dans les érythrocytes ou globules rouges. Elle a pour principale fonction le transport de l'oxygène et du gaz carbonique dans le sang. Chaque molécule d'hémoglobine peut fixer quatre molécules d'oxygène.

Dans le flux sanguin, le glucose se fixe sur l'hémoglobine (protéine) des globules rouges et forme l'hémoglobine glyquée ou HbA<sub>1c</sub>. L'hémoglobine A, qui représente en physiologie plus de 95% de l'hémoglobine adulte est la principale concernée dans ce processus appelé « réaction de Maillard ou glycation non enzymatique des protéines ». La glycation non enzymatique désigne la fixation lente et irréversible de glucose sur les groupements aminés libres des protéines. Dans l'HbA<sub>1c</sub>, la réaction est caractérisée par la fixation de glucose à l'extrémité N-terminale des chaînes  $\beta$  de l'hémoglobine (Figure 2).



**Figure 2: Processus de glycation de l'hémoglobine [62]**

L'HbA<sub>1c</sub> se forme en deux étapes. La première étape est rapide et réversible et donne l'HbA<sub>1c</sub> labile ou Hb pré-A<sub>1c</sub>. Celle-ci se réarrange lentement au cours de la deuxième étape (réarrangement d'Amadori) pour donner l'HbA<sub>1c</sub> stable (par la formation d'une liaison céto-amine).

La quantité de HbA<sub>1c</sub> est proportionnelle au niveau de glycémie et à la durée de vie des globules rouges. L'accumulation d'HbA<sub>1c</sub> dans les globules rouges reflète donc le taux moyen de glucose auquel ces cellules ont été exposées pendant leur existence, soit environ 3 mois. La contribution de chacun de ces 120 jours sur la valeur de l'HbA<sub>1c</sub> est différente, la glycémie moyenne des 30 jours précédant le dosage contribue à 50% du résultat alors que celle des jours 90 à 120 contribue seulement à 10%. Il est donc raisonnable de doser l'HbA<sub>1c</sub> tous les 3 mois. L'HbA<sub>1c</sub> est donc un reflet cumulatif de la glycémie moyenne des quatre à six semaines (jusqu'à trois mois) qui précèdent le dosage et est utilisé en pratique courante pour évaluer de façon rétrospective l'efficacité du traitement [63].

### 1.3.2. Standardisation du dosage de l'hémoglobine glyquée

Pendant de nombreuses années, la réalité technique du dosage n'a pas été en rapport avec l'importance de l'utilisation faite des résultats en clinique. Il est à noter aussi qu'au moment de la publication des études DCCT et UKPDS (en 1993 et 1998, respectivement), il n'y avait aucune cohérence dans la communication des résultats d'HbA<sub>1c</sub>. La diversité dans la biochimie de la glycation, les exigences cliniques et de gestion ont donné lieu à un large éventail de méthodes de dosage de l'HbA<sub>1c</sub> depuis les années 1960 [64]. Ainsi des laboratoires différents pouvaient communiquer des résultats d'HbA<sub>1c</sub> différents pour une même personne, selon le type d'analyseur utilisé pour doser l'échantillon. Il était absolument impossible de fixer une cible d'HbA<sub>1c</sub> unique pour les citoyens d'un même pays et encore moins au niveau mondial. Aussi, de nombreuses personnes atteintes de diabète étaient déconcertés par le terme HbA<sub>1c</sub> ou A<sub>1c</sub> et voudraient pouvoir les mettre en relation avec leur taux de glycémie moyen [65].

Deux groupes de travail, l'un nommé National glycohemoglobin standardization program (NGSP) basé aux Etats-Unis et le second, l' International federation of clinical chemists (IFCC) ont mis en place parallèlement une standardisation de la méthode de dosage de l'HbA<sub>1c</sub> [24, 66].

L'atout majeur du NGSP est de s'appuyer sur les travaux menés par le DCCT et UKPDS. Ceci a abouti à la coexistence de deux valeurs différentes pour l'HbA<sub>1c</sub> avec un ordre de grandeur comparable, mais des valeurs usuelles d'HbA<sub>1c</sub> de 1 à 2% plus basses avec la méthode IFCC par rapport à DCCT/NGSP. Ces différences ont suscité un vaste débat sur la façon dont le dosage de l'HbA<sub>1c</sub> doit être exprimé et dès lors, les sociétés internationales de diabétologie et l'IFCC ont pris les décisions suivantes au cours d'une conférence de consensus en décembre 2007 : toutes les méthodes de

## Etat des connaissances

---

mesure d'HbA1c doivent être basées sur la méthode IFCC et exprimées en mmol/mol [66,67] ou soit en unités dérivées (pourcentage d'Hb totale) par une conversion utilisant une équation directrice. La conversion des valeurs IFCC en valeurs DCCT/NGSP est réalisée avec l'équation IFCC suivante :

$$\text{NGSP (\%)} = 0,0915 (\text{IFCC mmol/mol}) + 2,15.$$

L'étude "A1C-Derived Average Glucose (ADAG) study" [68] a déterminé le rapport mathématique entre l'HbA1c et la glycémie moyenne à travers une régression linéaire. La formule mathématique qui permet d'estimer la moyenne glycémique à partir de la valeur de l'HbA1c est la suivante :

$$\text{Moyenne Glycémique (mg/dl)} = 28,7 \times \text{HbA1c (\%)} - 46,7.$$

Cette étude [68] conclut que chez les sujets diabétiques, l'HbA1c pouvait être exprimée à l'aide des mêmes unités que celles utilisées pour l'auto surveillance (Tableau 3). Malgré tous ces travaux, la standardisation des méthodes de dosage de HbA1c au niveau mondial reste encore limitée.

**Tableau 3 : Estimation de la moyenne de la glycémie en fonction de l'HbA1c [68]**

A1c (%)	mg/dl	mmol/l
5	97 (76-120)	5,4 (4,2 – 6,7)
6	126 (100-152)	7,0 (5,5 – 8,5)
7	154 (123 -185)	8,6 (6,8 – 10,3)
8	183 (147 – 217)	10,2 (8,1 – 12,1)
9	212 (170 – 249)	11,8 (9,4 – 13,9)
10	240 (193 – 282)	13,4 (10,7 -15,7)
11	269 (217 -314)	14,9 (12,0 – 17,5)
12	298 (240- 347)	16,5 (13,3 – 19,3)

### 1.3.3. Intérêt du dosage de l'hémoglobine glyquée

L'attrait du concept biochimique simple combiné à une exigence clinique pour un marqueur à long terme de contrôle glycémique dans le diabète a fait de l'HbA<sub>1c</sub>, l'un des tests les plus réalisés en laboratoire médical [64]. Ce marqueur est utilisé par les cliniciens pour ajuster ou modifier le traitement, évaluer la qualité des soins et l'observance thérapeutique et quantifier le risque de développement des complications dégénératives du diabète. En effet, des études épidémiologiques [11, 12] ont montré que l'HbA<sub>1c</sub> constitue une bonne mesure du risque de développement ou de progression des complications dues au diabète.

L'étude "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) [12] a été réalisée aux Etats Unis de 1983 à 1993 et a inclus 1441 sujets diabétiques de type 1 âgés de 13 à 39 ans. La population a été répartie en deux groupes :

- un groupe de patients diabétiques depuis moins de 5 ans et
- un groupe dont le diabète existait depuis 6 à 15 ans.

Au sein de chacun de ces deux groupes : la moitié des diabétiques a été traitée avec un traitement conventionnel (une ou deux injections d'insuline, auto-surveillance glycémique une fois par jour, et consultation diabétologique trimestrielle) et l'autre moitié a été traitée avec un traitement intensif (au moins trois injections par jour ou pompe à insuline, auto-surveillance glycémique au moins quatre fois par jour, et un suivi très rigoureux avec contact téléphonique hebdomadaire et consultation diabétologique mensuelle). Chez les patients ayant reçu le traitement conventionnel, l'HbA<sub>1c</sub> moyenne était de 8,9%, et de 7,1% pour ceux ayant reçu le traitement intensif. Les résultats obtenus ont été les suivants : le traitement intensif a permis une réduction de 27% de l'apparition des premiers signes de rétinopathie, une baisse de 45% des rétinopathies sévères nécessitant une photo-

coagulation, et une diminution globale de 34 à 76% de la progression de la rétinopathie en fonction des stades de départ. Il a réduit de 35% l'apparition ou le développement de la micro-albuminurie, de 50% celui de la macro-albuminurie, et de 69% l'apparition de la neuropathie et a ralenti dans 57% des cas l'évolution d'une neuropathie déjà présente. Par contre le risque d'hypoglycémie a été augmenté dans ce groupe.

L'étude "Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications" (EDIC) [69], qui est un suivi de 10 ans après le DCCT a montré également qu'une réduction des macro angiopathies était associée à la réduction de l'HbA1c.

L'étude "United Kingdom Prospective Diabetes Study" (UKPDS) [11] a débuté en 1977 et son objectif principal était de vérifier si un meilleur contrôle du diabète permettait de prévenir les complications du diabète. Les résultats de cette étude ont montré qu'une réduction de 1% de l'HbA1c s'accompagne d'une diminution de 30% du risque relatif de développer des complications micro-vasculaires (néphropathie, rétinopathie, neuropathie), de 18% du risque d'infarctus et de 25% du risque de mortalité lié au diabète.

Le suivi 10 ans après l'UKPDS [70] a corroboré la réduction des complications micro vasculaires, en dépit des taux semblables de HbA1c entre les groupes à contrôle intensif et les groupes témoins durant la majorité de la période ultérieure à l'étude.

Les études "The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicrom Modified Released Controlled Evaluation" (ADVANCE) [71] et "Veterans Affairs Diabetes Trial" (VADT) [40] ont montré une réduction du nombre global des complications micro et macro-vasculaires majeures, avec une réduction des néphropathies dans le groupe ayant reçu un traitement intensif.



## Etat des connaissances

---

De ces études, il apparaît que l'HbA1c permet le suivi des diabètes de types 1 et 2 et que plus l'HbA1c est élevée, plus le risque de développer des complications est important.

L'essai "Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes" (ACCORD) [72] a été réalisé pour montrer l'effet d'un traitement intensif sur la survenue des complications. ACCORD est une étude randomisée ayant inclus 10 251 patients diabétiques de type 2 ayant un risque cardiovasculaire. Une partie des patients a reçu un traitement intensif avec pour objectif une HbA1c inférieure à 6% et l'autre partie des patients a reçu un traitement standard avec pour objectif une HbA1c entre 7 et 7,9%. Cette étude a été arrêtée précocement (après 3,5 ans de suivi) car elle a montré une augmentation de la mortalité dans le groupe du traitement intensif. Les études ACCORD, ADVANCE, VADT avaient la particularité d'être d'une courte durée (3,5 à 5 ans) et d'inclure des patients plus âgés avec un diabète plus ancien par rapport aux sujets des études DCCT et UKPDS. Des trois études, seule l'étude ACCORD remet en cause l'hypothèse selon laquelle l'objectif trop strict d'HbA1c < 6,5% peut s'accompagner d'une augmentation de la mortalité.

Plus récemment, l'étude "EURODIAB Prospective Complications Study" (PCS) [73] conduite chez 2 764 diabétiques européens de type 1 a montré que l'HbA1c était lié à la mortalité toutes causes confondues de façon non-linéaire après ajustement pour l'âge et le sexe. Cette étude révèle que le risque de mortalité toutes causes confondues a augmenté à la fois chez les sujets à taux d'HbA1c faible (5,6%) et élevé (11,8%) par rapport à la référence (HbA1c médiane : 8,1%). Malgré ces contradictions, les valeurs seuils définies par les recommandations actuelles n'ont pas été modifiées [37]. L'objectif du contrôle glycémique doit être individualisé selon le profil du patient selon la haute autorité en santé (HAS) (Tableau 4).

**Tableau 4: Objectifs glycémiques des patients diabétiques selon la HAS**

### Objectifs glycémiques selon le profil du patient

Profil du patient		HbA1c 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 % <sup>1</sup>
	DT2 : <ul style="list-style-type: none"> <li>avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (&lt; 5 ans)</li> <li>ou avec des complications macrovasculaires évoluées</li> <li>ou ayant une longue durée d'évolution du diabète (&gt; 10 ans) et pour lesquels la cible de 7 % s'avère difficile à atteindre car l'intensification médicamenteuse provoque des hypoglycémies sévères</li> </ul>	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « <b>vigoureuses</b> » dont l'espérance de vie est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « <b>fragiles</b> », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « <b>malades</b> », dépendantes, en mauvais état de santé en raison d'une polyopathie 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 <b>non évoluée</b>	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme <b>évoluée</b> : <ul style="list-style-type: none"> <li>infarctus du myocarde (IDM) avec insuffisance cardiaque</li> <li>atteinte coronarienne sévère (tronc commun ou atteinte tritrunculaire ou atteinte de l'interventriculaire antérieur [IVA] proximal)</li> <li>atteinte polyartérielle (au moins deux territoires artériels symptomatiques)</li> <li>artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique</li> <li>accident vasculaire cérébral récent (&lt; 6 mois)</li> </ul>	≤ 8 %
Patients avec insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC <b>modérée</b> (stades 3A <sup>2</sup> et 3B)	≤ 7 %
	IRC <b>sévère</b> ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	<b>Avant</b> d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	<b>Durant</b> la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/l à jeun et < 1,20 g/l en post-prandial à 2 heures

1. Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiéno-diététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des alphaglucosidases).

2. Stades 3A : DFG entre 45 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 3B : DFG entre 30 et 44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, stades 4 : entre 15 et 29 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et 5 : < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### 1.3.4. Les systèmes de dosage de l'hémoglobine glyquée

Du fait de l'intérêt suscité par l'HbA<sub>1c</sub> à sa découverte depuis les années 1970 [64], les méthodes de son dosage reposent sur des principes variés. Les techniques actuelles de dosage peuvent être classées en deux groupes.

#### 1. Les techniques permettant le dosage spécifique de l'HbA<sub>1c</sub>

##### Techniques basées sur les caractéristiques physicochimiques de l'hémoglobine

Elles sont basées sur la plus grande électronégativité des hémoglobines glyquées sur l'extrémité N-terminale des chaînes  $\beta$ .

- **Chromatographie d'échange ionique** : utilisation de résines d'échange cationique faible et de tampons de force ionique et/ou pH différents. Plusieurs supports chromatographiques existent :

- Minicolonne : ces méthodes présentent des aléas méthodologiques très importants, d'où des difficultés de standardisation.
- Chromatographie liquide haute performance (CLHP) : la séparation est améliorée et l'automatisation est quasi complète mais cette méthode nécessite un lourd investissement en matériel.
- Chromatographie liquide basse pression (CLBP) : cette méthode est plus facile à utiliser et moins coûteuse que les systèmes CLHP.

Ces méthodes sont très sensibles aux conditions techniques (température, pH, dilution de l'échantillon, force ionique, taille de la colonne).

- **Electrophorèse** : elle est réalisée le plus souvent en gel d'agarose et la quantification des fractions est densitométrique. C'est une technique simple qui permet de doser plusieurs échantillons à la fois.

## Etat des connaissances

---

Le principal problème de cette technique est la reproductibilité. En effet, les résultats obtenus dépendent de la rigueur de la réalisation et de la qualité des équipements utilisés. La principale interférence provient du fait que cette technique ne permet pas de détecter les hémoglobines modifiées (comme l'hémoglobine carbamylée).

### Techniques basées sur les caractéristiques immunologiques de l'hémoglobine

Les anticorps monoclonaux ou polyclonaux utilisés dans ces méthodes reconnaissent le peptide N-terminal des chaînes  $\beta$  modifiées par la fixation de glucose. La longueur du peptide est variable selon les fabricants. Ces techniques ont subi un essor considérable. Elles ont une très bonne spécificité. Les principales interférences sont la présence de variants de l'hémoglobine, d'hémoglobine anormale ou d'hémoglobine fœtale.

#### *2. Les techniques dosant l'hémoglobine glyquée totale*

Il s'agit de méthodes de chromatographie d'affinité. Les hémoglobines glyquées ont une affinité pour les dérivés des acides boroniques et phénylboroniques, qui forment des complexes avec les groupements 1-2-cis diol engendrés par la fixation de molécules d'hexoses sur l'hémoglobine. La conversion en HbA1c se fait grâce à un calcul de corrélation par rapport à une méthode de référence (la glycation de la fraction A1c est proportionnelle à celle de l'hémoglobine totale). Avec cette technique il n'existe pas d'interférence avec l'hémoglobine carbamylée.

#### *Les techniques utilisées aux USA, en Europe et en Afrique*

Weykamp [64] rapporte une évaluation de l'utilisation des techniques de dosages de l'HbA1c.

Aux États-Unis, environ 60% des laboratoires utilisaient un test immunochimique, 30% utilisaient des tests automatisés d'échange d'ions HPLC

(High-performance liquid chromatography) et moins de 10% utilisaient un procédé sur la base d'une chromatographie d'affinité.

En Europe, cette étude observe que 60% des laboratoires étaient des utilisateurs de HPLC, 35% des utilisateurs d'immunochimie et seulement quelques utilisateurs de chromatographie d'affinité.

En Afrique, nous n'avons pas trouvé de publications portant sur la fréquence d'utilisation des techniques dans les laboratoires. Cependant, les techniques utilisées par les petits automates (In2it™ de Bio RAD, Clover A1c de Infopia, DCA 2000) disponibles dans ce continent utilisent de méthodes de chromatographie d'affinité.

### **1.3.5. Dépistage du diabète par le dosage de l'hémoglobine glyquée**

Depuis plusieurs décennies, les critères diagnostiques du diabète sont basés sur des valeurs glycémiques comme la glycémie à jeun ou après prise de glucose (test de tolérance au glucose). En 2010, l'ADA [74] a approuvé l'utilisation de l'HbA1c comme outil diagnostique pour le diabète et le pré-diabète basé sur les recommandations d'un panel d'experts internationaux incluant des représentants de l'ADA, de l'IDF et l'European association for the study of diabetes (EADS). Sur la base d'un lien épidémiologique entre HbA1c et les complications micro-vasculaires, les valeurs seuils pour l'Hb1Ac ont été établies pour le diabète à  $\geq 6,5\%$  et pour le pré-diabète entre 5,7 et 6,4%.

Pour Bennett [75], en comparaison de la glycémie plasmatique à jeun, l'HbA1c présente une meilleure spécificité mais une sensibilité plus basse. Concernant l'évaluation du risque d'apparition d'atteinte cardiovasculaire, on observe une possible supériorité de l'HbA1c par rapport à la glycémie à jeun [76]. La sensibilité imparfaite que semble posséder l'HbA1c implique en pratique clinique un important

taux de faux négatifs. Pour cela, certains auteurs suggèrent qu'il conviendrait d'abaisser le niveau d'HbA1c à 6,1% afin d'avoir un seuil optimal avec une sensibilité et une spécificité raisonnables pour dépister le plus précocement un diabète [77].

### **1.3.6. Avantages et limites d'utilisation de l'HbA1c**

L'HbA1c possède comme avantages par rapport aux glycémies à jeun et au test de tolérance au glucose (TTG) de ne pas nécessiter de mise à jeun ni de TTG, une bonne stabilité pré-analytique, une faible variabilité biologique intra-individuelle, l'absence d'influence de l'apport nutritionnel de la veille ou de l'activité physique et la possibilité d'être dosé à n'importe quel moment de la journée.

Cependant, l'utilisation de l'HbA1c possède plusieurs limites et inconvénients.

- *Liés à l'environnement et à des situations particulières*

La réalisation d'HbA1c est plus coûteuse que celle d'une glycémie à jeun et la valeur de l'HbA1c n'est pas forcément corrélée à la glycémie présente du patient.

L'origine ethnique semble également influencer le dosage. Plusieurs études montrent des valeurs plus élevées pour les personnes d'origine afro-américaine par rapport aux Caucasiens après ajustements des facteurs influençant les glycémies [68, 78, 79].

Des situations telles que l'insuffisance rénale chronique, l'alcoolisme, l'hypertriglycéridémie, l'hyperbilirubinémie, la prise répétée de vitamine C, de salicylés et d'opiacés semble faussement augmenter les valeurs d'HbA1c [63]. De même, une transfusion récente ou la prise de traitement stimulant l'érythropoïèse rajeunit la population de globule rouge et entraîne une diminution de l'HbA1c.

- *Liés aux globules rouges et l'hémoglobine*

Toute condition qui diminue la durée de vie des globules rouges telle que les anémies hémolytiques ou les saignements aigus ou chroniques entraîne un abaissement de l'HbA1c indépendamment des valeurs de glycémies. A l'opposé, un état favorisant une augmentation de la durée de vie des érythrocytes tel qu'une splénectomie ou une anémie aplasiques mène à une élévation de l'HbA1c de façon indépendante des glycémies. La carence martiale, première cause d'anémie à travers le monde, touchant plus de 20% des femmes réglées, pourrait altérer la structure de l'hémoglobine en rendant plus facile sa glycation et ainsi faussement augmenter les résultats de l'HbA1c [80, 81].

Les atteintes structurelles de l'hémoglobine et les thalassémies influencent également les valeurs d'HbA1c, soit en les élevant, soit en les abaissant faussement en fonction du processus pathologique impliqué et la méthode de dosage utilisée. Le tableau 5 résume les situations influençant les valeurs de l'HbA1c.

## Etat des connaissances

**Tableau 5: Facteurs interférant avec la mesure de l'Hb1Ac [63]**

	Situation avec HbA1c		
	Faussement élevée	Faussement abaissée	Pouvant être faussement élevée ou abaissée
<b>1. Variante de l'HbA1c</b>			
Variation génétique de l'hémoglobine (Hémoglobinopathies: HbS, HbC, HbF, HbE)			+
Dérivée de l'HbA1c modifiées chimiquement: Hb carbamylée formée lors d'insuffisance rénale	+		
<b>2. Réduction de durée de vie des érythrocytes</b>			
Anémie hémolytique		+	
Saignement aigu ou chronique		+	
Hypersplénisme		+	
<b>3. Médicaments et toxiques</b>			
Ethylisme chronique	+		
Abus d'aspirine ou d'opiacés	+		
Abus de vitamine C et E	+		
<b>4. Autres facteurs</b>			
Hyperbilirubinémie	+		
Hypertriglycéridémie	+		
Anémie ferripive	+		
Splénectomie	+		
Anémie aplastique	+		
Age (>70 ans)	+		
Grossesse		+	



### **Chapitre 1.4. Prévalence et les facteurs associés au contrôle glycémique**

La recherche de la littérature pour ce chapitre comprenait un examen approfondi des articles scientifiques en anglais ou en français disponible dans les bases de données telles que Pubmed, Scholar, Scirus en utilisant les mots-clés suivants: contrôle de la glycémie, HbA<sub>1c</sub>, gestion du diabète, contrôle du diabète, hémoglobine, traitement du diabète. En outre, les articles qui étaient jugés pertinents ont été utilisés pour avoir des articles supplémentaires en examinant leurs listes de références ainsi qu'en consultant d'autres qui les ont cités.

#### **1.4.1. Prévalence du mauvais contrôle glycémique**

Une majorité d'études sur le diabète a choisi l'HbA<sub>1c</sub> pour mesurer le contrôle glycémique du diabète [11, 12, 15]. Ce marqueur est fiable pour mesurer le contrôle glycémique du diabète. L'objectif du traitement est d'avoir un taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7,0% [21]. Une étude économique [82] a montré que les frais de soins médicaux augmentent de manière significative pour chaque augmentation de 1% au dessus 7,0% d'HbA<sub>1c</sub>. Malgré cela, la cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7,0% n'est pas atteinte pour une majorité de personnes diabétiques (Tableau 6).

## Etat des connaissances

**Tableau 6: Publications sur les prévalences du mauvais contrôle glycémique**

Régions/Pays	Références	Population	Méthode	% mauvais contrôle
Arabie Saoudite	[83]	613 DT2	Glycémie >10 mmol/ L	50%
Caroline du Nord rurale	[84]	693 DT2 âgées ≥ 65 ans	HbA1c ≥ 7%	36,4%
Pennsylvanie rurale	[85]	136 DT2 > 2 ans, > 18 ans	HbA1c ≥ 7%	25,0%
Iran	[86]	103 femmes	HbA1c ≥ 7%	56,3%
USA	[87]	1 482 (≥65 ans)	HbA1c ≥ 7%	29-73,0%
Kenya	[88]	305 DT1 et DT2	HbA1c > 8%	60,5%
Jordanie	[89]	917 DT2	HbA1c ≥ 7%	65,1
Royaume-Uni	[90]	10 663 DT2	HbA1c ≥ 7%	76-79%
Brésil	[91]	5 692 DT2, > 18 ans	HbA1c ≥ 7%	73%
Pacifique ouest	[92]	331 DT2, < 18 ans	HbA1c ≥ 7,5%	40%
Venezuela	[93]	3726 DT2	HbA1c ≥ 7%	75%
Afrique de l'Est, de l'Ouest et du centre	[94]	2 352 DT2, 53±15 ans	HbA1c ≥ 6,5%	71%
Europe de l'Est, Asie, Amérique Latine et Afrique	[95]	11 799 DT1 et DT2, ≥ 18 ans	HbA1c ≥ 7%	DT2: 63,6%
USA (Américain- Mexicains)	[96]	209 DT2, ≥ 75 ans	HbA1c ≥ 7%	65,1%
Finlande	[97]	1 764 DT1 et DT2, > 15 ans	HbA1c ≥ 7,5%	DT2: 66%
Ethiopie	[98]	102 DT1 et DT2, > 18 ans	HbA1c ≥ 7,6%	DT2: 86%
Congo	[43]	300 DT1 et DT2, 56±16ans	HbA1c ≥ 7%	68%
France	[99]	3324 DT2	HbA1c ≥ 7%	65%

### 1.4.2. Facteurs associés au mauvais contrôle glycémique

Atteindre et maintenir les cibles de contrôle glycémique optimal peut être difficile à cause de plusieurs facteurs. Plusieurs études réalisées en occident et dans les pays en développement ont évalué les facteurs associés au mauvais contrôle glycémique. Nous avons regroupé ces facteurs en six ensembles :

- (i) les facteurs démographiques : la minorité ethnique, l'âge, le sexe masculin, statut matrimonial et socioéconomique

#### Minorité ethnique

Aux USA, des études [100–103] ont révélé que des minorités ethniques (les noirs, les indiens et les hispaniques) avaient un mauvais contrôle glycémique. Selon une méta-analyse [79], le taux d'HbA1c est le plus élevé chez les Afro-Américains par rapport aux blancs non-hispaniques. Ces disparités raciales/ethniques dans la qualité des soins du diabète persistent même après ajustement sur le statut socio-économique, et l'accès aux soins [104]. Par rapport aux Blancs non-hispaniques, la probabilité de développer le diabète et de souffrir de complications liées au diabète était de 77% pour les Afro-Américains, 66% pour les Hispanique/Latinos et 18% pour les Américains asiatiques [105]. Pour Nwasuruba [104], de façon générale dans la population générale, les hispaniques ont un moins bon accès aux soins et un plus mauvais état de santé par rapport aux Blancs ou Noirs aux USA.

#### Age, Sexe et Statut matrimonial

Le jeune âge a été cité comme facteur associé au mauvais contrôle glycémique dans plusieurs études [85,90,106]. Cependant, Alnuaim [83] a rapporté que l'âge avancé était aussi associé au mauvais contrôle glycémique. Dans un autre travail effectué chez les sujets de 65 ans et plus, l'âge n'était pas associée aux niveaux de

## **Etat des connaissances**

---

HbA1c [87]. Dans des études conduites aux USA [103] et en Finlande[97], les hommes avaient un meilleur contrôle glycémique par rapport aux femmes diabétiques de type 2. Cependant, dans d'autres études [88, 107], l'âge et le genre n'avaient pas d'impact sur le niveau de l'HbA1c. Chez les sujets de 65 ans et plus, être marié était associé à un mauvais contrôle glycémique [84]. Pour Nichols [106], les caractéristiques personnelles expliquent peu les variations dans le contrôle glycémique chez les adultes avec un diabète de type 2 traités à l'insuline.

### Statut socioéconomique

L'association entre le contrôle glycémique et l'absentéisme au travail n'est pas clairement défini [108, 109]. Le statut d'emploi d'une personne et par conséquent, le statut économique, peut influencer directement son accès aux soins de santé et sa capacité de payer pour les médicaments ou les exigences de traitement, qui affectent à leur tour la bonne gestion de la maladie, et donc peut aggraver le pronostic du patient. Le mauvais contrôle glycémique est aussi associé au fait d'avoir un faible revenu [84] et un bas niveau d'éducation [110].

(ii) Les facteurs anthropométriques et comportementaux

### L'activité physique

L'activité physique modérée régulière peut diminuer les taux d'HA1c pour atteindre un niveau sans risques de complications du diabète [111]. Pour Loprinzi [112], l'activité physique adéquat couplé au bon contrôle glycémique est associé à moins de neuropathie.

### Tour de taille et indice de masse corporelle

Chez les femmes diabétiques iraniennes [86], le tour de la taille était associée à l'augmentation du taux de HbA1c. Chez les sujets diabétiques de type 2 traités par

## **Etat des connaissances**

---

l'insuline, Nichols [106] observait qu'un faible indice de masse corporelle était associé au mauvais contrôle glycémique.

(iii) Les facteurs en rapport avec le diabète

### Durée du diabète

Beaucoup de travaux [88, 89, 91] ont noté que l'augmentation de la durée du diabète était associée à une augmentation significative des valeurs d'HbA1c.

### Traitement du diabète

Les modalités du traitement du diabète sont associées au contrôle glycémique dans plusieurs études. L'insuline ou les médicaments antidiabétiques oraux étaient associés au mauvais contrôle glycémique dans plusieurs travaux [83–85, 88]. Selon Alnuaim [83], la raison de cette association était le fait que les doses d'insulinothérapie données soient sous-estimées par les soignants et les patients. Pour Nichols [106], les sujets diabétiques de type 2 traités par l'insuline seule ont un meilleur contrôle glycémique que ceux traités par l'insuline combinée aux antidiabétiques oraux.

### Le suivi médical et l'autogestion

Le suivi médical renforce et contribue au maintien de la personne diabétique à l'autogestion et ceci peut favoriser ainsi un meilleur contrôle glycémique. Rhee [113] a exploré la fidélité à la médication et le taux d'HbA1c avec une visite médicale annuelle dans une clinique de diabète en milieu urbain parmi 1560 personnes atteintes de diabète de type 2. Les résultats révèlent que les personnes ayant au moins une visite annuelle étaient plus fidèles à leur médication et avaient en moyenne une HbA1c plus basse (7,6%) comparativement à celles qui n'avaient pas de visite annuelle (HbA1c à 9,7%).

## Etat des connaissances

---

Les habitudes de vie telles les comportements d'auto gestion du diabète, suivre les recommandations des diététiciens ont des effets bénéfiques sur le contrôle glycémique [89, 114–116]. Pour ces études, une mauvaise adhésion aux recommandations du traitement contribue à obtenir un mauvais contrôle glycémique. Au Venezuela [93], la satisfaction à son traitement du diabète était associée au bon contrôle glycémique, mais pas la participation à un programme d'éducation.

Shojania [117] a montré dans une méta-analyse que certaines stratégies peuvent améliorer le contrôle glycémique. Les auteurs de cet article soulignaient que les stratégies de changements d'équipe et la gestion de façon particulière des cas s'associaient à des améliorations plus robustes.

Les difficultés d'autogestion pourraient être en partie reliées à la nature de la communication interpersonnelle entre le diabétique et le professionnel de santé. Une communication plus interactive faciliterait davantage la prise en charge des actions nécessaires pour l'autogestion du diabète par la personne concernée. L'approche traditionnelle vise à renforcer le traitement plutôt qu'être une opportunité de mettre à profit l'expertise de la personne diabétique et celle du professionnel de santé pour atteindre des buts communs [118]. D'autres déterminants peuvent influencer le processus d'autogestion. Entre autres, un manque de connaissances et des croyances erronées peuvent limiter la prise en charge du diabète [116,119].

(iv) Les facteurs environnementaux

### Durée du sommeil

Pour Tsai [120], le mauvais contrôle glycémique est plus fréquent chez les sujets qui estimaient avoir une mauvaise qualité du sommeil. Dans une étude récente [121] portant sur 2 134 diabétiques, il est apparu que l'HbA1c avait une tendance en

## **Etat des connaissances**

---

forme de U en fonction de la durée du sommeil et que cette tendance est affectée par la durée du diabète.

### Tabac

La consommation de tabac a été citée comme facteur du mauvais contrôle glycémique [122]. Ce paramètre ne semble pas être consistant car dans plusieurs autres études il n'apparaît pas être associé au mauvais contrôle glycémique [10, 123].

### Nutrition

Une nutrition saine et la prise de médicaments permettent non seulement de maîtriser la glycémie, mais aussi de mieux contrôler la tension artérielle et le cholestérol sanguin, ainsi que de réduire les complications micro vasculaires du diabète [124].

### Durée de travail et antécédent familial de diabète

Les données de 369 diabétiques de type 2 de la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) révèlent que les adultes qui travaillent plus de 40 heures par semaine étaient plus susceptibles d'avoir un mauvais contrôle glycémique ( $HbA_{1c} \geq 7,0\%$ ) par rapport à ceux qui travaillent 20 heures ou moins [125]. D'autres données de NHANES [123] portant sur 496 adultes diabétiques ont révélé que les sujets avec un risque familial élevé de diabète ont un mauvais contrôle glycémique ( $HbA_{1c} \geq 8\%$ ).

### Coût et accès aux soins

Une étude conduite aux USA [82] révélait que les frais pour soins médicaux pour les patients diabétiques étaient étroitement liée aux niveau de l' $HbA_{1c}$  avant et après ajustement sur l'âge, le sexe, maladie coronarienne et de l'hypertension.

## Etat des connaissances

---

Les auteurs [82] de cet article estimaient les charges standardisées de 3 ans variaient de 10 439 \$ pour les sujets diabétiques sans co-morbidité à 44 417 \$ pour ceux qui ont une maladie cardiaque et l'hypertension.

Juarez [126] a montré que la réduction l'HbA1c à des objectifs cibles peut ne pas aboutir immédiatement à des réductions de coûts, cependant le contrôle soutenu de l'HbA1c est associé à une réduction des coûts dans un délai de trois ans.

### Aide médicale

Pour beaucoup d'auteurs [84, 127], le manque d'assurance maladie est associé au mauvais contrôle glycémique. Au Brésil [91], l'accès aux soins de plusieurs professionnels, la participation à un programme d'éducation du diabète et une satisfaction de son traitement du diabète courant étaient associés au mauvais contrôle glycémique.

(v) Morbidité et mortalité associées

### Bilan biologique

Dans l'étude de Mullangeta [128], des corrélations positives ont été observées entre l'HbA1c et le taux de triglycérides sérique et avec le cholestérol total. Les auteurs de cette étude concluent qu'un meilleur contrôle de la glycémie et une amélioration de la dyslipidémie ont été observés chez les sujets diabétiques de type 2 sous traitement combiné de Metformine et le Glibenclamide.

### Complications cardiovasculaires

A Hawaï [129], les sujets diabétiques qui prenaient beaucoup de médicaments, jusqu'à 15 dans l'étude, avaient un mauvais contrôle glycémique. Dans cette étude, les patients qui avaient une morbidité élevée (plus de complications) avaient moins de risque d'avoir un mauvais contrôle glycémique.



## Etat des connaissances

---

### Qualité de vie

L'effet du contrôle glycémique sur la qualité de vie chez les sujets diabétiques n'est pas clair. En effet, certaines études [130,131] ont trouvé qu'un mauvais contrôle glycémique était associé à une mauvaise qualité de vie, tandis que d'autres [110,132] n'ont trouvé aucune association. Toutefois, pour Stolar [133], des complications vasculaires peut progresser chez les patients qui ont des taux d'HbA1c < 7,0% et peut même apparaître chez les patients non diagnostiqués sujets diabétiques en raison de l'augmentation transitoire des concentrations plasmatiques de glucose. Il est possible que les adultes atteints de diabète, aient une mauvaise qualité de vie en raison des complications de santé associées à un diabète mal géré, telles que la rétinopathie, la neuropathie et les atteintes cardiovasculaires. En outre, ceci peut s'expliquer par le fait que moins de complications diabétiques se trouvent parmi les sujets qui ont un meilleur contrôle glycémique.

### Mortalité

Le risque de mortalité était plus élevé chez les patients avec mauvais contrôle glycémique qui étaient en dialyse avancée ou qui avaient une maladie rénale chronique [134,135]. Dans une étude prospective (6 ans suivi) conduite au Royaume-Uni [136], il a été montré que toutes causes confondues, la mortalité des maladies cardiovasculaires a augmenté avec un taux élevé d'HbA1c. Dans la cohorte NHANES [38], les sujets diabétiques de type 2 avec un contrôle strict de la glycémie (HbA1c ≤ 6,5%) avaient une mortalité plus faible. Cependant, certaines études [72,137,138] ont trouvé une relation paradoxale entre l'HbA1c et la mortalité. Par exemple, dans l'étude "Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes" (ACCORD) [72], les sujets diabétiques dans le bras de contrôle strict de la glycémie (HbA1c moyen à 6,4%) avait plus de décès que ceux du groupe standard (HbA1c : 7,00 à 7,95%).

## Etat des connaissances

---

L'étude ACCORD [72] avait la particularité de concerner une population très âgés et d'avoir au moins deux facteurs de risques de maladies cardiovasculaires.

Pour plusieurs études [72, 137, 138], des régimes stricts de traitement peuvent éventuellement être plus nuisibles que bénéfiques dans certaines populations de sujets diabétiques tels que ceux ayant un plus grand nombre de co-morbidités. Dans une autre étude [71] à grande échelle similaire "the Action in Diabetes and Vascular Disease Preterex and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation" (ADVANCE), il n'y avait pas de différence dans le risque de mortalité parmi ceux dans le groupe de traitement intensif en comparaison du traitement traditionnel. Les participants de l'étude ADVANCE n'étaient pas tous avec un risque élevé de maladie cardiovasculaire. En outre, la cible souhaitée au niveau du contrôle glycémique était moins stricte avec l'HbA1c de 6,5%, par rapport au taux d'HbA1c de 6,0% souhaitée dans le protocole ACCORD.

### Maladies psychologiques (la dépression et anxiété)

Quatre-vingt pour cent des personnes atteintes de diabète de type 2 résident dans des pays à revenu faible et intermédiaire [139]. Pourtant, Mendenhall [140] a conclu que malgré le fardeau du diabète dans les des pays à revenu faible et intermédiaire, peu d'études ont examiné la comorbidité de la dépression et du diabète. Cet auteur [140] suggère que la dépression chez les personnes atteintes de diabète dans les pays à revenu faible et intermédiaire peut être plus élevée que dans les pays à revenu élevé.

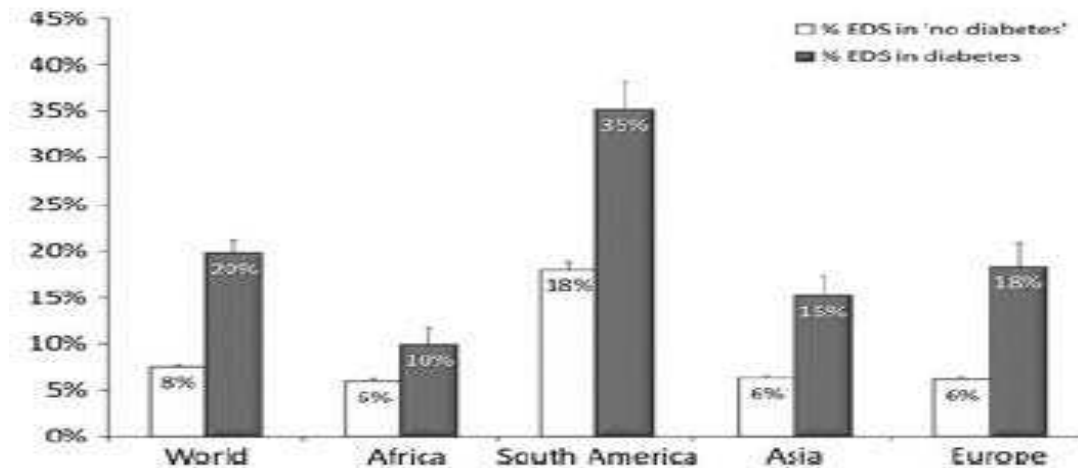
- Prévalences de l'anxiété/dépression en population générale

Selon Mommersteeg [141], globalement par rapport aux sujets non diabétiques, la prévalence d'un épisode de symptômes dépressifs était deux fois plus importante chez

## Etat des connaissances

---

les diabétiques, sauf en Afrique (figure 3). Dans la population générale en 2000, les troubles dépressifs étaient plus élevés chez les femmes (4930 pour 100 000) que chez les hommes (3199 pour 100 000) [142].



**FIGURE 1** Global and continental prevalence of an episode of depressive symptoms (EDS) in people with and without diabetes.

### **Figure 3: Prévalence globale et continentale des épisodes dépressives chez les diabétiques et les non diabétiques [141].**

- Prévalences de l'anxiété/dépression chez les diabétiques

Dans l'étude de Grigsby [143], la présence des symptômes d'anxiété concernait 40% des patients souffrant de diabète. Cette prévalence de symptômes d'anxiété était significativement plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes (55,3% vs 32,9%,  $P < 0,0001$ ).

Pour beaucoup d'auteurs [144, 145], la probabilité d'avoir une dépression est plus importante chez les sujets diabétiques de type 2 par rapport aux non diabétiques. Anderson [145] a conduit une méta-analyse portant sur 42 études a constaté que la prévalence d'une dépression majeur chez les personnes diabétiques était de 11% et la prévalence d'une dépression cliniquement pertinente était de 31%.

## Etat des connaissances

---

- Dépistage l'anxiété/dépression

Le diagnostic de la dépression est fondé sur des éléments cliniques. Plusieurs instruments de dépistage valides et fiables sont disponibles pour une utilisation dans les structures sanitaires [146, 147]. La version française du "Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)" permet d'identifier à la fois les symptômes d'anxiété et de dépression [148]. Cet outil est fiable et mesure les niveaux de symptômes dans la dernière semaine [149].

Cependant, le dépistage seul ne suffit pas. Il est important d'avoir en place un système pour confirmer le diagnostic, offrir les directives pour le traitement, et orienter les patients complexes, ou les patients qui ne répondent pas à une dose adéquate de deux antidépresseurs.

- Facteurs associés à l'anxiété/dépression chez les diabétiques

La revue de la littérature faite par Anderson [150] suggère que les troubles anxieux sont associés à l'hyperglycémie chez les patients diabétiques. Cet auteur mentionne cependant que des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'ampleur de la relation. Anderson soutient aussi que d'autres études sont nécessaires pour déterminer si la réussite du traitement de l'anxiété améliore le contrôle glycémique. En Allemagne [151], le sexe féminin, le plus jeune âge et le diabète de type 2 étaient les variables indépendamment associés aux symptômes d'anxiété. En Malaisie [152], le chômage, les femmes au foyer, l'HbA1c > 8,5%, antécédent familiale de maladie psychiatrique et le manque d'activité physique étaient les facteurs de risque indépendamment associés à l'anxiété. Surwit [153] a montré qu'une formation en gestion du stress durant une année était associée à une réduction significative du taux d'HbA1c, cependant les patients très anxieux n'avaient pas obtenu de bénéfice en terme de réduction de l'HbA1c.

## Etat des connaissances

---

Pour Engum [154], les facteurs associés à la dépression chez les diabétiques ont été les mêmes que dans la population non diabétique. En Malaisie [152], les prédicateurs importants de la dépression étaient le genre féminin, être Indiens d'Asie, l'état matrimonial (jamais marié, divorcé/veuf/séparé), avoir un antécédent familiale de maladie psychiatrique, avoir moins de 2 ans la durée du diabète et la consommation courante de l'alcool. La dépression chez les diabétiques est associé à la non-observance pour le traitement du diabète [155, 156], à l'augmentation des complications du diabète [157] et au mauvais contrôle glycémique [158]. Cependant, le mécanisme par lequel l'influence de la dépression sur les résultats de santé des diabétiques est incertain. Pour Egede [159], chez les diabétiques, la dépression empêche l'adoption de comportements d'autogestion efficace (l'activité physique, comportement alimentaire approprié et d'auto-surveillance de la glycémie) par l'intermédiaire d'une diminution de la motivation sociale. La dépression est associée non seulement à un mauvais contrôle de la glycémie, mais aussi à la présence de complications micro et macro vasculaires du diabète [157, 158, 160].

Du fait que la dépression et l'anxiété soient liés au contrôle glycémique, Kendzor [161] souligne la nécessité d'une intervention globale qui cible la prise en charge psychologique des patients diabétiques. Mendenhall [140] souligne la nécessité d'intégrer les soins de santé mentale dans les soins des diabétiques dans les systèmes de santé des pays à revenu faible et intermédiaire.

- Direction association diabète et dépression

Malgré ces études qui évoquent la forte association entre la dépression et le diabète de type 2. Les preuves suggèrent une relation bidirectionnelle entre la dépression et le diabète de type 2 [162, 163]. A ce jour il n'y a pas de preuve concrète pour confirmer la bidirectionnalité de la dépression et le diabète dans les pays à revenu

## Etat des connaissances

---

faible et intermédiaire, mais on peut émettre l'hypothèse qu'une même relation est vraie même dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

En effet, la dépression peut survenir comme une conséquence du diabète, mais peut être aussi un facteur de risque de l'apparition du diabète de type 2 [164].

En théorie, le risque accru de diabète de type 2 chez les personnes souffrant de dépression semble résulter d'une augmentation de la libération d'hormones, de l'altération de la fonction de transport du glucose, et une activation accrue immuno-inflammatoire [165]. Ces modifications physiologiques contribuent à la résistance à l'insuline et au dysfonctionnement des cellules bêta des îlots, qui conduisent à l'apparition du diabète de type 2 [162, 164, 166].

Le diabète contribue à la création d'un état dépression [167]. L'une des hypothèses est que la dépression chez les patients diabétiques résulte d'un état de stress chroniques psychosociaux que produit le fait d'avoir une maladie chronique [166].

### **PARTIE II : QUESTIONS, HYPOTHESES ET OBJECTIFS DE RECHERCHE**

Les facteurs influençant le contrôle du diabète semblent très complexes et ne peuvent de ce fait, être étudiés isolément. En effet, les facteurs de risque semblent différer selon qu'ils s'agissent des sujets diabétiques de type 1 ou de type 2, ou encore selon les traitements du diabète. L'effet protecteur de l'obésité sur le risque de mauvais contrôle glycémique chez les sujets diabétiques de type 1 et son effet délétère chez les diabétiques de type 2 en est un bon exemple [168, 169].

Du point de vue de la prévention, la connaissance des facteurs influençant le contrôle glycémique est d'un intérêt majeur puisque ces facteurs contribuent à une augmentation de la morbidité et la mortalité chez les patients diabétiques. Beaucoup de travaux [2, 139] portent à croire que l'incidence du diabète est en augmentation et les moyens de prévention des complications qui en font toute sa gravité doivent également être mis en place. Ainsi un ciblage des populations diabétiques à risque permettrait notamment d'y parvenir plus efficacement dans un contexte de pays à faibles revenus. Les données publiées sur les facteurs de risque du mauvais contrôle glycémique dans les pays au Sud du Sahara sont rares. En particulier, les caractéristiques démographiques, du diabète et psychologiques que nous étudions dans le présent travail, sont tous potentiellement associées significativement au mauvais contrôle glycémique chez les sujets diabétiques de type 2.

La connaissance de ces facteurs est d'autant plus intéressante d'un point de vue de santé publique, que la mise en place d'une stratégie de contrôle permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients.

## **Questions, hypothèses et objectifs**

---

### **Chapitre 2.1. Questions**

Nous nous sommes posé les questions suivantes :

- quelle est la fréquence du mauvais contrôle glycémique estimé avec une HbA1c > 7,0% chez les patients diabétiques de type 2 subsahariens ?
- quels sont les facteurs influençant le contrôle glycémique du diabétique de type 2 en Guinée et au Cameroun ?
- quelle est la prévalence des symptômes anxieux ou dépressif des sujets diabétiques de type 2 mesuré avec l'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) en Guinée?
- existe t-il un lien entre contrôle glycémique des sujets diabétiques de type 2 de Guinée et un état anxieux ou dépressif ?

### **Chapitre 2.2. Hypothèses**

Dans le cadre de nos travaux, nous formulons les hypothèses suivantes :

- moins de 50% des diabétiques de type 2 guinéens et camerounais ont un bon contrôle glycémique.
- l'état d'anxiété ou de dépression influence négativement le contrôle glycémique des sujets diabétiques de type 2 recrutés en Guinée.

### **Chapitre 2.3. Objectifs**

Cette étude avait pour objectif de déterminer la fréquence du mauvais contrôle glycémique chez les sujets diabétiques de type 2 au Cameroun et en Guinée et d'identifier les déterminants sociodémographiques, psychologiques, du diabète et de la prise en charge médicale qui pourraient l'influencer.



## Questions, hypothèses et objectifs

---

Les données de la cohorte "Amélioration de l'Accès à l'HbA1c en Afrique subsaharien" permettent d'apporter des résultats supplémentaires à une littérature parfois insuffisante sur ces associations.

### **2.3.1. Objectif principal**

L'objectif principal de cette thèse était de préciser l'ampleur du mauvais contrôle glycémique et les associations existantes entre des facteurs sociodémographiques, facteurs du diabète, facteurs psychologiques et le mauvais contrôle glycémique chez les sujets diabétiques de type 2 en Afrique Subsaharienne.

### **2.3.2. Objectifs spécifiques**

- 1) Évaluer la prévalence du mauvais contrôle glycémique chez les sujets diabétiques de type 2 au Cameroun et en Guinée.
- 2) Déterminer les facteurs sociodémographiques (Age, sexe, site de résidence, niveau d'éducation), du diabète (Durée, traitement, appartenance à une association, mesure précédente d'HbA1c), mesures anthropométriques (BMI) associés au mauvais contrôle glycémique.
- 3) Déterminer les facteurs sociodémographiques (Age, sexe, site de résidence, niveau d'éducation), du diabète (Durée, traitement, appartenance à une association, mesure précédente d'HbA1c, mesure d'HbA1c), mesures anthropométriques (BMI) associés à la dépression et à l'anxiété. Cette partie a porté uniquement sur la population des sujets diabétiques de type 2 en Guinée où les facteurs psychologiques ont été évalués avec l'échelle «Hospital Anxiety and Depression Scale».

### **PARTIE III : MATERIEL ET METHODES**

Ce paragraphe décrit la méthodologie utilisée à l'inclusion des patients dans l'étude "Amélioration de l'Accès à l'HbA1c en Afrique subsaharien (4A)". Il présente l'étude 4A de type translationnelle, puis précise les sites de recrutement, l'échantillon et la taille de la population et la procédure de collecte des données. Puis, nous avons présenté les variables de l'étude ainsi que les instruments de mesure. Enfin, nous avons détaillé les analyses effectuées.

#### **Chapitre 3.1. Cohorte «Amélioration de l'accès à l'HbA1c en Afrique sub-saharienne».**

Cette étude se proposait l'inclusion d'au moins 1000 sujets diabétiques dont le diabète était connu depuis une année ou plus. L'objectif de l'étude était d'étudier si l'introduction de la mesure de l'HbA1c en routine avec une rétroaction immédiate des résultats aux patients et éducation, permettrait d'améliorer le contrôle du diabète (une baisse prévue du taux d'HbA1c moyenne de 1%) dans le contexte de l'Afrique sub-saharienne.

L'étude 4A est réalisée sur une évaluation de base du contrôle du diabète, des complications du diabète et des connaissances des patients au sujet des soins. Une évaluation trimestrielle du contrôle du diabète avec une rétroaction immédiate aux patients et la dispensation d'une éducation ciblée, était prévue durant une période de 12 mois de suivi. Le suivi du diabète consistait à la mesure du taux d'HbA1c et la traduction de la mesure en valeur de glycémie moyenne. La détermination de l'HbA1c et l'éducation des patients se faisaient pendant les consultations de routine.

## Matériel et méthodes

---

Cette étude a été soutenue par une subvention de la « Fédération Internationale du Diabète BRIDGES », un projet de la Fédération internationale du diabète, grâce à une subvention éducative de « Eli Lilly and Company ».

### Chapitre 3.2. Sites de l'étude (Guinée et Cameroun)

L'étude a été menée dans 10 centres de soins du diabète dans deux pays d'Afrique subsaharienne : Cameroun (6) et Guinée (4). Les sites choisis sont pratiquement ceux où il existe une prise en charge des diabétiques dans le pays.

Les régions sanitaires couvertes en Guinée (pays ouest-africain de 10 millions d'habitants) étaient Conakry, Labé, Kankan et Boké (voir figure 3). Chaque centre se situe dans des régions différentes écologiquement et culturellement les uns des autres.

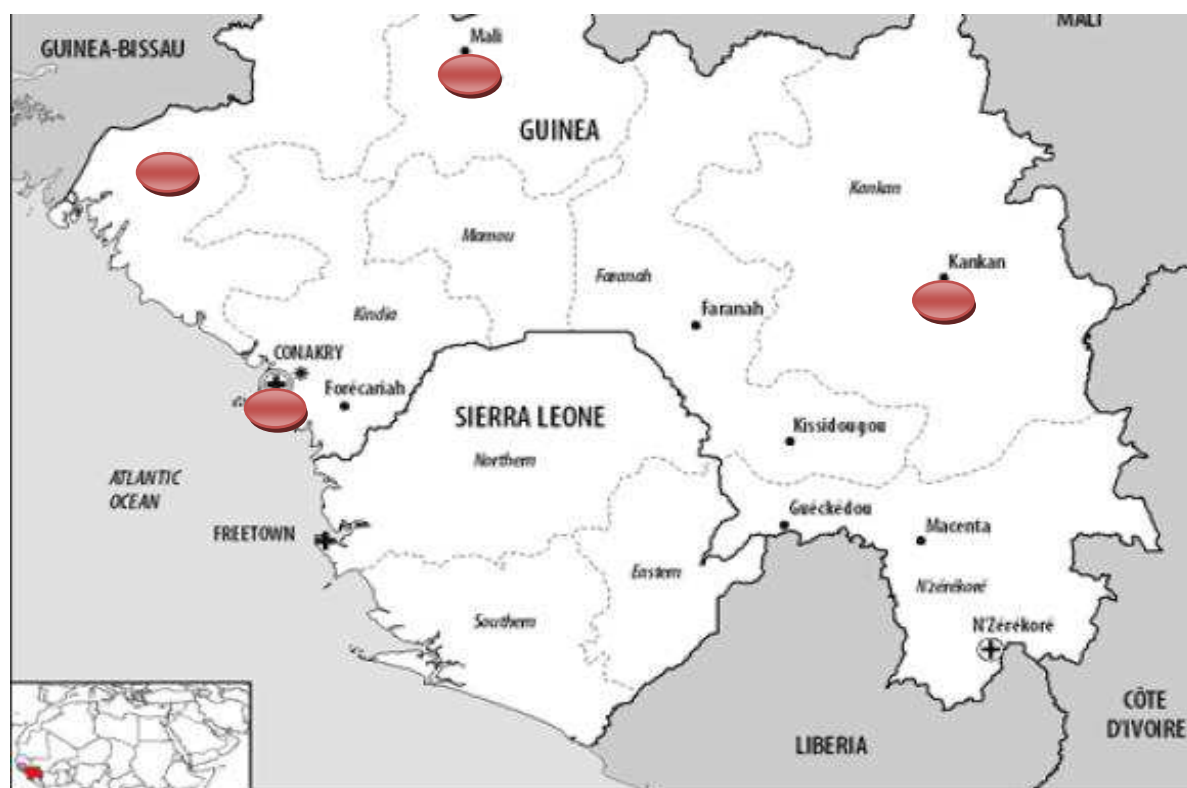


Figure 4: Carte des centres participants en Guinée

## Matériel et méthodes

En Guinée, le paludisme demeure l'endémie majeure et la première cause de morbidité et de mortalité dans les groupes les plus vulnérables de la population, à savoir les enfants de moins de cinq ans et les femmes enceintes [170]. Les statistiques sanitaires indiquent qu'en 2002 le taux de prévalence au niveau national était de 18 % pour l'ensemble de la population et de 21 % chez les femmes enceintes [170].

Au Cameroun (Figure 4), les districts sanitaires couverts étaient Yaoundé, Garoua, Buea, Ebolowa, Bamenda, Bafoussam couvrant également quatre zones écologiques du Cameroun (pays d'Afrique centrale avec 20 millions d'habitants).

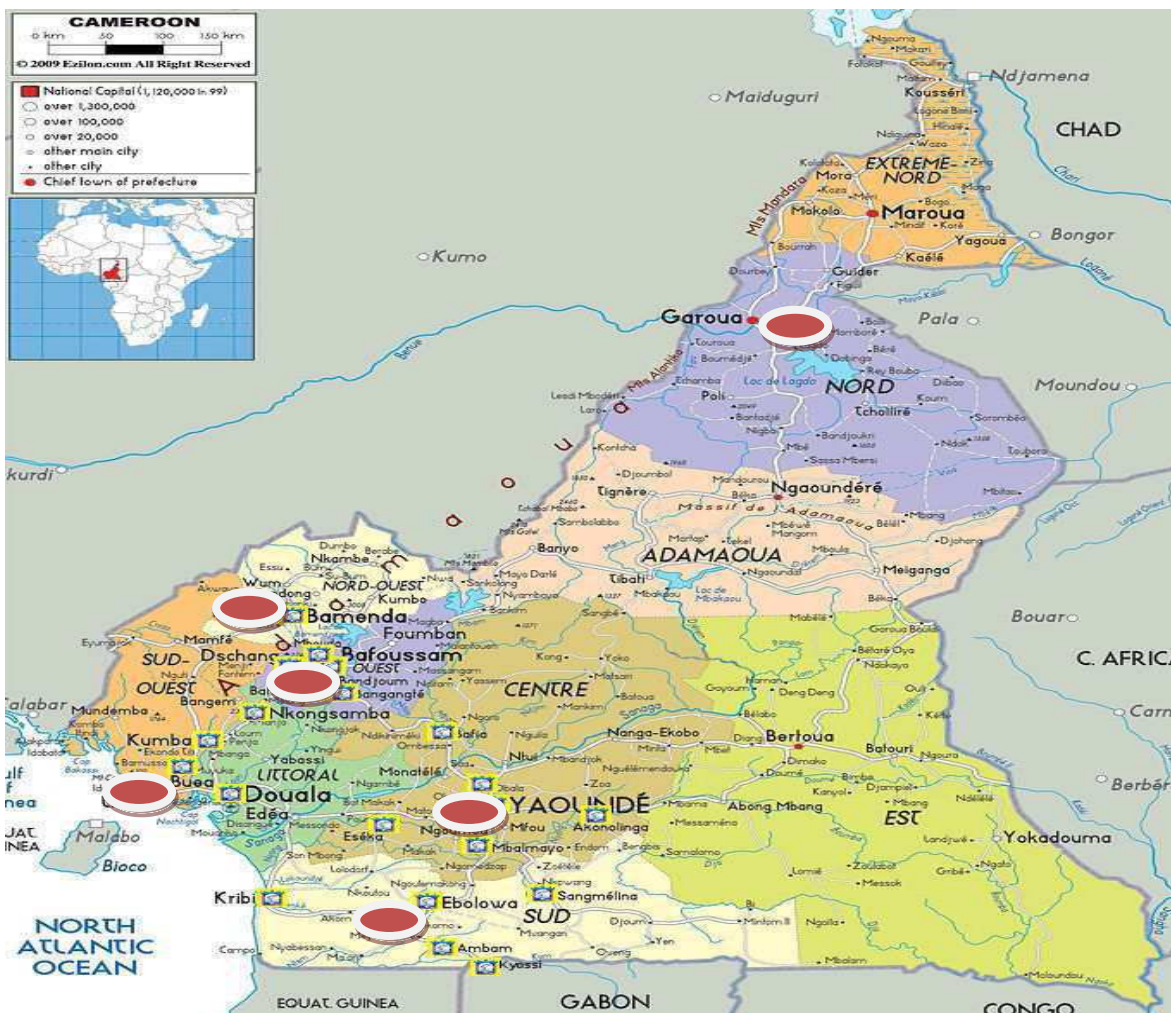


Figure 5: Carte des centres participants au Cameroun

### Chapitre 3.3. Taille de la population de l'étude 4A et échantillon

#### 3.3.1. Echantillon

L'échantillon de l'étude était constitué de toutes les personnes avec un diagnostic de diabète confirmé, indépendamment du type, suivis pendant au moins 12 mois avant l'étude et n'ayant pas l'intention de migrer du site d'étude pendant l'année suivante. Le suivi précédent de 12 mois avant, a été choisi pour refléter les soins habituels du patient pour pouvoir le comparer aux 12 mois d'intervention dans une méthodologie d'étude avant et après. Les patients ont été inclus après avoir donné un consentement éclairé.

#### 3.3.2. Taille échantillon

La taille de l'échantillon cible était de 1000 participants. Pour pouvoir détecter une différence de 1 unité (1% d'hémoglobine glyquée) entre les échantillons avec une déviation standard de 1,2%, le coefficient alpha de 0,001 et 0,8 de puissance en utilisant un test bilatérale, une population minimale de 80 sujets est requise. Les méthodologistes de l'étude ont décidé d'un échantillon de 100 patients par centre pour tenir compte de possibles abandons en cours de suivi, et pour fournir une puissance suffisante pour des analyses fiables, collectivement et au niveau des centres participants.

### **Chapitre 3.4. Formation des équipes et recrutement des sujets**

Dans chaque centre, un médecin et une infirmière ont été formés au protocole de l'étude (usage du questionnaire, mesure des paramètres anthropométriques, cliniques, biologiques et éléments de l'éducation). La formation a été menée en utilisant des méthodes et des programmes similaires dans les 10 centres en deux lots. Les formations des médecins et infirmiers ont été données par l'investigateur principal et le superviseur du projet local.

Le recrutement des patients a été réalisé en deux phases. La première phase a été réalisée uniquement dans quatre centres (2 par pays) avec 1081 patients inclus. Malgré le nombre total de patients qui était supérieur à l'objectif initial de 1000, les évaluateurs du projet ont recommandé de maintenir tous les 10 sites identifiés au départ dans le protocole validé. L'inclusion des 6 sites complémentaires a ensuite été réalisée (deuxième phase de l'enrôlement), conduisant à l'augmentation du nombre de participants de l'étude. Ainsi, 1349 patients ont été inclus au total, ce qui correspond à une augmentation de 35% par rapport aux objectifs de départ. Les chiffres de l'inclusion se répartissent comme suit : Cameroun 813 patients soit 135,5% d'enregistrements valides (600 initialement prévus) Guinée 536 soit 134% d'enregistrements valides (400 initialement prévus).

### **Chapitre 3.5. Recueil des données**

Les sujets ont été rencontrés individuellement à la consultation externe du centre par des médecins chercheurs des deux pays. Avant de répondre, des explications simples ont été fournies sur la procédure et un exemple sur le choix de réponse. Pendant la rencontre d'environ une heure, un questionnaire a été rempli pour recueillir les informations du diabète et sociodémographiques. Un questionnaire

## Matériel et méthodes

---

auto administré a permis de recueillir les informations psychologiques des personnes qui savaient lire. Les sujets ont aussi bénéficié d'un examen clinique qui a permis de renseigner les informations anthropologiques et cliniques.

Un prélèvement capillaire a permis de mesurer l'HbA1c afin de connaître de façon objective par cet indicateur fiable, le niveau de contrôle du diabète. De plus, un échantillon sanguin a été prélevé pour chaque sujet à des fins de bilan biologique.

Le questionnaire "Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)" pour évaluer les symptômes d'anxiété et de dépression se limitait à la population diabétique de la Guinée.

### Chapitre 3.6. Variables de l'étude

#### 3.6.1. Contrôle glycémique

Dans cette étude, chaque site participant avait un appareil dénommé l'IN2IT® [(171,172)] de Biorad pour mesurer l'HbA1c. L'HbA1c a été dosée dans un échantillon de sang capillaire par spectrophotométrie pour tous les patients. Cet appareil utilise un système de chromatographie en phase liquide à haute performance avec une méthode d'affinité au boronate pour séparer l'HbA1c de celle non glycosylée. Le calibrage et l'usage de la cartouche de vérification du système IN2IT® étaient les procédures de contrôle de qualité prises pour assurer l'exactitude des mesures. Le coefficient de variation de l'IN2IT® est < 4%. Les résultats de l'HbA1c ont été communiqués au patient immédiatement.

Les limites de mesure de l'automate IN2IT® fournies par le constructeur, oscillaient entre 4 et 14%. L'absence de linéarité au dessus de 14% d'HbA1c de l'IN2IT® a contribué au choix d'une modélisation par régression logistique plutôt

## Matériel et méthodes

---

qu'une régression linéaire pour identifier les facteurs associés au mauvais contrôle glycémique.

Dans un premier article, l'HbA1c pris comme variable à expliquer, a été dichotomisée pour être cohérent avec la plupart des études traitant du contrôle glycémique. Ainsi un individu avec une valeur d'HbA1c égal ou supérieure à 7,0% a été considéré comme ayant un mauvais contrôle glycémique. Si l'individu avait une valeur d'HbA1c inférieure à 7,0%, alors il était considéré comme ayant un bon contrôle glycémique.

Dans le second article, l'HbA1c pris comme variable explicative a été catégorisée en bon contrôle glycémique (HbA1c < 7,0%), contrôle glycémique sous-optimal (HbA1c : 7-9,0%) et mauvais contrôle glycémique (HbA1c > 9,0%).

### **3.6.2. Etats anxieux et dépressif**

Les symptômes d'anxiété et de dépression ont été évalués en utilisant le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [147, 148, 173].

Nous avons utilisé la version française du HADS qui a déjà été validé en milieu hospitalier [148]. Le HADS mesure les niveaux des symptômes au cours de la dernière semaine. Il existe une corrélation entre le HADS et d'autres instruments utilisés pour mesurer l'anxiété et la dépression. Il s'agit entre autre du "Beck's Depression Inventory", du " Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory", du " the Symptom Checklist 90 Scale" et du " Montgomery-Asberg Depression Rating Scale" [149]. Une caractéristique principale du HADS est que les éléments qui pourraient être attribués à des maladies physiques, comme l'insomnie, la fatigue, des maux de tête, des étourdissements, le sommeil, les troubles de l'appétit ont été omis pour éviter les cas de faux positifs chez les personnes souffrant de maladies somatiques. L'instrument HADS a 14 questions: sept associées à la dépression (HADS-D) et sept



## Matériel et méthodes

---

liées à l'anxiété (HADS-A). Chaque question a quatre réponses possibles à partir de zéro (pas de symptômes) à trois (symptômes maximum). La sévérité des symptômes est déterminée par le score total obtenu dans chaque sous-échelle (HADS-A et HADS-D) et est classée: 0-7 (normal), 8-10 (trouble léger) et 11-21 (trouble marqué). La sous échelle HADS-D couvre principalement l'anhédonie et une perte d'intérêt, qui sont des symptômes dépressifs de base, tandis que la sous échelle HADS-A couvre les principales caractéristiques de l'anxiété à savoir l'inquiétude et la tension.

Dans le second article, les scores HADS-A et HADS-D ont été pris comme les variables à expliquer et ont été dichotomisés.

### 3.6.3. Variables sociodémographiques

Dans le contexte de cette thèse les variables sociodémographiques susceptibles d'être associés au mauvais contrôle glycémique ou aux symptômes d'anxiété/dépression étaient:

- le pays de recrutement: le questionnaire permettait de distinguer les patients diabétiques recrutés au Cameroun et ceux recrutés en Guinée.
- le type de structure: les patients étaient suivis pour leur diabète par des endocrinologues dans un centre hospitalo-universitaire ou dans un hôpital local par des médecins généralistes.
- la zone de résidence: cette variable a été catégorisée en résidence en zone urbaine pour les patients recrutés à Conakry, capitale de la Guinée et résidence en zone rurale pour ceux recrutés à l'intérieur du pays.
- le sexe: il a été catégorisé en sexe féminin et sexe masculin.

## Matériel et méthodes

---

- l'âge: c'est une variable renseignée en continue à la base. Dans le premier article l'âge a été classée selon le 3ème quartile en groupe de <65 ans ou groupe de 65 ans et plus. Dans le second article, l'âge a été considérée en continue.
- le niveau de scolarité: cette variable a été catégorisée en illettré, inférieur ou égale au lycée et supérieur au lycée dans le premier article. Dans le second article, cette variable a été dichotomisée en inférieur à 7 ans de scolarité et égale ou supérieure à 7 ans de scolarité.
- le statut d'emploi: les sujets diabétiques ont catégorisés en deux groupes (ceux avec un emploi ou ceux sans emploi).
- le statut socio-économique: les variables statut d'emploi et le niveau de scolarité ont été utilisées pour construire le statut socio-économique. Cette variable a été catégorisée en faible statut (Bas niveau d'éducation et être sans emploi) et haut statut (Haut niveau d'éducation et/ou être avec emploi).
- le statut matrimonial: cette variable a été dichotomisée en deux groupes: ceux qui sont mariés (Marié ou vit en couple) et ceux qui sont célibataires (célibataire, veuf, séparé).

### 3.6.4. Variables du diabète

Les variables du diabète susceptibles d'être associés au mauvais contrôle glycémique ou aux symptômes d'anxiété/dépression étaient :

- la durée du diabète: cette variable numérique était exprimée en nombre d'années. Dans le premier article la durée du diabète a été classée selon

## Matériel et méthodes

---

le 1er quartile en groupe de < 3 ans ou groupe de 3 ans et plus. Dans le second article, la durée du diabète a été considérée en continue.

- le type de traitement du diabète: du fait du faible pourcentage (1,8%) des utilisateurs de la phytothérapie seule et de l'incertitude de son efficacité, cette modalité n'a pas été considérée dans cette variable. Le type de traitement du diabète a été catégorisée en groupe avec régime alimentaire seul, groupe avec des antidiabétiques oraux seuls et en groupe avec de l'insuline seule ou avec des antidiabétiques oraux dans le premier article. Dans le second article, les patients ont été repartis en deux : ceux qui prenaient l'insuline et ceux qui n'en prenaient pas.
- le nombre d'injection d'insuline par jour: pour les patients traités par l'insuline, le nombre d'injection d'insuline par jour a été catégorisée en ceux avec une injection et ceux avec plus d'une injection.
- la possession d'un glucomètre: cette variable catégorielle a été dichotomisé en oui possède un glucomètre ou non ne possède pas de glucomètre.
- l'auto-surveillance de la glycémie: cette variable catégorielle a été dichotomisé en oui pour les sujets qui contrôlaient au moins une fois leur glycémie dans le mois et non pour ceux qui en faisaient moins.
- la mesure précédente de l'HbA1c: à la question de savoir si le patient avait mesuré au moins une fois son HbA1c, depuis le diagnostic de son diabète, les sujets ont été regroupés en "oui ou non".

### 3.6.5. Variables anthropométriques, habitudes de vie et cliniques

Les variables anthropométriques et cliniques susceptibles d'être associés au mauvais contrôle glycémique ou aux symptômes d'anxiété/dépression étaient :

- le poids: cette variable numérique était exprimée en kilogramme (Kg) mesurée pour chaque patient.
- la taille: cette variable numérique était exprimée en mètre (m) mesurée pour chaque patient.
- l'indice de masse corporelle (IMC) (kg/m<sup>2</sup>): l'IMC est égal au poids (en kg) divisé par le carré de la taille (en mètre). Cette variable continue a été classée en deux catégories dans le premier article : IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> et ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>. Dans le second article, l'IMC a été considérée comme variable continue.
- le tabagisme actuel: cette variable a été catégorisée en fumeur actuel et non fumeur actuel.
- l'alcool : la consommation d'alcool durant le mois précédent l'inclusion à l'étude a été catégorisée en consommation d'alcool ou non consommateur d'alcool.
- l'hypertension artérielle : lors de l'entretien, les patients ont déclaré s'ils étaient hypertendus connus ou non. Les patients ont été catégorisés en non connus hypertendus, connus hypertendus sans traitement et connus hypertendus avec traitement.
- la pression artérielle systolique : cette variable continue, mesurée chez chaque patient a été dichotomisée en inférieure à 130 mm Hg et supérieure ou égale à 130 mm Hg.

## Matériel et méthodes

---

- la pression artérielle diastolique : cette variable continue, mesurée chez chaque patient a été dichotomisée en inférieure à 80 mm Hg et supérieure ou égale à 80 mm Hg.

### Chapitre 3.7. Méthodes de saisie et d'analyse statistique

#### 3.7.1. Saisie, poolage des données et logiciels utilisés

Les données recueillies en Guinée ont été collectées sur des appareils numériques portables appelés par leurs sigles anglais: PDA pour "Personal Digital Assistant". Chaque PDA intégrait un masque de saisie sous format Epi-data identique pour tous les quatre sites du pays. Ces données ont été transférées sur le logiciel SPSS20. Les données du Cameroun ont été recueillies sur papier, puis enregistrés sur Epi-data. Pour chaque pays, les investigateurs procédaient au contrôle de qualité des informations de 10% des sujets inclus.

Les masques de saisie étaient différents (les codes) pour les sites au Cameroun. Ces bases de données ont été transférées sur le logiciel SPSS20 pour être polées à l'aide de la fonction: RENAME VARIABLES (Ancienne variable=Nouvelle variable). Une base de données a été ainsi constituée pour tous les sites du Cameroun. Dans une seconde étape, les bases de données des deux pays ont été polées. Cette base a été par la suite nettoyée. Les données ont été sécurisées et anonymisées pour des raisons éthiques. Le nettoyage des données et la maintenance de la base de données ont été réalisées entre Décembre 2011 et Février 2012. Lorsque la co-variable présentait moins de 5% de données manquantes dans la population d'analyse, on imputait par la médiane (pour les variables quantitatives) ou par le mode (variables qualitatives).

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SAS version 9.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC) ou SPSS20.

### 3.7.2. Analyses descriptives et des associations

Pour décrire les populations, les caractéristiques des diabétiques de type 2 ont été décrites à l'inclusion selon :

- le pays de recrutement (Cameroun et Guinée) pour le premier article.
- le sexe (Femme et Homme) pour le second article.

Les variables quantitatives ont été présentées selon la moyenne ou la médiane avec les indicateurs de dispersion (Ecart-type et percentile).

Les variables qualitatives ont été décrites par les fréquences des différentes modalités.

### 3.7.3. Analyses des associations

Pour déterminer les différences entre les caractéristiques des patients selon le pays de recrutement ou le genre, les tests suivant ont été utilisés:

- le test du CHI-carré a été utilisé pour évaluer les associations entre deux variables qualitatives.
- les associations entre une variable qualitative et une variable quantitative ont été évaluées par les tests de Student ou de Mann-Whitney.
- les tests de corrélation de Pearson ou de Spearman ont été utilisés pour mesurer l'association entre deux variables quantitatives.

Pour déterminer les facteurs des diabétiques de type 2 associés au mauvais contrôle, à l'anxiété et à la dépression, une modélisation à partir d'un modèle de régression logistique non-conditionnelle a été choisie. Les odds-ratio (OR) bruts et ajustés et intervalle de confiance (IC) à 95% ont été présentés.

La régression logistique est un modèle permettant d'exprimer la relation entre une variable dichotomique d'intérêt (le statut mauvais/bon contrôle, pas

## Matériel et méthodes

---

d'anxiété/anxiété, Dépression/Pas de dépression) et des variables quantitatives ou qualitatives.

X=1 signifie que l'individu a un mauvais contrôle et X=0 que l'individu a un bon contrôle. L'utilisation du modèle logistique a l'avantage, grâce à la fonction de lien Logit, d'interpréter facilement les coefficients estimés avec le calcul d'un Odds Ratio (OR).

Dans le cas simple d'un modèle à une seule variable dichotomique, que l'on nomme par exemple Z<sub>1</sub>, avec β<sub>1</sub> son coefficient, et si on appelle P<sub>1</sub> la probabilité d'être malade chez les exposés (Z<sub>1</sub>=1), et P<sub>0</sub> la probabilité d'être malade chez les non exposés (Z<sub>1</sub>=0), l'odds ratio se définit comme suit :

$$OR = \frac{P_1 / (1 - P_1)}{P_0 / (1 - P_0)} = e^{\beta_1}$$

Cette formule se généralise dans le cas d'un modèle de régression logistique multi variée, avec Z un vecteur de variables et β les coefficients associés.

Plusieurs stratégies existent pour réaliser une modélisation. La stratégie de modélisation multiple que nous avons utilisée comprenait cinq (5) étapes:

- 1) Analyse univariée
- 2) Etude des colinéarités entre les variables puis choix des variables candidates au modèle multivarié
- 3) Identification des variables à conserver dans les modèles multivariés
- 4) Etude des interactions
- 5) Vérifications de la qualité du modèle

### **Chapitre 3.8. Financement de la thèse**

Nous avons bénéficié en 2009 d'une Allocation Société Francophone du Diabète (SFD) (Ex ALFEDIAM) de Recherche Francophone d'un montant de 20.000 Euros. La SFD est une société savante francophone, référent scientifique en Diabétologie et Maladies Métaboliques.



### **PARTIE IV : RESULTATS**

### **Chapitre 4.1. Mauvais contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2 au Sud du Sahara: limite de l'accès à un test d'HbA1c**

*L'article composant ce chapitre est intitulé:*

**"Poor glycaemic control in type 2 diabetes in the South of the Sahara: the issue of limited access to an HbA1c test"**

*(Soumis à Diabetes Research and Clinical Practice)*

### Résumé

#### **Mauvais contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2 au Sud du Sahara: limite de l'accès à un test d'HbA<sub>1c</sub>**

##### Auteurs :

Alioune Camara, Naby M. Baldé, André P. Kengne, Mansour M. Diallo, Amadou Kaké, Beverley Balkau, Fabrice Bonnet, Eugène Sobngwi

##### Justification

Le diabète de type 2 est une maladie chronique non transmissible de plus en plus croissante dans le monde y compris en Afrique sub-saharienne. La gestion du diabète de type 2 reste un défi en Afrique. Les complications micro-vasculaire à long terme et macro-vasculaires du diabète sont responsables d'une morbidité et une mortalité importante. Plusieurs études ont démontré l'effet bénéfique du bon contrôle glycémique sur le développement de complications à long terme du diabète. L'ampleur d'un mauvais contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 en Afrique n'a pas été beaucoup étudiée, et les prédicateurs du mauvais contrôle glycémique n'ont pas reçu une attention particulière.

##### Objectifs

L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence et les facteurs prédictifs du mauvais contrôle glycémique chez les patients diabétiques de type 2 vivant en Afrique sub-saharienne.

## Résultats

---

### Méthodes

Il s'agit d'une étude transversale portant sur 1267 personnes (61% de femmes) atteints de diabète de type 2 (âge moyen : 58 ans) recrutés dans 10 structures de santé de prise en charge du diabète au Cameroun (n=766) et en Guinée (n=501). Les données ont été recueillies sur une période d'un an et concernaient les informations démographiques, les antécédents de diabète, l'hypertension artérielle, les mesures anthropométriques, la glycémie à jeun et l'hémoglobine glyquée (HbA1c). Les facteurs associés au mauvais contrôle glycémique (HbA1c  $\geq$  7,0% (53 mmol/mol)) ont été étudiés par une analyse par régression logistique.

### Résultats

L'indice de masse corporelle moyen était de  $27,4 \pm 5,8$  kg/m<sup>2</sup> et la durée moyenne du diabète était de  $7,6 \pm 6,3$  ans. La plupart des patients était traitée avec un anti diabétique oral seul (62% au total, 66% au Cameroun et 56% en Guinée). Seulement 21% ont eu une mesure de l'HbA1c avant l'étude. Parmi les 962 sujets (76%) souffrant d'hypertension, seulement 42% étaient sous traitement antihypertenseur à l'inclusion.

Parmi les 1267 patients, 939 (74%) avaient un taux d'HbA1c  $\geq$  7,0% ( $\geq$  53 mmol/mol) dont 388 (41%) avaient un taux d'HbA1c  $\geq$  10,0% ( $\geq$  86 mmol/mol). La fréquence du mauvais contrôle glycémique était de 74%, plus élevée en Guinée (84%) qu'au Cameroun (68%);  $p < 0,001$ .

Les facteurs associés au mauvais contrôle glycémique dans les modèles de régression multi variables étaient : avoir été recruté en Guinée [Odds Ratio : 2,91 (Intervalle de confiance à 95% (2,70 - 4,11)), l'âge de  $< 65$  ans [1,40 (1,04 - 1,88 )], la durée du diabète  $\geq 3$  années [2,36 (1,74 - 3,21)], le traitement par : anti diabétique oral [ 3,46 (2,28 - 5,26)], l'insuline seule ou avec anti diabétique oral [7,74 (4,70 - 12,74)] et l'absence d'une mesure précédente de l'HbA1c en Guinée [2,96 (1,30-6,75)].

## Résultats

---

### Conclusion

Le pourcentage de patients avec un mauvais contrôle glycémique est aussi élevé au Cameroun et en Guinée que les pourcentages signalés dans d'autres pays. Le recrutement en Guinée, le jeune âge, la longue durée du diabète, le traitement par anti diabétique oral avec ou sans insuline, et le manque de mesures précédent d'HbA1c ont été les principaux facteurs prédictifs du mauvais contrôle glycémique.

Un accès limité à l'HbA1c semble être un facteur clé associé à un mauvais contrôle glycémique en Guinée, et doit être traité par des politiques de santé visant l'amélioration des résultats des soins du diabète.

### Article

#### **Poor glycemic control in type 2 diabetes in the South of the Sahara: the issue of limited access to an HbA1c test**

Alioune Camara, MD MSc,<sup>1,2</sup> Naby M. Baldé, MD,<sup>1</sup> André P. Kengne, MD PhD,<sup>3</sup> Mansour M. Diallo, MD,<sup>1</sup> Amadou Kaké, MD,<sup>1</sup> Beverley Balkau, PhD,<sup>4</sup> Fabrice Bonnet, MD PhD,<sup>2,5</sup> Eugène Sobngwi, MD PhD,<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Department of Endocrinology, University Hospital, Conakry, Guinea

<sup>2</sup> INSERM, CIC 0203, University Hospital of Pontchaillou, Rennes, France

<sup>3</sup> Non-Communicable Diseases Research Unit, South African Medical Research Council & University of Cape Town, Cape Town, South Africa

<sup>4</sup> INSERM, U1018, University Paris Sud 11, Paris, France

<sup>5</sup> Departments of Endocrinology, University Hospital, Rennes, France

<sup>6</sup> Central Hospital and Faculty of medicine and biomedical sciences university, Yaounde, Cameroon

<sup>7</sup> Institute of Health & Society, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom

Abstract 225 words

Main text 2273 words

28 references

3 Tables

Correspondance to:

CAMARA Alioune

INSERM, CIC 0203, University Hospital of Pontchaillou, Rennes, France

Université de Rennes 1. CHU de Rennes.

Faculté de Médecine. 35043 Rennes Cedex.

Tel: +33 2 23 23 47 13 (secrétariat) or +33 2 99 26 86 52 (bureau)

aliounec@gmail.com

## Résultats

---

### Abstract

*Background:* - Management of type 2 diabetes remains a challenge in Africa. The objective of this study was to evaluate the prevalence and predictors of poor glycemic control in patients with type 2 diabetes living in sub-Saharan.

*Patients and methods:* - This was a cross-sectional study involving 1267 people (61% women) with type 2 diabetes (mean age 58 years) recruited across health facilities in Cameroon and Guinea. Predictors of poor glycemic control (HbA1c  $\geq$  7.0% (53 mmol/mol)) were investigated via logistic regressions.

*Results:* - The mean body mass index was  $27.4 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup>, and 74% of patients had poor glycemic control. Predictors of poor glycemic control in multivariable regression models were recruitment in Guinea [Odds Ratio: 2.91 (95% confidence interval 2.07 to 4.11)], age < 65 years [1.40 (1.04 to 1.88)], diabetes duration  $\geq$  3 years [2.36 (1.74 to 3.21)], treatment with: oral glucose control agents [3.46 (2.28 to 5.26)], insulin alone or with oral glucose control agents [7.74 (4.70 to 12.74)] and absence of a previous HbA1c measurement in Guinea [2.96 (1.30 to 6.75)].

*Conclusion:* - Poor control of blood glucose is common in patients with type 2 diabetes in these two countries. Limited access to HbA1c appears to be a key factor associated with poor glycemic control in Guinea, and should be addressed by health policies targeting improvement in the outcomes of diabetes care.

*Keywords:* Type 2 diabetes, glycemic control, sub-Saharan Africa

### 1. Introduction

Type 2 diabetes is a common and rapidly growing chronic non-communicable disease worldwide [1], including in sub-Saharan Africa [2]. The long-term microvascular and macrovascular complications of diabetes are responsible for significant morbidity and mortality. The growing population of people in need of care for diabetes is a challenge for low-income countries where non-communicable diseases are adding to the burden of communicable diseases [3].

Several large clinical trials have demonstrated the beneficial effect of glycaemic control on the development of long-term complications of diabetes [4]. Despite this evidence, a high proportion of patients with diabetes remains poorly controlled [5]. This is the case in Africa where a large number of people with diabetes do not reach the recommended HbA1c targets [6]. The difficulties to achieve an appropriate glycaemic control in developing countries are likely due to a limited access to adequate health services, poor education level, reduced access to medical education and a lack of monitoring of glucose control. The magnitude of poor glycaemic control in patients with type 2 diabetes in Africa has not been extensively investigated, nor have the predictors of poor glycaemic control received greater attention in this setting.

The main aim of this study was to determine the prevalence and investigate the predictors of poor glycaemic control in patients with type 2 diabetes across outpatient diabetes clinics in Cameroon and Guinea. We specifically investigated whether prior measures of HbA1c affect subsequent glycaemic control.



### 2. Population and methods

#### *2.1 Source of data*

Patients with type 2 diabetes included in the current study were recruited and examined as part of the baseline evaluation of the project "Improving access to HbA1c in sub-Saharan Africa", which has been described previously [7]. In brief, data were collected over a one year period between 2009 and 2010 and included demographics, history of diabetes, blood pressure and anthropometric measurements, fasting blood glucose and glycated haemoglobin (HbA1c).

#### *2.2 Study sites and population*

Patients were recruited in 10 diabetes management centers including six regional centers in Cameroon (a Central African country with 18 million inhabitants) and four regional centers in Guinea (a West African country with 10 million inhabitants). The centres were either university hospitals (UH) where patients were seen by endocrinologists or regional hospitals (RH) where patients were seen by general physicians or diabetologists. Prior to the study "Improving access to HbA1c in sub-Saharan Africa", these centers monitored metabolic control of patients with fasting capillary blood glucose. The study protocol was approved by the Ethics Committees of the Ministries of Public Health in Cameroon and Guinea. Participants were informed of the purpose of the study and signed an informed consent. Between August 2009 and October 2010, 1349 patients with type 1 or type 2 diabetes were selected at outpatient visits. The inclusion criteria were: being diagnosed with diabetes since at least one year and being 16 years of age or older. For the current analyses, patients with missing data on the duration of diabetes and age were excluded ( $n = 17$ ), as well as those with type 1 diabetes ( $n = 65$ ). Thus, data from 1267 patients with type 2 diabetes were analysed.

## Résultats

---

### *2.3 Measurements and operational definition*

In this study, HbA1c was measured in a capillary blood sample by spectrophotometry using the Biorad ® IN2IT devices [8,9]. A good glycemetic control was defined as HbA1c < 7.0% (< 53 mmol/mol) [(37)].

The following data were collected: country of recruitment, health facility (University or Regional hospital), gender (Female or Male), age (dichotomized into < 65 or ≥ 65 years), marital status (married, single), level of education (Illiterate, ≤ High school, > High school), employment (employed or unemployed), duration of diabetes (grouped as 1-2 and ≥ 3 years), treatment of diabetes (categorized as diet only, oral glucose control agents alone, insulin alone or with oral glucose control agents), self-monitoring of blood glucose (yes or no), waist and hip circumferences. Among the 350 subjects who were treated with insulin, information about the number of injections per day was available for 262 patients who were grouped as 1 and 2-3 injections per day. The socioeconomic status was based on the employment status and level of education. The body mass index (BMI) was calculated using Quetelet's index (weight / height<sup>2</sup>) and expressed in kilograms per meters square (kg/m<sup>2</sup>) and was further dichotomized into < 25 and ≥ 25 kg/m<sup>2</sup>.

The American Diabetes Association definition of hypertension was applied: i.e. systolic/diastolic blood pressure ≥ 130/80 mmHg or antihypertensive treatment [10]. The patients were classified for hypertension status as normal, unknown hypertension, known hypertension with treatment and known hypertension without treatment.

### *2.4 Statistical analysis*

## Résultats

---

Data are presented as mean  $\pm$  SD or as [median (quartile 1, quartile 3)] for continuous variables and as count (%) for categorical variables. The Pearson correlation coefficient was used to measure the continuous association between HbA1c and fasting glucose. Patients from Cameroon and Guinea were combined for the analysis the predictors of poor glyceemic control.

Predictors with  $p \leq 0.30$  in univariable analysis were entered into a multivariable logistic regression models, and factors associated with poor glyceemic control retained from backward selections. Interaction terms were tested and those significant at  $p < 0.10$  were added to the final model. Odds ratios and 95% confidence intervals were calculated and a value of  $p < 0.05$  was considered statistically significant. The quality of the final model was verified by the Hosmer and Lemeshow fit test and the area under receiver operating characteristic curve. Analyses used SAS software (version 9.3, SAS Institute, Cary, NC).

## Résultats

---

### 3. Results

#### *3.1 Characteristics of the study population*

The characteristics of the 1267 patients with type 2 diabetes included in the study are presented in Table 1; 60% were from Cameroon; 54% were followed in university hospitals; 30% were illiterate. The mean duration of diabetes was  $7.6 \pm 6.3$  years [median 6 years (25<sup>th</sup>-75<sup>th</sup> percentiles: 3-10)]. The mean age was  $58.4 \pm 10.5$  years [median 58 years (52- 65)]. They were mostly treated with an oral oral glucose control agents alone (62% overall, 66% in Cameroon and 56% in Guinea). Among patients who were receiving insulin, the information of number of injections per day was available for 262. Most of them (90.1%) had two or three injections per day. In all 39% of patients reported that they self-monitored their blood glucose, more frequently in Guinea (42%) than in Cameroon (38%). Only 21% had had a previous determination of HbA1c prior to the study. The mean body mass index (BMI) was  $27.4 \pm 5.8$  kg/m<sup>2</sup>, which was significantly higher in Cameroon ( $28.6 \pm 6.2$  kg/m<sup>2</sup>) than in Guinea ( $25.5 \pm 4.7$  kg/m<sup>2</sup>);  $p < 0.001$ . Among the 962 subjects (76%) with hypertension, only 42% were on antihypertensive therapy at inclusion.

#### *3.2 Glycemic and blood pressure control*

Among the 1267 patients, 939 (74%) had an HbA1c  $\geq 7.0\%$  ( $\geq 53$  mmol/mol) of whom 388 (41%) had an HbA1c  $\geq 10.0\%$  ( $\geq 86$  mmol/mol) (Table 2). The frequency of poor glycemic control was 74% overall and significantly higher in Guinea (84%) than in Cameroon (68%);  $p < 0.001$ . The average HbA1c was  $8.9 \pm 2.5\%$  ( $74 \pm 4$  mmol/mol) and fasting glucose averaged  $9.4 \pm 4.3$  mmol/L. HbA1c and fasting glucose were significantly and positively correlated with each other ( $r = 0.68$ ,  $p < 0.001$ ). A blood pressure below 130 / 80 mmHg was observed in only 250 subjects

## Résultats

---

(20%) and only 75 (6%) patients had both glycemia and blood pressure values below the recommended thresholds.

### *3.3 Univariable predictors of poor glycemic control*

Demographic factors significantly associated with poor glycemic control were: recruitment in Guinea [odds ratio: 2.52 (95% confidence interval: 1.89 to 3.34)] and age under 65 years [1.33 (1.01 to 1.75)]. Diabetes was more likely to be poorly controlled among those with little education [1.53 (1.13 to 2.07)] (Table 2). Compared to the patients with < high school, those with  $\geq$  high school were the most likely to have poor glycemic control even though this did not reach statistical significance. Clinical and behavioural factors associated with poor glycemic control were the presence of high diastolic blood pressure [1.39 (1.07 to 1.80)], absence of previous measures of HbA1c [1.68 (1.25 to 2.25)], diabetes duration  $\geq$  3 years [2.61 (1.97 to 3.47)], treatment with oral glucose control agents [2.55 (1.75 to 3.72)], insulin alone or with oral glucose control agents [6.25 (3.94 to 9.91)]. Those who had two or more insulin injections per day had a significantly higher odds ratio of having a poor glycemic control [OR: 2.98; 95% CI: (1.14 to 7.75)] than those with one injection per day. Normal weight (BMI < 25 kg/m<sup>2</sup>) was also associated with poor glycemic control [1.43 (1.09 to 1.88)].

### *3.4 Multivariable predictors poor glycemic control*

The variables significantly associated with poor glycemic control based on a threshold of  $p < 0.30$  in univariate models, were entered altogether in the same multivariable model. Then backward selection procedures were applied to retain the final predictors (Table 3). Of all the interactions terms tested, only the interaction between country and previous measurement of HbA1c ( $p = 0.06$ ) was significant and was

## Résultats

---

therefore added to the final model which included: recruitment in Guinea [2.91 (2.07 to 4.11)], age < 65 years [1.40 (1.04 to 1.88)], diabetes duration  $\geq$  3 years [2.36 (1.74 to 3.20)], treatment with oral glucose control agents alone [3.46 (2.28 to 5.26)], insulin alone or with oral glucose control agents [7.74 (4.70 to 12.74)] and no previous measurement of HbA1c in Guinea [2.96 (1.30 to 6.75)]. The level of education, the body mass index, the diastolic blood pressure and the number of insulin injections were not significantly related to the glyceemic control in the multivariate model.

The Hosmer and Lemeshow chi-square statistic for the final multivariable model was 1.50 ( $p = 0.98$ ); and the area under the ROC curve was 73%.

### 4. Discussion

This study has revealed that three out of four patients with type 2 diabetes in the participating centres in two Sub-Saharan African countries (Cameroon and Guinea), had poor glycaemic control and only 6% were at target control levels for glycaemia and blood pressure values. On average, the diagnosed duration of diabetes was eight years at enrolment in the study. Recruitment in Guinea, younger age, longer duration of diabetes, treatment with oral glucose control agents with or without insulin, and lack of previous HbA<sub>1c</sub> measures were the main predictors of poor glycaemic control.

High frequencies of poor glycaemic control for type 2 diabetes, defined by HbA<sub>1c</sub> thresholds of 6.5% (48 mmol/mol) or 7.0% (53 mmol/mol), have been reported across regions around the world. In "The International Diabetes Mellitus Practice Study" (IDMPS) [11], conducted in low-income countries, the frequency of poor glycaemic control in type 2 diabetes ranged from 63% in Asia to 64% in Eastern Europe and Latin America. In the "Diabcare Africa study" [6] conducted across six African countries, the prevalence of HbA<sub>1c</sub>  $\geq$  6.5% ( $\geq$  48 mmol/mol) was 71%.

After adjusting for the others variables the level of education was not associated with poor glycaemic control. Our result in terms of level of education was similar to that reported in Michigan [12]. However, a low level of education was associated with poor glycaemic control in Jordan [13] and in Mexican Americas in the United States [14].

Our study confirmed that a longer duration of diabetes is significantly associated with poor glycaemic control [15,16], as observed in the natural history of the disease. Furthermore, among patients with longstanding diabetes, those with normal BMI were more likely to have poor glycaemic control, possibly reflecting the effect of weight loss in the context of poor glycaemic control [17]. We also found young age to

## Résultats

---

be associated with poor glycemic control, in line with some reports in the literature [18-20] but not all [15,21]. Treatment with oral glucose lowering agents or insulin was associated with poorer glycemic control, most likely reflecting the phenomenon of reverse causality, i.e. more intensive treatment being required by the presence of elevated glycaemia. A poor glycemic control was more frequently observed among patients who were treated with drugs (oral agents and / or insulin), but more so in those who were treated with insulin (alone or in combination with oral drugs). Some studies [22,23] have reported a link between poor glycemic control and treatment with a combination of oral glucose lowering agents and insulin. These results may reflect a delay in the introduction of insulin in the treatment of patients with poor glycemic control [4,24] but also to the intensification of insulin therapy with insufficient insulin doses.

Affordable access to HbA1c measurements for people with diabetes remain a challenge in developing countries [25], which may affect the quality of care and explain the correlation found in our study lack of access to HbA1c and poor glycemic control in Guinea. Indeed, HbA1c measurement is the cornerstone in strategies for initiating and intensifying treatments for people with diabetes [26]. Availability of HbA1c has been associated with improved glycemic control [26], both by positively affecting the attitude of healthcare providers [28], and improving adherence to treatments in patients.

The cross-sectional nature of this study limits inferences about causality of relationships between the predictors identified in the study and poor diabetes control in our sample. This study is also limited by the lack of information on physical activity, psychological status, and compliance to treatment, other factors that may influence glycemic control and the outcomes of diabetes care.



## Résultats

---

In conclusion, the percentage of patients with poor glycemic control is as high in Cameroon and Guinea as has been reported in a number of other countries. Limited access to HbA1c monitoring appears to be a contributing factor. These findings suggest that increased access to an HbA1c test could be an important step in health policies to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes from Sub Sahara Africa.

## **Résultats**

---

### **Acknowledgments**

This project is supported by a grant from the BRIDGES International Diabetes Federation, a project of the International Diabetes Federation, supported by an educational grant from Eli Lilly and Company

We are grateful to Jacques Chaperon for his invaluable contribution (Department of Public Health, University of Rennes 1, Faculty of Medicine, retired). We also thank all the health professionals who contributed to the recruitment and follow-up of patients in the current study.

### References

- [1] Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(1):4-14.
- [2] Hall V, Thomsen RW, Henriksen O, Lohse N. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999-2011: Epidemiology and public health implications. a systematic review. *BMC Public Health* 2011;11(1):564.
- [3] Mbanya JCN, Motala AA, Sobngwi E, Assah FK, Enoru ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. *The Lancet* 2010;375(9733):2254-66.
- [4] 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). *The Lancet* 1998;352(9131):837-53.
- [5] Karter AJ, Moffet HH, Liu J, Parker MM, Ahmed AT, Ferrara A, et al. Achieving good glycemic control: initiation of new antihyperglycemic therapies in patients with type 2 diabetes from the Kaiser Permanente Northern California Diabetes Registry. *Am J Manag Care* 2005;11(4):262.
- [6] Sobngwi E, Ndour-Mbaye M, Boateng KA, Ramaiya KL, Njenga EW, Diop SN, et al. Type 2 diabetes control and complications in specialised diabetes care centres of six sub-Saharan African countries: The Diabcare Africa study. *Diabetes Res Clin Pract* 2012;95(1):30-6.
- [7] Sobngwi E, Balde N. de la théorie à la pratique: améliorer l'accès à la mesure de l'Hba. *Thérapies Émergentes Pour Diabète* 2011;36.
- [8] Martin M, Leroy N, Sulmont V, Gillery P. Evaluation of the In2it® analyzer for HbA1c determination. *Diabetes Metab* 2010;36(2):158-64.
- [9] Marzullo C, Minery M, Guemazi F, Stojiljkovic D, Benoît M. Dosage délocalisé de l'hémoglobine A1c sur l'analyseur In2it™ dans le cadre d'une consultation de diabétologie pédiatrique. *Immuno-Anal Biol Spéc* 2010;25(1):34-7.
- [10] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2014. *Diabetes Care* 2014;37(Supplement\_1):S14-S80.
- [11] Chan JCN, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot J-M, Ferreira SRG, Hancu N, et al. Multifaceted Determinants for Achieving Glycemic Control The International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care* 2009;32(2):227-33.
- [12] Blaum CS, Velez L, Hiss RG, Halter JB. Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. *Diabetes Care* 1997;20(1):7-11.
- [13] Khattab M, Khader YS, Al-Khawaldeh A, Ajlouni K. Factors associated with poor glycemic control among patients with Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2010;24(2):84-9.
- [14] Otiniano ME, Al Snih S, Goodwin JS, Ray L, AlGhatrif M, Markides KS. Factors associated with poor glycemic control in older Mexican American diabetics aged 75 years and older. *J Diabetes Complications* 2012;26(3):181-6.
- [15] Benoit S, Fleming R, Philis-Tsimikas A, Ji M. Predictors of glycemic control among patients with type 2 diabetes: a longitudinal study. *BMC Public Health* 2005;5(1):36.
- [16] Verma M, Paneri S, Badi P, Raman PG. Effect of increasing duration of diabetes mellitus type 2 on glycated hemoglobin and insulin sensitivity. *Indian J Clin Biochem* 2006;21(1):142-6.
- [17] Arner P, Pollare T, Lithell H. Different aetiologies of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in obese and non-obese subjects. *Diabetologia* 1991;34(7):483-7.

## Résultats

---

- [18] Chiu CJ, Wray LA. Peer Reviewed: Factors Predicting Glycemic Control in Middle-Aged and Older Adults With Type 2 Diabetes. *Prev Chronic Dis* 2010;7(1).
- [19] El-Kebbi IM, Cook CB, Ziemer DC, Miller CD, Gallina DL, Phillips LS. Association of younger age with poor glycemic control and obesity in urban african americans with type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 2003;163(1):69-75.
- [20] Rothenbacher D, Rüter G, Saam S, Brenner H. Younger patients with type 2 diabetes need better glycaemic control: results of a community-based study describing factors associated with a high HbA1c value. *Br J Gen Pract* 2003;53(490):389.
- [21] Ko S-H, Park S-A, Cho J-H, Ko S-H, Shin K-M, Lee S-H, et al. Influence of the Duration of Diabetes on the Outcome of a Diabetes Self-Management Education Program. *Diabetes Metab J* 2012;36(3):222.
- [22] Al-Nuaim AR, Mirdad S, Al-Rubeaan K, Al-Mazrou Y, Al-Attas O, Al-Daghari N. Pattern and factors associated with glycemic control of Saudi diabetic patients. *Ann Saudi Med* 1998;18(2):109-12.
- [23] Valle T, Koivisto VA, Reunanen A, Kangas T, Rissanen A. Glycemic control in patients with diabetes in Finland. *Diabetes Care* 1999;22(4):575-9.
- [24] Fox KM, Gerber PRA, Bolinder B, Chen J, Kumar S. Prevalence of inadequate glycemic control among patients with type 2 diabetes in the United Kingdom general practice research database: A series of retrospective analyses of data from 1998 through 2002. *Clin Ther* 2006;28(3):388.
- [25] Rahlenbeck SI. Monitoring of glycemic balance in diabetics living in Africa: a review of glycated hemoglobin measurement methods. *Santé Montrouge Fr* 2002;12(3):337-41.
- [26] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
- [27] Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22(11):1785-9.
- [28] Dorchy H, Roggemans MP, Willems D. Glycated hemoglobin and related factors in diabetic children and adolescents under 18 years of age: a Belgian experience. *Diabetes Care* 1997;20(1):2-6.

## Résultats

**Table 1.** Characteristic (mean  $\pm$  SD or n (%)) of the 1267 type 2 diabetes patients from Cameroon and Guinea.

	Total (N=1267)	Cameroon (n=766)	Guinea (n=501)
Age (years)	58.4 ( $\pm$ 10.5)	58.7 ( $\pm$ 10.7)	57.8 ( $\pm$ 10.1)
Monitoring site: University Hospital	688 (54%)	380 (50%)	308 (61%)
Women	775 (61%)	461 (60%)	314 (63%)
Married	881 (70%)	499 (65%)	382 (76%)
Unemployed	612 (48%)	383 (50%)	229 (46%)
Level of education			
Illiterate	378 (30%)	162 (21%)	216 (43%)
$\leq$ High school	678 (53%)	500 (65%)	178 (36%)
> High school	211 (17%)	104 (14%)	107 (21%)
Treatment of diabetes			
Diet only	130 (10%)	53 (7%)	77 (15%)
oral glucose control agents alone	787 (62%)	509 (66%)	278 (56%)
insulin alone or with oral glucose control agents	350 (28%)	204 (27%)	146 (29%)
Number insulin injections per day (n=262)	1.9 ( $\pm$ 0.3)	1.9 ( $\pm$ 0.4)	1.9 ( $\pm$ 0.3)
Diabetes duration (years)	7.6 ( $\pm$ 6.3)	7.5 ( $\pm$ 6.5)	7.8 ( $\pm$ 5.9)
Previous measurement of HbA1c	266 (21%)	232 (30%)	34 (7%)
Self-monitoring of blood glucose	498 (39%)	289 (38%)	209 (42%)
Known hypertension	962 (76%)	534 (70%)	428 (85%)
Hip (cm)	101 ( $\pm$ 11.4)	102 ( $\pm$ 11.8)	99.6 ( $\pm$ 10.7)
Waist (cm)	94.8 ( $\pm$ 13)	96.2 ( $\pm$ 14.1)	92.7 ( $\pm$ 10.6)
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	27.4 ( $\pm$ 5.8)	28.6 ( $\pm$ 6.2)	25.6 ( $\pm$ 4.7)

## Résultats

**Table 2.** Odds ratios for factors associated with poor diabetes control (HbA1c  $\geq$  7%) in type 2 diabetes patients in Cameroon and Guinea

		HbA1c < 7% (n=328)		HbA1c $\geq$ 7% (n=939)		OR non adjusted (95% CI)	
Country	Cameroon	248	(32%)	518	(68%)	Ref	-
	Guinea	80	(16%)	421	(84%)	2.52	1.89-3.34
Monitoring site	University Hospital	171	(25%)	517	(75%)	Ref	-
	Regional Hospital	157	(27%)	422	(73%)	0.89	0.69-1.14
Age	$\geq$ 65 years	102	(30.0%)	238	(70.0%)	Ref	-
	< 65 years	226	(24.4%)	701	(75.6%)	1.33	1.01-1.75
Sex	Man	138	(28%)	355	(72%)	Ref	-
	Woman	190	(24%)	584	(75%)	1.19	0.93-1.54
Marital status (Married)	No	101	(26%)	285	(74%)	Ref	-
	Yes	227	(26%)	654	(74%)	1.02	0.78-1.34
Employment	Unemployed	169	(28%)	443	(72%)	Ref	-
	Employed	159	(24%)	496	(76%)	1.19	0.92-1.53
Level of education	Illiterate	78	(20.6%)	300	(79.4%)	1.53	1.13-2.07
	$\leq$ High school	193	(28.5%)	485	(71.5%)	Ref	-
	>High school	57	(27.0%)	154	(73.0%)	1.07	0.76-1.52
Treatment of diabetes	Diet only	64	(49.2%)	66	(50.8%)	Ref	-
	oral glucose control agents alone	217	(27.6%)	570	(72.4%)	2.55	1.75- 3.72
	insulin alone or with oral glucose control agents	47	(13.4%)	303	(86.6%)	6.25	3.94-9.91
Number injections per day (n=262)	1	7	(26.9%)	19	(73.1%)	Ref	-
	2-3	26	(11.0%)	210	(89.0%)	2.98	1.14 - 7.75
Duration of diabetes	<1-3 years	114	(41.8%)	159	(58.2%)	Ref	-
	$\geq$ 3 years	214	(21.5%)	780	(78.5%)	2.61	1.97-3.47
Previous measurement of HbA1c	Yes	91	(34.2%)	175	(65.8%)	Ref	-
	No	237	(23.7%)	764	(76.3%)	1.68	1.25-2.25
Self-monitoring of blood glucose	Yes	132	(26.5%)	366	(73.5%)	Ref	-
	No	196	(25.5%)	573	(74.5%)	1.05	0.82-1.36
Body mass index	$\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup>	231	(28.3%)	586	(71.7%)	Ref	-
	<25 kg/m <sup>2</sup>	97	(21.6%)	353	(78.4%)	1.43	1.09-1.88
Hypertension	unknown hypertension	86	(28.2%)	219	(71.8%)	Ref	-
	known hypertension treated	103	(25.6%)	300	(74.4%)	1.14	0.82-1.59
	known hypertension without treatment	139	(24.9%)	420	(75.1%)	1.19	0.87-1.63
Blood pressure systolic $\geq$ 130 mmHg	No	100	(28.3%)	254	(71.7%)	Ref	-
	Yes	228	(25.0%)	685	(75.0%)	1.18	0.89-1.56
Blood pressure diastolic $\geq$ 80 mmHg	No	135	(30.1%)	314	(69.9%)	Ref	-
	Yes	193	(23.6%)	625	(76.4%)	1.39	1.07-1.80

## Résultats

**Table 3.** Odds ratios (95% confidence intervals) of factors associated independently with poor glycemic control (HbA1c $\geq$ 7%) in type 2 diabetes patients in Cameroon and Guinea

	OR (95% CI) without interaction term	OR (95% CI) with interaction term
Country (Guinea)	2.62 (1.90 -3.61)	2.91 (2.07 - 4.11)
Age (<65 years)	1.39 (1.03 -1.88)	1.40 (1.04 - 1.88)
Duration of diabetes ( $\geq$ 3 years)	2.36 (1.74 -3.20)	2.36 (1.74 - 3.21)
Treatment of diabetes		
oral glucose control agents alone	3.38 (2.23 -5.12)	3.46 (2.28 - 5.26)
insulin alone or with oral glucose control agents	7.60 (4.62 -12.48)	7.74 (4.70 - 12.74)
Previous measurement of HbA1c (none)	1.43 (1.04 -1.98)	
No previous measurement of HbA1c in Guinea		2.96 (1.30 - 6.75)
No previous measurement of HbA1c in Cameroon		1.28 (0.91 - 1.81)

### **Chapitre 4.2. Prévalence de l'anxiété et de la dépression chez les patients diabétiques Africains de Guinée: association avec les niveaux d'HbA1c**

L'article composant ce chapitre est intitulé:

**"Prevalence of anxiety and depression among diabetic Africans patients in Guinea: association with HbA1c levels"**

*(Accepté dans la revue Diabetes & Metabolism)*



### Résumé

#### **Prévalence de l'anxiété et de la dépression chez les patients diabétiques Africains de Guinée: association avec les niveaux d'HbA1c**

##### Auteurs :

Camara Alioune, Baldé Naby Moussa, Enoru Sostanie, Bangoura Joseph Samah, Sobngwi Eugène, Bonnet Fabrice.

##### Justification

Actuellement, plus de 80% des personnes atteintes de diabète vivent dans des pays à revenu faible et intermédiaire. Des études récentes suggèrent que les troubles psychologiques restent souvent non diagnostiqués et donc pas traités de manière appropriée chez les personnes atteintes de diabète. Cette question est particulièrement pertinente en Afrique où les infrastructures de santé ont été principalement axées sur les maladies infectieuses plutôt que sur le diabète de type 2.

##### Objectifs

Déterminer la prévalence et les facteurs de risque associés aux symptômes d'anxiété et de dépression chez des africaines atteints de diabète de type 2.

## Résultats

---

### Méthodes

Une étude transversale a été réalisée, portant sur 491 diabétiques de type 2 recrutés en consultation ambulatoire dans quatre cliniques de diabète (Conakry, Labé, Boké, Kankan) en Guinée. L'étude a inclus des patients âgés  $\geq 16$  ans et ayant un diabète de type 2 depuis au moins 12 mois.

Un entretien standardisé à travers un questionnaire semi-structuré a été réalisé pour tous les patients. La version française du "Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)" a été utilisée pour identifier les symptômes d'anxiété et de dépression. Cet outil mesure les niveaux de symptômes dans la dernière semaine. Une analyse par régression logistique stratifiée par sexe a été effectuée pour identifier les facteurs de risque associés. Pour l'analyse par la régression logistique, les scores du HADS ont été dichotomisés comme normale (score 0 - 7) et la présence d'anxiété / dépression (score 8-21), pour inclure tous les cas possibles de l'anxiété et de la dépression.

### Résultats

La présente étude a inclus 491 diabétiques (62,7% de femmes, âge moyen  $\pm$  écart type :  $57,9 \pm 10,2$  ans). Les symptômes d'anxiété et de dépression étaient présents respectivement chez 58,7% et 34,4% des sujets. Parmi les 491 patients diabétiques, 127 (25,9%) avaient à la fois l'anxiété et la dépression. Les facteurs de risque indépendamment associés à l'anxiété chez les femmes étaient de résider en zone urbaine [Odds ratio : 2,98 (intervalle de confiance à 95% 1,81 - 4,89)], le faible niveau du statut socio-économique [OR=0,19 (0,05-0,70)], le taux d'HbA1c  $\geq 9,0\%$  [OR=2,61 (1,07-6,39)], chez les hommes. Les facteurs associés indépendamment à la dépression étaient de résider en zone urbaine [OR=2,13 (1,27-3,58)], l'âge avancé [OR= 1,03 (1.01-1.06)], le statut socio-économique [OR=2.21 (1,34-3,66)], aucune mesure précédente de l'HbA1c [OR=12,45 (1,54-100,34)] chez les femmes et

## Résultats

---

insulinothérapie [OR=2,28 (1,05-4,92)], le taux d'HbA1c  $\geq$  9,0% [OR=3,85 (1,02-14,48)] chez les hommes.

### Conclusion

Les symptômes d'anxiété et de dépression chez les diabétiques de type 2 sont fréquents en Guinée. Résider en zone urbaine, le niveau du statut socio-économique et des niveaux élevés d'HbA1c étaient significativement associés à un risque plus élevé d'anxiété ou de dépression, mettant en évidence le fardeau psychologique lié au diabète en Afrique.

Mots clés: Anxiété, dépression, diabète de type 2, facteurs de risque.

### Article

#### **Prevalence of anxiety and depression among diabetic Africans patients in Guinea: association with HbA1c levels**

A. Camara<sup>a,b</sup>, N.M. Baldé<sup>a</sup>, S. Enoru<sup>c</sup>, J.S. Bangoura<sup>a</sup>, E. Sobngwi<sup>c</sup>, F. Bonnet<sup>b,d</sup>

<sup>a</sup> Department of Endocrinology, University Hospital, Conakry, Guinea

<sup>b</sup> INSERM, CIC 0203, University Hospital of Pontchaillou, Rennes, France

<sup>c</sup> Central Hospital and Faculty of medicine and biomedical sciences university,  
Yaounde, Cameroon

<sup>d</sup> Department of Endocrinology, University Hospital, Rennes, France

Correspondance to:  
CAMARA Alioune  
INSERM, CIC 0203, CHU de Rennes,  
Hôpital de Pontchaillou,  
Pavillon Clemenceau, 2 rue Henri Le Guilloux,  
35033 Rennes Cedex 9, France

Tel: +33 2 23 23 47 13 (secrétariat) or +33 608850590 (Portable)  
aliounec@gmail.com

## Résultats

---

### Abstract

*Aim.*- The prevalence and risk factors associated with symptoms of anxiety and depression were determined in African people with diabetes.

*Methods.*- This cross-sectional study involving 491 out-patients with type 2 diabetes (T2D) recruited from four diabetes clinics (Conakry, Labé, Boké, Kankan) in Guinea was carried out. The Hospital Anxiety and Depression Scale was used to evaluate the symptoms of anxiety and depression. Logistic regression analysis stratified by sex was performed to identify the associated risk factors.

*Results.*- Anxiety and depression symptoms were present in 58.7% and 34.4% of the 491 people with T2D (62.7% women, mean  $\pm$  SD age: 57.9  $\pm$  10.2 years). The odds ratios (95% CI) of risk factors independently associated with anxiety were urban residence 2.98 (1.81 to 4.89) in women, low level of socio-economic status 0.19 (0.05 to 0.70), HbA1c  $\geq$ 9.0% 2.61 (1.07 to 6.39)] in men. Factors associated with depression were urban residence 2.13 (1.27 to 3.58)], older age 1.03 (1.01 to 1.06)], socio-economic status 2.21 (1.34 to 3.66), no previous measurement of HbA1c 12.45 (1.54 to 100.34) in women and insulin therapy 2.28 (1.05 to 4.92), HbA1c  $\geq$ 9.0% 3.85 (1.02 to 14.48) in men.

*Conclusions.*-Anxiety and depression symptoms in people with T2D are common in Guinea. Urban residence, level of socio-economic status and high levels of HbA1c were significantly associated with a higher risk of anxiety or depression, highlighting the psychological burden related to diabetes in Africa.

*Key words:* Anxiety, depression, type 2 diabetes, risk factors

## Résultats

---

### 1. Introduction

According to the World Health Organization, we are facing an epidemic of diabetes in developing countries. Currently, over 80% of people with diabetes live in low and middle income countries (LMICs) [1]. This clinical situation relates also to Guinea where the age-standardized prevalence of diabetes according the Guinean census was 6.5% (95% CI: 5.3-7.7%)[2].

A large body of evidence has highlighted that both anxiety and depression are more common in people with diabetes than in the general population [3,4]. Furthermore, it has been consistently shown that depression is associated with an increased risk of morbidity and mortality in people with diabetes [3,4] and that depression may have a deleterious impact on adherence to glucose lowering treatments [5]. However, recent studies suggest that psychological disorders remain often undiagnosed and therefore not appropriately treated among people with diabetes [6,7]. This issue is particularly relevant in Africa where healthcare infrastructures have mainly focused on infectious diseases rather than on type 2 diabetes (T2D). Yet, the combination of depression and diabetes among the poor populations in LMICs might favor the development of diabetic complications and ultimately greater morbidity and mortality [8].

Epidemiological data on the characteristics of T2D patients who are most affected by anxiety/depression in LMICs remain sparse but are essential to implement public health programmes in these countries [8]. The goal of the present study is to assess the prevalence of both anxiety and depression in people with T2D in Guinea and to identify the factors associated. Furthermore, we examined whether the association between psychological distress and diabetes is affected by the level of glycaemic control in these people from a low-income country who have limited access to regular healthcare.

### 2. Materials and Methods

#### 2.1 Study setting and design

This cross-sectional multicentre study was conducted in four institutions in Guinea: the Endocrinology, Diabetology and Metabolic Disease Unit of the University Teaching Hospital (UTH) of Conakry, and the Diabetes Unites of regional Hospitals at Boké, Kankan and Labé.

#### 2.2 Population

Between August 2009 and October 2010, a study to improve access to glycated haemoglobin (HbA1c) in diabetic patients was carried out in Cameroon and Guinea. The study included patients aged  $\geq 16$  years and having T2D for at least 12 months. They were contacted at the outpatient clinic of the four study sites and invited to participate in the study. Patients who had lost a family member (parent, brother, sister, husband, children) and/or lost their job in the month preceding the study were excluded from the study. In total, 491 patients with T2D were included in this study.

#### 2.3 Methods

A semi-structured questionnaire and a standardized interview were completed for all patients. Data involving socioeconomic status (SES), history of diabetes and levels of anxiety and depression were collected.

##### 2.3.1 *Socio-demographic profile*

The Socio-demographic data collected included age, sex, zone of residence (rural or urban), marital status (single or married) and unemployment status (yes or no). The level of education was divided into two classes (less than 7 years of school, at least 7 years of school). SES was assessed from unemployment status and level of

## Résultats

---

education and dichotomized into low (lower education and unemployment) or high (higher education or/and employment).

### 2.3 2 *History of diabetes and clinical data*

Other information collected included type of glucose lowering treatment, duration of diabetes and previous measurement of HbA1c (yes or no). HbA1c was classified into: < 7.0%, 7.0 to 8.9% and  $\geq$  9.0%.

The clinical data collected including current tobacco smoking (yes or no) and known hypertension (yes or no). Alcohol consumption during the previous month was self-reported. Body mass index (BMI) was calculated.

### 2.3 3 *Level of Anxiety and depression*

Symptoms of anxiety and depression were evaluated using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [9]. The French version that we used had previously been validated, both in family medicine and in hospital settings [10]. The HADS measures levels of symptoms in the last week. There is a medium-to-strong correlation between the HADS score and other instruments used to measure anxiety and depression, including the Beck's Depression Inventory, Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory, the Symptom Checklist 90 Scale, and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [11]. The main characteristic of HADS is that items that could be attributed to physical illnesses, such as insomnia, fatigue, headaches, dizziness, sleep, and appetite disturbance, have been omitted to avoid false-positive cases among individuals with somatic diseases. HADS has 14 questions: seven related to depression (HADS-D) and seven related to anxiety (HADS-A). Each question has four possible responses from zero (no symptoms) to three (maximum symptoms). The severity of the symptoms is determined by the total score obtained in each subscale (HADS-A and HADS-D) and is classified as: 0-7 (normal), 8-10 (mild disorder)



## Résultats

---

and 11-21 (marked disorder). HADS-D covers mainly anhedonia and loss of interest, which are core depressive symptoms, while HADS-A covers the core anxiety features of worry and tenseness.

### 2.4 Ethical considerations

The ethics committee of the Ministry of public health of Guinea approved the study. Only patients who signed the informed consent form were included in the study.

### 2.5 Statistical analysis

The prevalence of symptoms of anxiety and depression was determined using the HADS scale and classified as normal, mild, and marked disorder. For the logistic regression analysis, the HADS scores were dichotomized as normal (score 0 - 7) and presence of anxiety / depression (score 8 - 21), to include all possible cases of anxiety and depression as suggested by Zigmond (147). Univariate logistic regression analyses evaluated the relationships between anxiety and depression and the associated factors, and results are presented as odd ratios (OR) and 95 % confidence intervals. Interactions were tested with sex, and as there was a significant interaction for some variables, all results are presented stratified on sex. Variables with p values <0.20 in the univariate tests were selected as covariates for the multivariable models. A p value <0.05 was considered statistically significant. Analysis used SAS (version 9.3; SAS Institute, Cary, NC).

### 3. Results

#### 3.1 General patients' description

General characteristics of the 491 people with T2D included in this study are presented in Table 1. The majority was female (62.7%), married (76.4%), with a job (54.2%) and high level of education (50.5%). No patient was treating with antidepressant drugs. Mean age was  $57.9 \pm 10.2$  years, and the men were older ( $59.8 \pm 9.7$ ) than the women ( $56.7 \pm 10.3$ ). Only 6.7% of the patients had a previous measurement of HbA1c. Out of all the study patients, 15.7% had a good glycaemic control (HbA1c <7.0%), and 29.1% (n=143) were being treated with insulin, with the remainder taking oral glucose-lowering drugs.

#### 3.2 Prevalence of anxiety and depression

On the HADS, a mean score of  $8.5 \pm 3.2$ , with a median of 8 for anxiety was recorded. For depression, the mean score was  $6.3 \pm 3.3$  with a median of 6. Table 2 presents the prevalence of anxiety and depression as classified by the HADS according to gender. Symptoms of anxiety were present in 58.7% of patients while 34.4% had symptoms of depression. The prevalence of marked anxiety was 27.5% and was more common in women (36.1%) than in men (13.1%). Marked depression was present in 11.4% of the population, and again was more common in women (14.0%) as compared to men (7.1%). Of our 491 diabetic patients, 127 (25.9%) had both anxiety and depression and neither anxiety nor depression was related to overweight/obese status.

## Résultats

---

### 3.3 Factors associated with anxiety

As shown in Table 3, anxiety in men was significantly associated with low SES [Odds ratio: 0.19 (95% CI: 0.05 to 0.70)], HbA1c 7-8.9% [2.80 (1.13 to 6.93)] and HbA1c  $\geq$ 9.0% [2.61 (1.07 to 6.39)] in the multivariable model. In women, only residence in urban area [2.98 (1.81 to 4.89)] was associated with anxiety in the multivariable model.

### 3.4 Factors associated with depression

In a multivariate model (Table 4), depression in men was significantly associated with insulin therapy [2.28 (1.05 to 4.92)], and HbA1c  $\geq$ 9.0% [3.85 (1.02 to 14.48)]. In women, age [1.03 (1.01 to 1.06)], residence in an urban area [2.13 (1.27 to 3.58)], low level of SES [2.21 (1.34 to 3.66)], and no previous measurement of HbA1c [12.45 (1.54 to 100.34)] were independently associated with depression.

### 4. Discussion

This study showed that both anxiety and depression are common in people with T2D attending out-patients clinics in Guinea. The prevalence of depression and anxiety in the present study is higher than that observed previously in Caucasian type 2 diabetic populations [12,13]. However, a recent large cross-sectional multinational study did not find an association between diabetes and the prevalence of depressive symptoms in Africa, in contrast to other continents [14].

Other studies reported a higher prevalence of depression for diabetes in developing countries with results similar to our results in Pakistan 57.9% had anxiety and 43.5% had depression [15]. In a recent review, the percentage of people with depression among those with diabetes was 45.9% in South Africa and between 15 and 30% in Nigeria [8]. This high prevalence of anxiety and depression in LMICs such as Guinea could be explained by gender inequality, social insecurity, low educational levels and poverty [16].

In the present study, we observed that poor glucose control was independently associated with both anxiety and depression in men. Some previous reports have shown a positive association between HbA1c levels, fasting blood glucose and the level of anxiety [4,6,17]. Depressive mood has been also associated with glucose levels in T2D [18]. In a recent study in Netherlands, several individual depressive symptoms were related to higher HbA1c in outpatients with T2D and these associations persisted over time [19]. Underlying mechanisms proposed to explain the increase in glycaemia are enhanced inflammation [20], insulin resistance [21], alterations in insulin secretion [22] and activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis [23]. Furthermore, depression and anxiety are also linked with poorer behavioral management of diabetes and glycemic control [24].

## Résultats

---

The use of insulin therapy was independently associated with the symptoms of depression. This is in agreement with previous reports [25,26]. Insulin therapy could be associated with negative beliefs about the future and the risk of death for the patient. However, the need for insulin therapy often indicates a more severe stage of the disease, which is characterized by age, poorer glycaemic control, and a higher rate of complications. Nevertheless, in our study, this association persisted after adjusting for age and HbA1c, suggesting that the perceptions surround insulin therapy itself, irrespective of the metabolic context, could favour the development of depressive symptoms. Only a prospective study with a longitudinal follow-up could adequately test this hypothesis.

The lack of previous measurement of HbA1c was independently associated with the presence of depression in women. A number of studies showed that depression is associated with poor perceived control of diabetes and poor self-care behaviors [27,28]. In addition, it may be speculated that previous measurement of HbA1c might be an indirect indicator of the patient's participation in a structured diabetes medical programme, which may have contribute to giving more reassurance to the patient, thereby explaining why these patients were less depressed. The lack of information on glycaemia status might also be potentially worrying to the patient. In addition, depression may prevent efforts dedicated to health, resulting in a lower probability of having an HbA1c measurement. Nevertheless, reverse causality, by which poor glycaemic control may induce greater psychological distress, cannot be excluded.

It was observed that age was independently associated with symptoms of depression whereas duration of diabetes was not an independent risk factor after accounting for age.

## Résultats

---

Findings for the relationship between age and depression in diabetes have been conflicting, with some studies reporting age as a risk factor for depression [15,29] whereas in other studies, younger age was related to depressive symptoms [30].

Our study provides new findings concerning the relationship between socio-environmental factors and the presence of anxiety/depression in people with T2D in a developing African country. Our results for women showed that those of low SES were twice as likely to be depressed compared with of high SES. This is in agreement with other studies showing that the risk of depression is higher for diabetic patients with lower SES [29,31]. In contrast, however a higher SES was independently found to be associated with the symptoms of anxiety. Unemployment is also a consistent risk factor for psychological disorders, suggesting the importance to taking into consideration the presence of depression among patients with diabetes who are unemployed or who have less education, which is common in Africa [32]. It has been shown that depression is more commonly seen among those with a low family income, non-professional/administrative employment, not current employment and so are dependent, and those living alone and with less social support [29]. Indeed, it has long been recognized that individuals with lower SES suffer a disproportionate share of the burden and consequences of numerous diseases than those with higher SES [33].

It was also revealed that an urban area of residence was independently associated with symptoms of both anxiety and depression in women, a relationship that remains controversial in the developing countries. A study in Pakistan showed a greater prevalence of mental disorders in urban areas than in rural areas [34]. In contrast, no significant association between depression comorbidity and place of residence was found in a study from Nigeria [35].

## Résultats

---

Our present study has several intrinsic limitations. First, as symptoms of depression and anxiety were only measured at one time point; this study cannot directly evaluate the long-term impact of diabetes on the incidence of anxiety /depression. Thus the observational nature of the study allows no conclusions to be drawn on the causality of the link between depression and poor glycaemic control. Second, the study population was not randomly sampled, which limits attempts to generalize the results to all populations with T2D in Guinea. Third, the HADS-D score predominantly reflects melancholic depressive symptoms over the past week. Thus, levels of lifetime depression and the proportion of subjects with atypical depressive symptoms might have been underestimated in our cohort. Also, the study may have slightly underestimated the prevalence of anxiety and depression because patients who had lost a family member and/or lost their job in the month preceding the study were excluded. Finally, it was not possible to adjust for risk factors such as a previous or family history of depression, childhood experiences, life experiences and sickle cell disease. The prevalence of the latter is high in Guinea, and its presence is known to affect measurements of HbA1c [36].

Our findings show that people with T2D in Sub-Saharan Africa are at risk of anxiety and depression, just as reported in high-income countries [37]. The high prevalence of anxiety and depression in Guinea is an important additional public-health burden, as the country faces an alarming increase in the prevalence of T2D in Africa [38].

These findings also suggest that the healthcare infrastructure, which has traditionally focused on infectious diseases in Guinea, needs to evolve to take better account of the psychological burden associated with diabetes, particularly in urban areas. The screening and monitoring of psychological disorders in people with diabetes are still neglected in Africa, and the treatment of diabetes-related depression

## Résultats

---

is rare in these countries, too [39,40]. Medico-economic studies have shown that the coexistence of depression and diabetes is associated with greater healthcare services and medical costs [4].

In conclusion, our results show that both anxiety and depression are common in people with T2D living in Guinea, irrespective of overweight/obesity status. Poor control of glycaemia, residence in an urban area, the absence of previous measurement of HbA1c and use of insulin therapy appear to be risk factors for depression in this population. These findings suggest that depression in T2D patients in Africa needs to be screened for and taken into consideration in their medical care.



## **Résultats**

---

### **Competing interests**

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

### **Acknowledgment**

This project is supported by a grant from the BRIDGES International Diabetes Federation, a project of the International Diabetes Federation, supported by an educational grant from Eli Lilly and Company.

We thank the French Society of Diabetes (SFD) for the award to Dr. Alioune Camara in 2009.

We thank warmly the health professionals who contributed to the recruitment and monitoring of patients, and those who participated in the study.

### References

- [1] Maher D, Smeeth L, Sekajugo J. Health transition in Africa: practical policy proposals for primary care. *Bull World Health Organ* 2010;88(12):943–8.
- [2] Baldé NM, Diallo I, Baldé MD, Barry IS, Kaba L, Diallo MM, et al. Diabetes and impaired fasting glucose in rural and urban populations in Futa Jallon (Guinea): prevalence and associated risk factors. *Diabetes Metab* 2007;33(2):114–20.
- [3] Van Dooren FEP, Nefs G, Schram MT, Verhey FRJ, Denollet J, Pouwer F. Depression and Risk of Mortality in People with Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2013;8(3): e57058.
- [4] Egede LE, Ellis C. Diabetes and depression: Global perspectives. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87(3):302–12.
- [5] Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care* 2008;31(12):2398–403.
- [6] Pouwer F. Should we screen for emotional distress in type 2 diabetes mellitus? *Nat Rev Endocrinol* 2009;5(12):665–71.
- [7] Li C, Ford ES, Zhao G, Balluz LS, Berry JT, Mokdad AH. Undertreatment of Mental Health Problems in Adults With Diagnosed Diabetes and Serious Psychological Distress The Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2007. *Diabetes Care* 2010;33(5):1061–4.
- [8] Mendenhall E, Norris SA, Shidhaye R, Prabhakaran D. Depression and type 2 diabetes in low- and middle-income countries: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103(2):276–85.
- [9] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;67(6):361–70.
- [10] Lepine JP, Godchau M, Brun P. Anxiety and depression in inpatients. *Lancet* 1985;2(8469-70):1425–6.
- [11] Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002;52(2):69–7.
- [12] Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes A meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24(6):1069–78.
- [13] Collins MM, Corcoran P, Perry IJ. Anxiety and depression symptoms in patients with diabetes. *Diabet Med* 2009;26(2):153–61.
- [14] Mommersteeg PMC, Herr R, Pouwer F, Holt RIG, Loerbroks A. The association between diabetes and an episode of depressive symptoms in the 2002 World Health Survey: an analysis of 231,797 individuals from 47 countries. *Diabet Med J Br Diabet Assoc* 2013;30(6):e208–214.
- [15] Khuwaja AK, Lalani S, Dhanani R, Azam IS, Rafique G, White F. Anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes: A multi-centre study of prevalence and associated factors. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:72.
- [16] Stein DJ, Gureje O. Depression and anxiety in the developing world: is it time to medicalise the suffering? *The Lancet* 2004;364(9430):233–4.

## Résultats

---

- [17] Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005;19(2):113–22.
- [18] Engum A, Mykletun A, Midthjell K, Holen A, Dahl AA. Depression and Diabetes A large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(8):1904–9.
- [19] Bot M, Pouwer F, de Jonge P, Tack CJ, Geelhoed-Duijvestijn PHLM, Snoek FJ. Differential associations between depressive symptoms and glycaemic control in outpatients with diabetes. *Diabet Med* 2013;30(3):e115–e122.
- [20] Doyle TA, de Groot M, Harris T, Schwartz F, Strotmeyer ES, Johnson KC, et al. Diabetes, depressive symptoms, and inflammation in older adults: results from the health, aging, and body composition study. *J Psychosom Res* 2013;75(5):419–24.
- [21] Silva N, Atlantis E, Ismail K. A review of the association between depression and insulin resistance: pitfalls of secondary analyses or a promising new approach to prevention of type 2 diabetes? *Curr Psychiatry Rep* 2012;14(1):8–14.
- [22] Bot M, Pouwer F, De Jonge P, Nolan JJ, Mari A, Højlund K, et al. Depressive symptoms, insulin sensitivity and insulin secretion in the RISC cohort study. *Diabetes Metab* 2013;39(1):42–9.
- [23] Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med* 2013;11(1):129.
- [24] Kendzor DE, Chen M, Reininger BM, Businelle MS, Stewart DW, Fisher-Hoch SP, et al. The association of depression and anxiety with glycemic control among Mexican Americans with diabetes living near the U.S.-Mexico border. *BMC Public Health* 2014;14:176.
- [25] Papelbaum M, Moreira RO, Coutinho W, Kupfer R, Zagury L, Freitas S, et al. Depression, glycemic control and type 2 diabetes. *Diabetol Metab Syndr* 2011;3:26.
- [26] Joseph N, Unnikrishnan B, Raghavendra Babu YP, Kotian MS, Nelliyanil M. Proportion of depression and its determinants among type 2 diabetes mellitus patients in various tertiary care hospitals in Mangalore city of South India. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(4):681–8.
- [27] Egede LE, Osborn CY. Role of Motivation in the Relationship Between Depression, Self-care, and Glycemic Control in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ* 2010;36(2):276–83.
- [28] Gonzalez JS, Safren SA, Cagliero E, Wexler DJ, Delahanty L, Wittenberg E, et al. Depression, Self-Care, and Medication Adherence in Type 2 Diabetes Relationships across the full range of symptom severity. *Diabetes Care* 2007;30(9):2222–7.
- [29] Leone T, Coast E, Narayanan S, Aikins A de G. Diabetes and depression comorbidity and socio-economic status in low and middle income countries (LMICs): a mapping of the evidence. *Glob Health* 2012;8(1):39.
- [30] Egede LE, Zheng D. Independent Factors Associated With Major Depressive Disorder in a National Sample of Individuals With Diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(1):104–11.
- [31] Everson SA, Maty SC, Lynch JW, Kaplan GA. Epidemiologic evidence for the relation between socioeconomic status and depression, obesity, and diabetes. *J Psychosom Res* 2002;53(4):891–5.
- [32] Patel V, Kleinman A. Poverty and common mental disorders in developing countries. *Bull World Health Organ* 2003;81(8):609–15.

## Résultats

---

- [33] Adler NE, Newman K. Socioeconomic Disparities In Health: Pathways And Policies. *Health Aff (Millwood)* 2002;21(2):60–76.
- [34] Rahim SI, Cederblad M. Epidemiology of mental disorders in young adults of a newly urbanized area in Khartoum, Sudan. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 1989;155:44–7.
- [35] Agbir T, Audu M, Adebawale T, Goar S. Depression among medical outpatients with diabetes: A cross-sectional study at Jos University Teaching Hospital, Jos, Nigeria. *Ann Afr Med* 2010;9(1):5.
- [36] Ama V, Kengne AP, Nansseu NJR, Nouthe B, Sobngwi E. Would sickle cell trait influence the metabolic control in sub-Saharan individuals with type 2 diabetes?: Sickle cell trait and diabetes in Africa. *Diabet Med* 2012;29(9):e334–e337.
- [37] Petrak F, Herpertz S, Albus C, Hirsch A, Kulzer B, Kruse J. Psychosocial factors and diabetes mellitus: evidence-based treatment guidelines. *Curr Diabetes Rev* 2005;1(3):255–70.
- [38] Mbanya JCN, Motala AA, Sobngwi E, Assah FK, Enoru ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. *The Lancet* 2010;375(9733):2254–66.
- [39] Crabb J, Stewart RC, Kokota D, Masson N, Chabunya S, Krishnadas R. Attitudes towards mental illness in Malawi: a cross-sectional survey. *BMC Public Health* 2012;12:541.
- [40] Barke A, Nyarko S, Klecha D. The stigma of mental illness in Southern Ghana: attitudes of the urban population and patients' views. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2011;46(11):1191–202.

## Résultats

**Table 1**

Characteristics of the 491 people with type 2 diabetes in outpatient clinics in Guinea.

	Men (n=183)	Women (n=308)	P value	
Age (years)	59.8 (±9.7)	56.7 (±10.3)	0.001	
Urban zone of residence	112 (61.2)	194 (63.0)	0.69	
Low level of education (<7 years)	67 (36.6)	176 (57.1)	<0.001	
Unemployed	51 (27.9)	174 (56.5)	<0.001	
Duration of diabetes (years)	8.2 (±6.5)	7.5 (±3.3)	0.23	
Insulin therapy use	43 (23.5)	100 (32.5)	0.03	
Known hypertension	150 (82.0)	269 (87.3)	0.10	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6 (±3.6)	26.5 (±4.8)	<0.001	
Current smoker	11 (6.0)	0 (0.0)	<0.001*	
Alcohol consumption	34 (18.6)	5 (1.6)	<0.001	
Previous measurement of HbA1c	16 (8.7)	17 (5.5)	0.17	
HbA1c control	<7%	34 (18.6)	43 (14.0)	0.02
	7- 8.9%	71 (38.8)	94 (30.5)	
	≥9%	78 (42.6)	171 (55.5)	
HbA1c (%)	9.2 (2.5)	9.7 (2.4)	0.03	
HAD-A	7.2 (±2.8)	9.2 (±3.2)	<0.001	
HAD-D	5.6 (±3.3)	6.8 (±3.3)	<0.001	

Data are presented as n(%), means ± SD; \* by Fischer test; HADS-A/D: Hospital Anxiety and Depression Scale for anxiety/depression.

## Conclusion

**Table 2**

Prevalence according to severity of symptoms of anxiety and depression as measured by Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in 491 diabetic outpatients in Guinea by gender.

Scale	Anxiety, <i>n</i> (%)				Depression, <i>n</i> (%)			
	Overall	95% CI	Women	Men	Overall	95% CI	Women	Men
Normal (0-7)	203 (41.3)	36.9-45.6	99 (32.1)	104 (56.8)	322 (65.6)	61.4-69.8	187 (60.7)	135 (73.8)
Mild disorder (8-10)	153 (31.2)	27.1-35.3	98 (31.8)	55 (30.1)	113 (23.0)	19.3-26.7	78 (25.3)	35 (19.1)
Marked disorder (11-21)	135 (27.5)	23.5-31.4	111 (36.1)	24 (13.1)	56 (11.4)	8.6-14.2	43 (14.0)	13 (7.1)

95% CI: 95% confidence interval

## Conclusion

**Table 3**

Factors associated with symptoms of anxiety (Score HADS-A  $\geq$  8) in outpatients with Type 2 diabetes in Guinea.

Characteristics		Anxiety (Scale HADS-A $\geq$ 8-21 vs. 0-7)							
		Men (n=183)				Women (n=308)			
		OR crude (95% CI)	P value	OR adjusted (95% CI)	P value	OR crude (95% CI)	P value	OR adjusted (95% CI)	P value
Ages (years)		0.98 (0.96-1.02)	0.34			0.98 (0.96-1.00)	0.09	0.98 (0.96-1.00)	0.06
Zone of Residence	Urban vs. Rural	1.17 (0.64-2.13)	0.61			2.98 (1.81-4.89)	<0.001	2.98 (1.81-4.89)	<0.001
Married	Yes vs. No	0.75 (0.18-3.09)	0.69			1.09 (0.66-1.79)	0.74		
Socio-Economic Status	Low vs. High	0.22 (0.06-0.77)	0.02	0.19 (0.05-0.70)	0.01	0.91 (0.56-1.47)	0.70		
Insulin therapy use	Yes vs. No	1.06 (0.53-2.10)	0.88			1.43 (0.85-2.42)	0.18	1.17 (0.67-2.05)	0.58
Duration of diabetes (years)		0.99 (0.94-1.03)	0.57			1.05 (1.01-1.11)	0.03	1.05 (0.99-1.10)	0.05
Previous measurement of HbA1c	No vs. Yes	1.29 (0.45-3.72)	0.63			1.51 (0.56-4.10)	0.41		
HbA1c (versus <7.0%)	7.0 to 8.9%	2.55 (1.05-6.23)	0.04	2.80 (1.13-6.93)	0.02	1.09 (0.51-2.33)	0.82		
	$\geq$ 9.0%	2.38 (1.00-5.75)	0.04	2.61 (1.07-6.39)	0.03	1.19 (0.59-2.41)	0.62		
Known HTA	Yes vs. No	0.57 (0.27-1.22)	0.14	0.55 (0.25-1.22)	0.14	0.60 (0.27-1.31)	0.20		
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		0.97 (0.89-1.05)	0.49			1.00 (0.95-1.05)	0.91		
Current smoker	Yes vs. No	1.63 (0.48-5.54)	0.43			-	-		
Alcohol consumption	Yes vs. No	1.30 (0.61-2.77)	0.49			0.71 (0.12-4.29)	0.70		

HADS-A: Hospital Anxiety and Depression Scale for anxiety ; 95% CI: 95% confidence interval

## Conclusion

**Table 4**

Factors associated with symptoms of depression (Scale HADS-D  $\geq$  8) in outpatients with Type 2 diabetes in Guinea.

Characteristics		Depression (Scale HADS-D $\geq$ 8-21 vs. 0-7)							
		Men (n=183)				Women (n=308)			
		OR crude (95% IC)	P value	OR adjusted (95% IC)	P value	OR crude (95% IC)	P value	OR adjusted (95% IC)	P value
Ages (years)		1.03 (0.99-1.07)	0.10	1.04 (0.99-1.08)	0.07	1.04 (1.01-1.06)	0.003	1.03 (1.01-1.06)	0.02
Zone of Residence	Urban vs. Rural	0.96 (0.49-1.88)	0.90			1.69 (1.04-2.75)	0.03	2.13 (1.27-3.58)	0.004
Married	Yes vs. No	0.57 (0.13-2.51)	0.46			0.81 (0.50-1.30)	0.38		
Socio-Economic Status	Low vs. High	1.34 (0.48-3.75)	0.58			2.61 (1.63-4.18)	<0.001	2.21 (1.34-3.66)	0.002
Insulin therapy use	Yes vs. No	3.03 (1.46-6.27)	0.002	2.28 (1.05-4.92)	0.04	1.42 (0.87-2.31)	0.15	1.27 (0.75-2.16)	0.37
Duration of diabetes (years)		1.03 (0.97-1.08)	0.26			0.99 (0.95-1.04)	0.80		
Previous measurement of HbA1c	No vs. Yes	5.87 (0.75-45.73)	0.09	6.65 (0.81-54.94)	0.08	11.22 (1.47-85.75)	0.02	12.45 (1.54-100.34)	0.02
HbA1c (versus <7.0%)	7.0 to 8.9%	3.51 (0.96-12.88)	0.06	2.99 (0.80-11.11)	0.10	1.34 (0.63-2.87)	0.44		
	$\geq$ 9.0%	5.47 (1.53-19.55)	0.008	3.85 (1.02-14.48)	0.04	1.44 (0.71-2.91)	0.32		
Known HTA	Yes vs. No	0.78 (0.34-1.78)	0.56			0.64 (0.33-1.26)	0.19	0.57 (0.27-1.18)	0.19
BMI (kg/m <sup>2</sup> )		0.91 (0.83-1.00)	0.05	0.92 (0.83-1.02)	0.12	0.94 (0.90-0.99)	0.02	0.97 (0.92-1.92)	0.29
Current smoker	Yes vs. No	0.61 (0.13-2.92)	0.53			-	-		
Alcohol consumption	Yes vs. No	1.07 (0.46-2.49)	0.88			0.38 (0.04-3.45)	0.39		

HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale for depression.; 95% CI: 95% confidence interval



### **CONCLUSION**

Les données de l'étude "Amélioration de l'Accès à l'HbA1c en Afrique subsaharien (4A)" permettent l'approfondissement des connaissances sur de nombreuses problématiques du diabète en Afrique. Elles permettent ainsi de mettre en évidence un ensemble de facteurs de risque de nombreuses conditions comme celles qui nous intéressent dans cette thèse, à savoir le mauvais contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2.

L'importance d'un bon contrôle glycémique pour la prévention ou la progression de complications micro et macro vasculaires auprès des diabétiques est indiscutable depuis les publications des résultats de nombreuses études épidémiologiques majeures. Même si le contrôle glycémique est l'un des principaux indicateurs pour déterminer le traitement, il continue d'être insuffisant chez la plupart des diabétiques de l'Afrique subsaharienne.

Dans nos travaux de thèse, nous avons déterminé la fréquence du mauvais contrôle glycémique et les facteurs de risque associés au mauvais contrôle chez les diabétiques africains. Dans cette thèse, d'éventuels facteurs pouvant influencer le contrôle glycémique ont été pris en considération dans les comparaisons de différents groupes.

Dans cette perspective, nous avons conduit deux études pour acquérir des connaissances.

Les résultats obtenus dans cette thèse sont présentés sous forme de d'association avec des odds ratio. Il faut souligner que la force d'une association n'implique pas un lien de cause à effet et que les "designs" transversaux des études incluses dans cette thèse ne permettent pas d'arriver à de telles conclusions.

## **Conclusion**

---

### **Principaux résultats**

#### **Fréquence du mauvais contrôle glycémique**

Nos résultats révèlent que trois diabétiques sur quatre (74%) en Afrique subsaharienne avaient un contrôle glycémique insuffisant (> 7,0%). Seulement 6% des sujets diabétiques de type 2 avaient à la fois l'HbA1c et la pression artérielle aux seuils recommandés. Des fréquences élevées de mauvais contrôle glycémique chez les sujets diabétiques de type 2, défini par des seuils d'HbA1c inférieure à 6,5% ou à 7,0% ont été signalés dans plusieurs régions du monde. Dans l'étude "The International Diabetes Mellitus Practice Study" (IDMPS) [95], réalisée dans les pays à revenu faible, la fréquence du mauvais contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2 variait de 63% en Asie à 64% en Europe de l'Est et en Amérique latine. Dans six pays africains, l'étude Diabcare [94] révélait que la prévalence de l'HbA1c supérieure ou égale à 6,5% était de 71%.

#### **HbA1C et variables sociodémographiques**

Parmi l'ensemble des variables sociodémographiques étudiées (Pays de recrutement, Age, Sexe, type de structure sanitaire, statut marital, statut d'emploi et niveau d'éducation), nous avons trouvé que le recrutement en Guinée et un âge en dessous de 65 ans étaient indépendamment associés au mauvais contrôle glycémique.

#### **HbA1C et variables cliniques et anthropométriques**

Dans notre étude sur les sujets diabétiques de type 2, plus la durée du diabète était longue plus le contrôle glycémique était inadéquat.

## Conclusion

---

Nos résultats montrent que les diabétiques traités par antidiabétiques oraux associés ou non à l'insuline avaient un contrôle glycémique inadéquat par rapport à ceux qui étaient uniquement sous régime hygiéno-diététique.

L'absence de mesures antérieures d'HbA1c était associée au mauvais contrôle glycémique chez les diabétiques recrutés en Guinée.

L'hypertension artérielle, la pratique d'une auto surveillance glycémique et l'indice de masse corporelle des sujets diabétiques de type 2 ne semble pas être indépendamment associés au contrôle glycémique du diabète.

### **HbA1C et symptômes d'anxiété et de dépression**

Nos travaux ont montré que les symptômes d'anxiété et de dépression étaient fréquents chez les diabétiques africains. Le sexe féminin était plus associé à ces symptômes en comparaison au sexe masculin.

Des résultats similaires aux nôtres ont été rapportés au Pakistan chez les diabétiques de type 2, où 57,9% avaient l'anxiété et 43,5% une dépression [174]. Cette prévalence élevée de l'anxiété et de la dépression dans les pays à faible revenu, tel que la Guinée pourrait s'expliquer par l'inégalité entre les sexes, l'insécurité sociale, le faible niveau d'éducation et la pauvreté [175].

Les résultats révèlent que chez les hommes diabétiques de type 2, un taux d'HbA1c  $\geq 9,0\%$  était associé aux symptômes d'anxiété et de dépression. Pourquoi retrouve-t-on ces relations significatives uniquement chez les hommes anxieux ou dépressifs ? Nous n'avons pas de réponse tranchée à cette question.

Dans une étude récente [176], les symptômes dépressifs étaient associés à une HbA1c élevée chez des patients ambulatoires atteints de diabète de type 2 et cette association a persisté au fil du temps. En outre, la dépression et l'anxiété sont aussi liés à une moins bonne gestion du diabète et au contrôle glycémique [161].

## **Conclusion**

---

Les mécanismes sous-jacents pouvant expliquer l'augmentation de la glycémie sont : une inflammation [177], une résistance à l'insuline [178], des altérations de la sécrétion d'insuline [179] et l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [180].

## **Perspectives**

### *En terme de santé publique*

Bien que les résultats de nos travaux doivent être validés par d'autres études, ils peuvent avoir des implications pour la santé publique.

Le personnel soignant devra lutter contre l'inertie thérapeutique et intensifier très tôt les traitements des patients en mauvais contrôle glycémique. La méthode de résolution des problèmes des patients avec un diabète de type 2 devra être amélioré par les soignants. Les patients diabétiques devront être plus incités à l'autogestion de leur maladie et sensibilisés à la signification des valeurs de l'HbA1c. Le système de santé devra permettre aux diabétiques de disposer de la mesure de HbA1c de façon plus courante surtout en Guinée.

## Conclusion

---

### Les recherches futures

Davantage de recherche est nécessaire cependant pour bien comprendre les mécanismes impliqués dans les relations entre les facteurs identités dans nos travaux et le mauvais contrôle glycémie.

Le "design" de l'étude 4A, de type translationnel ne nous permet pas de résoudre la compréhension des mécanismes impliqués. En effet, la recherche translationnelle concerne «l'échange, la synthèse et l'application éthique des connaissances dans un système complexe d'interactions entre chercheurs et utilisateurs pour accélérer la concrétisation des avantages de la recherche (...), à savoir une meilleure santé, de meilleurs produits et services de santé et un système de santé renforcé» [181].

Les études futures devraient être de type longitudinal et tenir compte de certaines autres caractéristiques telles que la présence des complications, la fréquence de consultations, les doses des médicaments, le plan nutritionnel, la pratique régulière d'activité physique, le bilan lipidique et la considération des patients de leur état de santé.

Par ailleurs, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour comprendre les mécanismes impliqués dans la relation entre les symptômes d'anxiété/dépression et le mauvais contrôle glycémique.

Enfin, des études prospectives évaluant le risque de morbidité et de mortalité associé au mauvais contrôle glycémique sont nécessaires dans le contexte subsaharien.

### **BIBLIOGRAPHIE**

1. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Jan;87(1):4–14.
2. Whiting DR, Guariguata L, Weil C, Shaw J. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011 décembre;94(3):311–21.
3. Narayan KM, Gregg EW, Fagot-Campagna A, Engelgau MM, Vinicor F. Diabetes-- a common, growing, serious, costly, and potentially preventable public health problem. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000 Oct;50 Suppl 2:S77–84.
4. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004 May 1;27(5):1047–53.
5. Yach D, Stuckler D, Brownell KD. Epidemiologic and economic consequences of the global epidemics of obesity and diabetes. *Nat Med.* 2006 Jan;12(1):62–6.
6. Mbanya JCN, Motala AA, Sobngwi E, Assah FK, Enoru ST. Diabetes in sub-Saharan Africa. *The Lancet.* 2010 Jun 26;375(9733):2254–66.
7. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF. Diabetes in africans. *Diabetes Metab [Internet].* 2001 Feb 17 [cited 2014 Feb 6]; Available from: <http://www.em-premium.com/article/80061/>
8. Hall V, Thomsen RW, Henriksen O, Lohse N. Diabetes in Sub Saharan Africa 1999-2011: Epidemiology and public health implications. a systematic review. *BMC Public Health.* 2011;11(1):564.
9. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2003 Jan 1;26(suppl 1):s5–s20.
10. Ko S-H, Park S-A, Cho J-H, Ko S-H, Shin K-M, Lee S-H, et al. Influence of the Duration of Diabetes on the Outcome of a Diabetes Self-Management Education Program. *Diabetes Metab J.* 2012;36(3):222.
11. 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). *The Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
12. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977–86.

## Bibliographie

---

13. Ross SA. Controlling diabetes: the need for intensive therapy and barriers in clinical management. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004 Sep;65 Suppl 1:S29–34.
14. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. American Diabetes Association: clinical practice recommendations 2002. *Diabetes Care.* 2002 Jan 1;25(suppl 1):s1–s2.
15. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000 Aug 12;321(7258):405–12.
16. Aldasouqi SA, Gossain VV. Hemoglobin A1c: past, present and future. *Ann Saudi Med.* 2008 Dec;28(6):411–9.
17. Zemlin AE, Matsha TE, Hassan MS, Erasmus RT. HbA1c of 6.5% to Diagnose Diabetes Mellitus – Does It Work for Us? – The Bellville South Africa Study. Calbet JAL, editor. *PLoS ONE.* 2011 Aug 12;6(8):e22558.
18. European Diabetes Policy Group EDP. A desktop guide to Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999 Mar 1;16(3):253–66.
19. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1999 Sep 1;16(9):716–30.
20. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* 2006 Jun;23(6):579–93.
21. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2012. *Diabetes Care.* 2012 Jan 1;35(Supplement\_1):S11–S63.
22. Cheng AYY, Lau DCW. The Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines—Raising the Bar and Setting Higher Standards! *Can J Diabetes.* 2013 Jun;37(3):137–8.
23. Sobngwi E, Balde N. de la théorie à la pratique: améliorer l'accès à la mesure de l'Hba. *Thérapies Émergentes Pour Diabète.* 2011;36.
24. The International Expert Committee. International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009 Jul;32(7):1327–34.
25. Alberti K g. m. m., Zimmet P z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539–53.
26. Sobngwi E, Mauvais-Jarvis F, Vexiau P, Mbanya JC, Gautier JF. Diabetes in Africans. Part 2: Ketosis-prone atypical diabetes mellitus. *Diabetes Metab.* 2002 Feb;28(1):5–12.

## Bibliographie

---

27. Osei K, Schuster DP, Amoah AGB, Owusu SK. Pathogenesis of Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus in Sub-Saharan Africa: Implications for Transitional Populations. *Eur J Cardiovasc Risk*. 2003 Apr 1;10(2):85–96.
28. Papoz L, Delcourt C, Ponton-Sanchez A, Lokrou A, Darrack R, Touré IA, et al. Clinical classification of diabetes in tropical West Africa. *Diabetes Res Clin Pract*. 1998 Mar;39(3):219–27.
29. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A New Look at Screening and Diagnosing Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Jul;93(7):2447–53.
30. Whiting DR, Hayes L, Unwin NC. Challenges to Health Care for Diabetes in Africa. *Eur J Cardiovasc Risk*. 2003 Apr 1;10(2):103–10.
31. Motala AA. Diabetes trends in Africa. *Diabetes Metab Res Rev*. 2002;18(S3):S14–S20.
32. Levitt NS. Diabetes in Africa: epidemiology, management and healthcare challenges. *Heart*. 2008 Nov 1;94(11):1376–82.
33. World Health Organization. WHO | STEPS Country Reports [Internet]. WHO. 2014 [cited 2014 Feb 12]. Available from: <http://www.who.int/chp/steps/reports/en/>
34. Echouffo-Tcheugui JB, Dzudie A, Epacka ME, Choukem SP, Doualla MS, Luma H, et al. Prevalence and determinants of undiagnosed diabetes in an urban sub-Saharan African population. *Prim Care Diabetes*. 2012 Oct;6(3):229–34.
35. Baldé N-M, Diallo I, Baldé M-D, Barry I-S, Kaba L, Diallo M-M, et al. Diabetes and impaired fasting glucose in rural and urban populations in Futa Jallon (Guinea): prevalence and associated risk factors. *Diabetes Metab*. 2007 Apr;33(2):114–20.
36. Unwin N, International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas [Internet]. Brussels: International Diabetes Federation; 2013. Available from: [http://www.idf.org/sites/default/files/FR\\_6E\\_Atlas\\_full.pdf](http://www.idf.org/sites/default/files/FR_6E_Atlas_full.pdf)
37. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes--2014. *Diabetes Care*. 2014 Jan 19;37(Supplement\_1):S14–S80.
38. Davila EP, Florez H, Trepka MJ, Fleming LE, Niyonsenga T, Lee DJ, et al. Strict glycemic control and mortality risk among US adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2011 Sep;25(5):289–91.
39. Burgess PI, MacCormick IJC, Harding SP, Bastawrous A, Beare NAV, Garner P. Epidemiology of diabetic retinopathy and maculopathy in Africa: a systematic review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2013 Apr;30(4):399–412.
40. Duckworth W, Abaira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129–39.



## Bibliographie

---

41. Choukem SP, Kengne AP, Dehayem YM, Simo NL, Mbanya JC. Hypertension in people with diabetes in sub-Saharan Africa: revealing the hidden face of the iceberg. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Aug;77(2):293–9.
42. Sidibe EH, others. [Diabetic retinopathy in Dakar and review of African literature: epidemiologic elements]. *Diabetes Metab.* 2000;26(4):322.
43. Longo-Mbenza B, Muaka MM, Mbenza G, Mbungu-Fuele S, Mabwa-Mbalanda L, Nzuzi-Babeki V, et al. Risk factors of poor control of HBA<sub>1c</sub> and diabetic retinopathy: Paradox with insulin therapy and high values of HDL in African diabetic patients. *Int J Diabetes Metab.* 2008;16:69–78.
44. Ovono AF, Bekale S, Fernandez J, Mbang BA, Ngou-Milama E. Cardiovascular risk factors in type 2 diabetic patients in Libreville, Gabon. *Afr J Diabetes Med Vol.* 2011;19(2):11.
45. Ntsekhe M, Damasceno A. Recent advances in the epidemiology, outcome, and prevention of myocardial infarction and stroke in sub-Saharan Africa. *Heart Br Card Soc.* 2013 Sep;99(17):1230–5.
46. Ikem I, Sumpio BE. Cardiovascular disease: the new epidemic in sub-Saharan Africa. *Vascular.* 2011 Dec;19(6):301–7.
47. Kengne AP, Amoah AGB, Mbanya J-C. Cardiovascular Complications of Diabetes Mellitus in Sub-Saharan Africa. *Circulation.* 2005 Dec 6;112(23):3592–601.
48. Fédération Internationale du Diabète. Guide de prise en charge du diabète de type 2 pour l’Afrique sub-saharienne. Zanzibar-Tanzanie Fédération Int Diabète-Région Afr [Internet]. 2005 [cited 2012 Nov 30]; Available from: [http://www.worlddiabetesfoundation.org/media\(9565,1033\)/Type\\_2\\_CPG\\_French.pdf](http://www.worlddiabetesfoundation.org/media(9565,1033)/Type_2_CPG_French.pdf)
49. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: Scientific review. *JAMA.* 2002 Jan 16;287(3):360–72.
50. Ahren B. Insulin plus incretin: A glucose-lowering strategy for type 2-diabetes. *World J Diabetes.* 2014;5(1):40.
51. Barnett AH. New treatments in type 2 diabetes: a focus on the incretin-based therapies. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 Mar 1;70(3):343–53.
52. Awah P. Diabetes and traditional medicine in Africa. *Diabetes Voice.* 2006;51(3):24–6.
53. Schlienger J-L. Diabète et phytothérapie : les faits. *Médecine Mal Métaboliques.* 2014 février;8(1):101–6.
54. Wang Z, Wang J, Chan P. Treating Type 2 Diabetes Mellitus with Traditional Chinese and Indian Medicinal Herbs. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:1–17.

## Bibliographie

---

55. Yeh GY, Eisenberg DM, Kaptchuk TJ, Phillips RS. Systematic Review of Herbs and Dietary Supplements for Glycemic Control in Diabetes. *Diabetes Care*. 2003 Apr 1;26(4):1277–94.
56. Tahraoui A, El-Hilaly J, Israili ZH, Lyoussi B. Ethnopharmacological survey of plants used in the traditional treatment of hypertension and diabetes in south-eastern Morocco (Errachidia province). *J Ethnopharmacol*. 2007 Mar 1;110(1):105–17.
57. Gautier JF, Sobngwi E, Vexiau P. [How to treat and manage the black diabetic patient]. *Journ Annu Diabétologie Hôtel-Dieu*. 2001;165–78.
58. Baldé NM, Youla A, Baldé MD, Kaké A, Diallo MM, Baldé MA, et al. Herbal medicine and treatment of diabetes in Africa: an example from Guinea. *Diabetes Metab*. 2006 Apr;32(2):171–5.
59. Mbanya JC, Kengne AP, Assah F. Diabetes care in Africa. *The Lancet*. 2006 Nov 17;368(9548):1628–9.
60. Errajraji A, Ouhdouch F, El-Anssari N. Usage des plantes médicinales dans le traitement du diabète de type 2 au Maroc: Use of medicinal plants for type 2 diabetes treatment, in Morocco. *Médecine Mal Métaboliques*. 2010;4(3):301–4.
61. N'diaye M, Diatta W, Sy GY, Fall AD, Faye B, Bassene E. Activite antihyperglycemiant de l'extrait ethanolique de feuilles de *icacina senegalensis* juss (Icacinaceae). *Médecine Afr Noire*. 2007;54(4):236–40.
62. Brownlee M. Glycation products and the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care*. 1992 Dec;15(12):1835–43.
63. Gariani K. Hémoglobine glyquée: nouvel outil de dépistage? *Diabète*. 2011;298(22):1238–42.
64. Weykamp C, John WG, Mosca A. A review of the challenge in measuring hemoglobin A1c. *J Diabetes Sci Technol*. 2009 May;3(3):439–45.
65. Jones GRD, Barker G, Goodall I, Schneider H-G, Shephard MDS, Twigg SM. Change of HbA1c reporting to the new SI units. *Med J Aust* [Internet]. 2011 [cited 2014 Feb 17];195(1). Available from: [https://www.mja.com.au/journal/2011/195/1/change-hba1c-reporting-new-si-units?o=ip\\_login\\_no\\_cache%3Da31fd522a55f7f2122b17eef8fb2706c](https://www.mja.com.au/journal/2011/195/1/change-hba1c-reporting-new-si-units?o=ip_login_no_cache%3Da31fd522a55f7f2122b17eef8fb2706c)
66. Weykamp CW, Mosca A, Gillery P, Panteghini M. The Analytical Goals for Hemoglobin A1c Measurement in IFCC Units and National Glycohemoglobin Standardization Program Units Are Different. *Clin Chem*. 2011 Aug 1;57(8):1204–6.
67. Hanas R, John G, International HbA(1c) Consensus Committee. 2010 consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1c measurement. *Clin Chem*. 2010 Aug;56(8):1362–4.

## Bibliographie

---

68. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ. Translating the A1C Assay Into Estimated Average Glucose Values. *Diabetes Care*. 2008 Aug 1;31(8):1473–8.
69. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643–53.
70. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577–89.
71. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560–72.
72. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545–59.
73. Schoenaker DAJM, Simon D, Chaturvedi N, Fuller JH, Soedamah-Muthu SS, EURODIAB Prospective Complications Study Group. Glycemic control and all-cause mortality risk in type 1 diabetes patients: the EURODIAB Prospective Complications Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan 1;jc20132824.
74. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010 Dec 30;34(Supplement\_1):S62–S69.
75. Bennett CM, Guo M, Dharmage SC. HbA1c as a screening tool for detection of Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2007;24(4):333–43.
76. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. *N Engl J Med*. 2010;362(9):800–11.
77. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, Bhansali S, Dutta P, Thakur JS, et al. Utility of Glycated Hemoglobin in Diagnosing Type 2 Diabetes Mellitus: A Community-Based Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Jun;95(6):2832–5.
78. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, Haffner S, Kahn SE, Horton ES, et al. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care*. 2007;30(10):2453–7.
79. Kirk JK, D’Agostino RB, Bell RA, Passmore LV, Bonds DE, Karter AJ, et al. Disparities in HbA1c Levels Between African-American and Non-Hispanic White Adults With Diabetes A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006 Sep 1;29(9):2130–6.
80. Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of Iron Deficiency Anemia on the Levels of Hemoglobin A1c in Nondiabetic Patients. *Acta Haematol*. 2004;112(3):126–8.

## Bibliographie

---

81. Procopiou M. [HbA1c: review and recent developments]. *Rev Médicale Suisse*. 2006 May 31;2(68):1473–4, 1476–9.
82. Gilmer TP, O'Connor PJ, Manning WG, Rush WA. The cost to health plans of poor glycemic control. *Diabetes Care*. 1997 Dec;20(12):1847–53.
83. Al-Nuaim AR, Mirdad S, Al-Rubeaan K, Al-Mazrou Y, Al-Attas O, Al-Daghari N. Pattern and factors associated with glycemic control of Saudi diabetic patients. *Ann Saudi Med*. 1998;18(2):109–12.
84. Quandt SA, Bell RA, Snively BM, Smith SL, Stafford JM, Wetmore LK, et al. Ethnic disparities in glycemic control among rural older adults with type 2 diabetes. *Ethn Dis*. 2005;15(4):656.
85. Wahba H, Chang Y-F. Factors associated with glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus in rural areas of the United States. *Insulin*. 2007;2(3):134–41.
86. Ghazanfari Z, Niknami S, Ghofranipour F, Larijani B, Agha-Alinejad H, Montazeri A. Determinants of glycemic control in female diabetic patients: a study from Iran. *Lipids Health Dis*. 2010;9(1):83.
87. Shorr RI, Franse LV, Resnick HE, Di Bari M, Johnson KC, Pahor M, et al. Glycemic control of older adults with type 2 diabetes: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(3):264.
88. Otieno CF, Kariuki M, Ng'ang'a L, others. Quality of glycaemic control in ambulatory diabetics at the out-patient clinic of Kenyatta National Hospital, Nairobi. *East Afr Med J*. 2004;80(8):406–10.
89. Khattab M, Khader YS, Al-Khawaldeh A, Ajlouni K. Factors associated with poor glycemic control among patients with Type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2010 Mar;24(2):84–9.
90. Fox KM, Gerber PRA, Bolinder B, Chen J, Kumar S. Prevalence of inadequate glycemic control among patients with type 2 diabetes in the United Kingdom general practice research database: A series of retrospective analyses of data from 1998 through 2002. *Clin Ther*. 2006;28(3):388.
91. Mendes A, Fittipaldi J, Neves R, Chacra A, Moreira E. Prevalence and correlates of inadequate glycaemic control: results from a nationwide survey in 6,671 adults with diabetes in Brazil. *Acta Diabetol*. 2010;47(2):137–45.
92. Eppens MC, Craig ME, Jones TW, Silink M, Ong S, Ping YJ. Type 2 diabetes in youth from the Western Pacific region: glycaemic control, diabetes care and complications [Internet]. [www.informahealthcare.com/cmo](http://www.informahealthcare.com/cmo). 2006 [cited 2014 Feb 4]. Available from: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1185/030079906X104795>

## Bibliographie

---

93. Moreira ED, Neves RCS, Nunes ZO, de Almeida MCC, Mendes ABV, Fittipaldi JAS, et al. Glycemic control and its correlates in patients with diabetes in Venezuela: Results from a nationwide survey. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Mar;87(3):407–14.
94. Sobngwi E, Ndour-Mbaye M, Boateng KA, Ramaiya KL, Njenga EW, Diop SN, et al. Type 2 diabetes control and complications in specialised diabetes care centres of six sub-Saharan African countries: The Diabcare Africa study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012 Jan;95(1):30–6.
95. Chan JCN, Gagliardino JJ, Baik SH, Chantelot J-M, Ferreira SRG, Hancu N, et al. Multifaceted Determinants for Achieving Glycemic Control The International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care.* 2009 Feb 1;32(2):227–33.
96. Otiniano ME, Al Snih S, Goodwin JS, Ray L, AlGhatrif M, Markides KS. Factors associated with poor glycemic control in older Mexican American diabetics aged 75 years and older. *J Diabetes Complications.* 2012 mai;26(3):181–6.
97. Valle T, Koivisto VA, Reunanen A, Kangas T, Rissanen A. Glycemic control in patients with diabetes in Finland. *Diabetes Care.* 1999 Apr 1;22(4):575–9.
98. Gebre-Yohannes A, Rahlenbeck SI. Glycaemic control and its determinants in diabetic patients in Ethiopia. *Diabetes Res Clin Pract.* 1997 Mar;35(2–3):129–34.
99. Lecomte P, Romon I, Fosse S, Simon D, Fagot-Campagna A. Self-monitoring of blood glucose in people with type 1 and type 2 diabetes living in France: The Entred study 2001. *Diabetes Metab.* 2008 Jun;34(3):219–26.
100. Harris MI, Eastman RC, Cowie CC, Flegal KM, Eberhardt MS. Racial and ethnic differences in glycemic control of adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 1999 Mar 1;22(3):403–8.
101. Fan T, Koro CE, Fedder DO, Bowlin SJ. Ethnic Disparities and Trends in Glycemic Control Among Adults With Type 2 Diabetes in the U.S. From 1988 to 2002. *Diabetes Care.* 2006 Aug 1;29(8):1924–5.
102. Campbell JA, Walker RJ, Smalls BL, Egede LE. Glucose control in diabetes: the impact of racial differences on monitoring and outcomes. *Endocrine.* 2012 Jul 20;42(3):471–82.
103. Herman WH, Cohen RM. Racial and Ethnic Differences in the Relationship between HbA1c and Blood Glucose: Implications for the Diagnosis of Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Jan 11;97(4):1067–72.
104. Nwasuruba C, Osuagwu C, Bae S, Singh KP, Egede LE. Racial differences in diabetes self-management and quality of care in Texas. *J Diabetes Complications.* 2009 Mar;23(2):112–8.

## Bibliographie

---

105. Control C for D, (CDC) P, Control C for D, (CDC) P, others. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta GA US Dep Health Hum Serv Cent Dis Control Prev [Internet]. 2011 [cited 2014 Jul 3];201. Available from: <http://www.familydocs.org/f/CDC%20Diabetes%20fact%20sheet-2011.pdf>
106. Nichols GA, Hillier TA, Javor K, Brown JB. Predictors of glycemic control in insulin-using adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(3):273–7.
107. Blaum CS, Velez L, Hiss RG, Halter JB. Characteristics related to poor glycemic control in NIDDM patients in community practice. *Diabetes Care*. 1997;20(1):7–11.
108. Licciardone JC, Kotsanos JG, Brinkman-Kaplan V, Cooper T, Jordan JE, Wishner KL. Resource utilization and work or school loss reported by patients with diabetes: experience in diabetes training programs. *Am J Manag Care*. 1997 May;3(5):777–82.
109. Tunceli K, Bradley CJ, Lafata JE, Pladevall M, Divine GW, Goodman AC, et al. Glycemic Control and Absenteeism Among Individuals With Diabetes. *Diabetes Care*. 2007 May 1;30(5):1283–5.
110. Larsson D, Lager I, Nilsson PM. Socio-economic characteristics and quality of life in diabetes mellitus--relation to metabolic control. *Scand J Public Health*. 1999 Jun;27(2):101–5.
111. Boulé NG HE. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA J Am Med Assoc*. 2001 Sep 12;286(10):1218–27.
112. Loprinzi PD, Hager KK, Ramulu PY. Physical activity, glycemic control, and diabetic peripheral neuropathy: A national sample. *J Diabetes Complications*. 2014 Jan;28(1):17–21.
113. Rhee MK, Slocum W, Ziemer DC, Culler SD, Cook CB, El-Kebbi IM, et al. Patient adherence improves glycemic control. *Diabetes Educ*. 2005 Apr;31(2):240–50.
114. Rothman RL, Mulvaney S, Elasy TA, VanderWoude A, Gebretsadik T, Shintani A, et al. Self-Management Behaviors, Racial Disparities, and Glycemic Control Among Adolescents With Type 2 Diabetes. *PEDIATRICS*. 2008 Apr 1;121(4):e912–e919.
115. Egede LE, Michel Y. Medical Mistrust, Diabetes Self-Management, and Glycemic Control in an Indigent Population With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jan 1;29(1):131–2.
116. Williams GC, McGregor H, Zeldman A, Freedman ZR, Deci EL, Elder D. Promoting glycemic control through diabetes self-management: evaluating a patient activation intervention. *Patient Educ Couns*. 2005 Jan;56(1):28–34.

## Bibliographie

---

117. Shojania KG, Ranji SR, McDonald KM, Grimshaw JM, Sundaram V, Rushakoff RJ, et al. Effects of quality improvement strategies for type 2 diabetes on glycemic control. *JAMA J Am Med Assoc.* 2006;296(4):427–40.
118. Bissell P, May CR, Noyce PR. From compliance to concordance: barriers to accomplishing a re-framed model of health care interactions. *Soc Sci Med.* 2004 Feb;58(4):851–62.
119. Chin MH, Cook S, Jin L, Drum ML, Harrison JF, Koppert J, et al. Barriers to providing diabetes care in community health centers. *Diabetes Care.* 2001;24(2):268–74.
120. Tsai Y-W, Kann N-H, Tung T-H, Chao Y-J, Lin C-J, Chang K-C, et al. Impact of subjective sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Fam Pract.* 2012 Feb 1;29(1):30–5.
121. Kim BK, Kim BS, An S-Y, Lee MS, Choi YJ, Han SJ, et al. Sleep Duration and Glycemic Control in Patients with Diabetes Mellitus: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010. *J Korean Med Sci.* 2013;28(9):1334.
122. Melin EO, Thunander M, Svensson R, Landin-Olsson M, Thulesius HO. Depression, obesity, and smoking were independently associated with inadequate glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Eur J Endocrinol Eur Fed Endocr Soc.* 2013 Jun;168(6):861–9.
123. Kuo CK, Lin LY, Yu YH, Chang CH, Kuo HK. A family history of diabetes mellitus is associated with poor glycemic control and increased metabolic risks among people with diabetes: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. *Intern Med.* 2010;49(6):549–55.
124. Franz MJ, Bantle JP, Beebe CA, Brunzell JD, Chiasson J-L, Garg A, et al. Evidence-Based Nutrition Principles and Recommendations for the Treatment and Prevention of Diabetes and Related Complications. *Diabetes Care.* 2002 Jan 1;25(1):148–98.
125. Davila EP, Florez H, Trepka MJ, Fleming LE, Niyonsenga T, Lee DJ, et al. Long work hours is associated with suboptimal glycemic control among US workers with diabetes. *Am J Ind Med.* 2011;54(5):375–83.
126. Juarez D, Goo R, Tokumaru S, Sentell T, Davis J, Mau M. Association Between Sustained Glycated Hemoglobin Control and Healthcare Costs. *Am J Pharm Benefits.* 2013;5(2):59–64.
127. Benoit S, Fleming R, Philis-Tsimikas A, Ji M. Predictors of glycemic control among patients with type 2 diabetes: a longitudinal study. *BMC Public Health.* 2005;5(1):36.
128. Mullugeta Y, Chawla R, Kebede T, Worku Y. Dyslipidemia Associated with Poor Glycemic Control in Type 2 Diabetes Mellitus and the Protective Effect of Metformin Supplementation. *Indian J Clin Biochem.* 2012 Jun 6;27(4):363–9.

## Bibliographie

---

129. Juarez DT, Sentell T, Tokumaru S, Goo R, Davis JW, Mau MM. Factors Associated With Poor Glycemic Control or Wide Glycemic Variability Among Diabetes Patients in Hawaii, 2006-2009. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 2012 Sep 27 [cited 2014 Jan 8];9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3475506/>
130. Lau CY, Qureshi AK, Scott SG. Association between glycaemic control and quality of life in diabetes mellitus. *J Postgrad Med*. 2004 Sep;50(3):189–193; discussion 194.
131. Lange LJ, Piette JD. Perceived health status and perceived diabetes control: psychological indicators and accuracy. *J Psychosom Res*. 2005 Feb;58(2):129–37.
132. Aalto A-M, Uutela A, Aro AR. Health related quality of life among insulin-dependent diabetics: disease-related and psychosocial correlates. *Patient Educ Couns*. 1997 Mar;30(3):215–25.
133. Stolar M. Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med*. 2010 Mar;123(3, Supplement):S3–S11.
134. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shinaberger CS, Aronovitz J, et al. A1C and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients. *Diabetes Care*. 2007 May 1;30(5):1049–55.
135. Kovesdy CP, Sharma K, Kalantar-Zadeh K. Glycemic Control in Diabetic CKD Patients: Where Do We Stand? *Am J Kidney Dis*. 2008 Oct;52(4):766–77.
136. Khaw K-T, Wareham N, Bingham S, Luben R, Welch A, Day N. Association of Hemoglobin A1c with Cardiovascular Disease and Mortality in Adults: The European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*. 2004 Sep 21;141(6):413–20.
137. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. *Am Heart J*. 2006 Jan;151(1):91.e1–91.e6.
138. Schwedler SB, Metzger T, Schinzel R, Wanner C. Advanced glycation end products and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2002;62(1):301–10.
139. Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):137–49.
140. Mendenhall E, Norris SA, Shidhaye R, Prabhakaran D. Depression and type 2 diabetes in low- and middle-income countries: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Feb;103(2):276–85.
141. Mommersteeg PMC, Herr R, Pouwer F, Holt RIG, Loerbroks A. The association between diabetes and an episode of depressive symptoms in the 2002 World Health Survey: an analysis of 231 797 individuals from 47 countries. *Diabet Med*. 2013 Jun;30(6):e208–e214.



## Bibliographie

---

142. Üstün TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJL. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br J Psychiatry*. 2004 May 1;184(5):386–92.
143. Grigsby AB, Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Prevalence of anxiety in adults with diabetes: A systematic review. *J Psychosom Res*. 2002 décembre;53(6):1053–60.
144. Stanković Z, Jašović-Gašić M, Zamaklar M. Psycho-social and clinical variables associated with depression in patients with type 2 diabetes. *Psychiatr Danub*. 2011 Mar;23(1):34–44.
145. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The Prevalence of Comorbid Depression in Adults With Diabetes A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2001 Jun 1;24(6):1069–78.
146. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9. *J Gen Intern Med*. 2001 Sep;16(9):606–13.
147. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983 Jun;67(6):361–70.
148. Lepine JP, Godchau M, Brun P. Anxiety and depression in inpatients. *Lancet*. 1985 Dec 21;2(8469-70):1425–6.
149. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale: an updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69–77.
150. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, de Groot M, McGill JB, Clouse RE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med*. 2002;32(3):235–47.
151. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabet Med*. 2005;22(3):293–300.
152. Kaur G, Tee GH, Ariaratnam S, Krishnapillai AS, China K. Depression, anxiety and stress symptoms among diabetics in Malaysia: a cross sectional study in an urban primary care setting. *BMC Fam Pract*. 2013;14(1):69.
153. Surwit RS, Tilburg MAL van, Zucker N, McCaskill CC, Parekh P, Feinglos MN, et al. Stress Management Improves Long-Term Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2002 Jan 1;25(1):30–4.
154. Engum A, Mykletun A, Midthjell K, Holen A, Dahl AA. Depression and Diabetes A large population-based study of sociodemographic, lifestyle, and clinical factors associated with depression in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1904–9.

## Bibliographie

---

155. Feltz-Cornelis VD, M C, Nuyen J, Stoop C, Chan J, Jacobson AM, et al. Effect of interventions for major depressive disorder and significant depressive symptoms in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2010 Jul;32(4):380–95.
156. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, Collins EM, Serpa L, Mimiaga MJ, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 2008 Dec 1;31(12):2398–403.
157. Groot M de, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. Association of Depression and Diabetes Complications: A Meta-Analysis. *Psychosom Med*. 2001 Jul 1;63(4):619–30.
158. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, Groot M de, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care*. 2000 Jul 1;23(7):934–42.
159. Egede LE, Osborn CY. Role of Motivation in the Relationship Between Depression, Self-care, and Glycemic Control in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ*. 2010 Feb 23;36(2):276–83.
160. Pouwer F, Nefs G, Nouwen A. Adverse Effects of Depression on Glycemic Control and Health Outcomes in People with Diabetes: A Review. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2013 Sep;42(3):529–44.
161. Kendzor DE, Chen M, Reiningger BM, Businelle MS, Stewart DW, Fisher-Hoch SP, et al. The association of depression and anxiety with glycemic control among Mexican Americans with diabetes living near the U.S.-Mexico border. *BMC Public Health*. 2014 Feb 18;14:176.
162. Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH. Depression and Type 2 Diabetes Over the Lifespan A meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008 Dec 1;31(12):2383–90.
163. Golden SH. Examining a Bidirectional Association Between Depressive Symptoms and Diabetes. *JAMA*. 2008 Jun 18;299(23):2751.
164. Knol MJ, Twisk JWR, Beekman ATF, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia*. 2006 Mar 7;49(5):837–45.
165. Musselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS. Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry*. 2003 Aug 1;54(3):317–29.
166. Talbot F, Nouwen A. A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes Care*. 2000 Oct 1;23(10):1556–62.
167. Nouwen A, Winkley K, Twisk J, Lloyd CE, Peyrot M, Ismail K, et al. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for the onset of depression: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2010 Dec;53(12):2480–6.

## Bibliographie

---

168. DIABAUD2. Factors influencing glycemic control in young people with type 1 diabetes in Scotland: a population-based study (DIABAUD2). *Diabetes Care*. 2001 Feb;24(2):239–44.
169. Vega GL. Obesity and the metabolic syndrome. *Minerva Endocrinol*. 2004 Jun;29(2):47–54.
170. Diallo MB. Guinée: enquête démographique et de santé, 2005. Direction nationale de la statistique, Ministère du plan; 2006.
171. Martin M, Leroy N, Sulmont V, Gillery P. Evaluation of the In2it® analyzer for HbA1c determination. *Diabetes Metab*. 2010 avril;36(2):158–64.
172. Marzullo C, Minery M, Guemazi F, Stojiljkovic D, Benoît M. Dosage délocalisé de l'hémoglobine A1c sur l'analyseur In2it™ dans le cadre d'une consultation de diabétologie pédiatrique. *Immuno-Anal Biol Spéc*. 2010 Feb;25(1):34–7.
173. Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1(1):29.
174. Khuwaja AK, Lalani S, Dhanani R, Azam IS, Rafique G, White F. Anxiety and depression among outpatients with type 2 diabetes: A multi-centre study of prevalence and associated factors. *Diabetol Metab Syndr*. 2010;2:72.
175. Stein DJ, Gureje O. Depression and anxiety in the developing world: is it time to medicalise the suffering? *The Lancet*. 2004 Jul;364(9430):233–4.
176. Bot M, Pouwer F, de Jonge P, Tack CJ, Geelhoed-Duijvestijn PHLM, Snoek FJ. Differential associations between depressive symptoms and glycaemic control in outpatients with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(3):e115–e122.
177. Doyle TA, de Groot M, Harris T, Schwartz F, Strotmeyer ES, Johnson KC, et al. Diabetes, depressive symptoms, and inflammation in older adults: results from the health, aging, and body composition study. *J Psychosom Res*. 2013 Nov;75(5):419–24.
178. Silva N, Atlantis E, Ismail K. A review of the association between depression and insulin resistance: pitfalls of secondary analyses or a promising new approach to prevention of type 2 diabetes? *Curr Psychiatry Rep*. 2012 Feb;14(1):8–14.
179. Bot M, Pouwer F, De Jonge P, Nolan JJ, Mari A, Højlund K, et al. Depressive symptoms, insulin sensitivity and insulin secretion in the RISC cohort study. *Diabetes Metab*. 2013 Feb;39(1):42–9.
180. Penninx BW, Milaneschi Y, Lamers F, Vogelzangs N. Understanding the somatic consequences of depression: biological mechanisms and the role of depression symptom profile. *BMC Med*. 2013;11(1):129.
181. Saijo N. Translational study in cancer research. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2002 Oct;41(10):770–3.

VU :

**Le Directeur de Thèse**  
Bonnet Fabrice

VU :

**Le Responsable de l'École Doctorale**  
Théret Nathalie

**VU pour autorisation de soutenance**

**Rennes,**

**Le Président de l'Université de Rennes 1**

**Guy CATHELINÉAU**

**VU après soutenance pour autorisation de publication :**

**Le Président de Jury,**  
(Nom et Prénom)