



HAL
open science

Rétinopathie diabétique chez les patients diabétiques de type 2 bien contrôlés: rôle de la mémoire glycémique

Claire Ducos

► **To cite this version:**

Claire Ducos. Rétinopathie diabétique chez les patients diabétiques de type 2 bien contrôlés: rôle de la mémoire glycémique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03065969

HAL Id: dumas-03065969

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03065969>

Submitted on 15 Dec 2020

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.

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

U.F.R DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2020

Thèse n° 3215

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Discipline: Endocrinologie, Diabétologie, Maladies Métaboliques et Nutrition

présentée et soutenue publiquement

par Claire DUCOS

Née le 2 mai 1993 à Pessac

Le 27 octobre 2020

**RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES
DE TYPE 2 BIEN CONTRÔLÉS :
Rôle de la mémoire glycémique**

Directeur de thèse: Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU, PU-PH

Rapporteur: Monsieur le Professeur Étienne LARGER, PU-PH

Membres du jury :

- Monsieur le Professeur Kamel MOHAMMEDI, PU-PH, Président du jury
- Madame la Professeur Marie-Noëlle DELYFER, PU-PH
- Monsieur le Professeur Jean-François KOROBELNIK, PU-PH
- Monsieur le Professeur Thierry COUFFINHAL, PU-PH
- Monsieur le Professeur Vincent RIGALLEAU, PU-PH

REMERCIEMENTS

A mon Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur RIGALLEAU, je suis honorée d'avoir pu réaliser cette thèse et travailler avec vous. Merci pour votre enseignement, votre disponibilité, votre aide et vos précieux conseils. Et pour toute votre implication dans ce travail.

A mon Président du Jury

Monsieur le Professeur MOHAMMEDI, merci d'avoir accepté de présider ma thèse, j'en suis honorée. Merci pour votre enseignement, votre écoute et votre grande aide tout le long de mon internat.

A mon Rapporteur,

Monsieur le Professeur LARGER, vous me faites l'honneur de juger ce travail et d'accepter d'en être le rapporteur. Veuillez accepter pour cela mes plus sincères remerciements.

Aux membres du jury,

Madame la Professeur DELYFER,

Veuillez accepter mes sincères remerciements pour avoir porté intérêt à ce travail et pour votre participation à ce jury.

Monsieur le Professeur KOROBELNIK,

Votre présence au sein de notre jury constitue pour moi un grand honneur. Veuillez accepter mes sincères remerciements.

Monsieur le Professeur COUFFINHAL Thierry,

C'est un grand honneur pour moi de vous compter parmi les membres du jury. Merci pour votre enseignement de valeur et votre accueil dans le monde de la cardiologie, que j'ai quitté avec nostalgie.

A ma Famille,

A mes parents, si je suis arrivée jusqu'ici aujourd'hui c'est grâce à vous, étant bien vite « tombée dedans » quand j'étais petite.

A mes frères, Thomas et Clément, mes deux plus grands piliers, sur lesquels repose toute ma confiance et mon admiration.

A mes grands-parents,

Mamie et ton légendaire dynamisme.

Grand-père et ta sagesse. C'est toi qui m'a transmis le goût du voyage et de la découverte.

Mamina ma plus grande confidente. Pour ton goût pour la vie et tes mots toujours justes.

Tu es un réel exemple.

Papy pour tous tes conseils et avis bien tranchés, toujours dans des discours teintés d'humour, dont j'en loupe sûrement plus de la moitié à ne « jamais » trop t'appeler.

A tous les Ducos, Tonton, Cécile, Marion, Laurène, Raphaël.

Petit-Pierre, Lulu, Romane, les Boulis pour la vie.

A Aurélie et sa petite famille. Aux Arné.

Aux Barège, aux Nègres et aux Verdier, tellement dommage que l'on ne puisse fêter Noël qu'une seule fois dans l'année.

A Clémence, pour ton admirable sagesse et ta bienveillance.

A Bionda, pour ta force de caractère et ta générosité.

A mes amis

A Pauline, mon coach perso, ma charge mentale, la complice de mes fous rires. Qui a dit que je n'avais pas de soeur ?

A Manon, pour ton amitié fidèle et si précieuse à mes yeux. A nous deux on perdure le lien FERRIERE-DUCOS, et crois moi ça n'est pas prêt de s'arrêter.

A Laure et Marine, qui ont rythmé mon quotidien de joie et de rire durant l'externat. Tellement hâte que vous reveniez.

A Emma, Suzie, Marie, pour nos aventures italienne, vietnamienne, bolivienne et péruvienne.

A Maud, pour ton oreille attentive, nos petites soirées et escapades sportives.

A Raphaëlle, avec qui j'ai grandi, voyagé, mais aussi travaillé (merci Meunmeun, meilleure interne).

A Simon, mon acolyte. Pour toutes nos discussions, que ce soit sur les bancs de la fac à défaut de ceux du lycée, ou pendant nos tours de Burk que je ne compte plus.

A Elsa, Jordi, Tonio et Thibaud, la fine équipe avec qui j'ai partagé mes premiers pas studieux.

Au Grand petit monde des USN:

Capu et Léa, dès le début c'était parti pour un trio gagnant.

Alice, Marion, Mia, Liebig, Anne-Claire, pour nos « mercredis » et (surtout) tout ce qui s'en suit.

Benoit (oui oui tu en fais partie), pour ton grand sang-froid et pas tes soupes, ta maîtrise des aquaplannings, et ton coaching exemplaire à l'escalade. Promis je serai plus assidue après ta crémaillère.

Lugat' pour avoir égayé mon A3. Dommage que je ne puisse pas « sermonner » mais quelle tristesse quand je pense que je ne pourrai bientôt plus t'entendre le faire H23 (parce que je suis sympa).

La Puert' et la Camb', comment ne pas citer « tertulia », « corti » sans vous dire encore une fois MERCI pour ce semestre.

Laurène, Marie, Marine, Julie, Ninon, avec qui j'ai malheureusement trop peu travaillé.

A Samar, Violette, Claire, Camille et Juliette, mes nanas du Pic d'Annie. Pour nos « pauses café » sans fin, et nos soirées déjantées.

A Pau-pawpaw, pour mon début d'internat que je n'oublierai jamais.

A toute l'équipe de gériatrie, l'arc-en-ciel de Saint-André.

A la pétillante Claire, quelle pépite de découverte.

A Aurélie, la personne la plus humble et plus humaine que je connaisse. Pour ton don pour la médecine, ta répartie et ton sens de l'humour.

Aux Covid, qui m'aura permis de rester un mois de plus avec la belle équipe du 2ème Est, avec qui j'espère pouvoir monter en Ligue 2 d'ici 2025. Promis Jean on baissera plus de régime après la seconde mi-temps.

A la Benab et tout est dit. A Trecy la grande absente.

A tous les gens de l'athlétisme, avec qui j'ai couru dans les quatre coins de la France, et qui me manquent tellement. Lucas et Nicolas, la team 4H.

A Alice, mon amie d'enfance, avec qui j'ai fait les 400 coups.

Aux Kitchy, pour tous ces moments que vous avez rendu inoubliables.

A toi, qui « vois qui je suis »

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS.....	2
TABLE DES MATIÈRES	7
RÉSUMÉ.....	8
ABSTRACT	9
LISTE DES TABLES ET FIGURES	10
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	11
INTRODUCTION.....	12
1. Epidémiologie et physiopathologie.....	13
2. Facteurs de risques.....	13
3. Problématique.....	13
4. Rôle de la mémoire glycémique.....	14
5. Objectif de l'étude.....	17
ARTICLE SCIENTIFIQUE	19
DISCUSSION	24
1. Principaux résultats	25
2. équilibre glycémique.....	29
3. Co-facteurs de risque de RD	29
4. Prévention de la RD	30
5. Autofluorescence cutanée.....	31
6. Dépistage systématique et amélioration de la RD.....	32
7. Limites	32
CONCLUSION.....	34
BIBLIOGRAPHIE	35
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	41

RÉSUMÉ

INTRODUCTION: Chez le patient diabétique de type 2 (DT2) bien équilibré, la survenue de rétinopathie diabétique (RD) est susceptible d'être expliquée par « la mémoire glycémique ». L'objectif de ce travail a été d'étudier le lien entre les valeurs d'hémoglobine glyquée (HbA1c) antérieures et la mesure d'autofluorescence cutanée avec la survenue de rétinopathie.

MATÉRIELS ET MÉTHODES: Nous avons analysé rétrospectivement chez 334 DT2 avec une HbA1c inférieure à 8%, le lien entre les HbA1c à 1, 2 et 3 ans avant l'inclusion et la valeur la plus ancienne, et la survenue de rétinopathie diabétique (RD), en ajustant sur les principaux facteurs de risque. La mesure d'autofluorescence cutanée (AFC) a été effectuée à l'avant-bras par l'AGE-READER.

RÉSULTATS: Notre population était en majorité masculine (58.4%), de 63±10 ans d'âge moyen avec une ancienneté du diabète de 13±10 ans et une HbA1c à l'inclusion à 7,1±0,7%. 25,1% des sujets présentaient une RD. 605 valeurs d'HbA1c antérieures ont été répertoriées à -4±3 mois (N=255), -16±4 mois (N=152), -30±4 mois (N=93), et -62±26 mois (N=105). Après ajustement, la relation entre le risque d'avoir une RD lorsque l'HbA1c était supérieure à la médiane était significative uniquement pour la valeur la plus ancienne d'HbA1c: OR = 6.75 (95%CI:1.90-23.90). En analyse de régression logistique, seule la valeur la plus ancienne d'HbA1c était en lien avec la RD: Exp(B)=1.027.

La mesure d'AFC était statistiquement plus élevée chez les patients atteints de RD comparés à ceux indemnes de RD: 2,95±0,67 A.U. vs 2,65±0,65 (p<0.05); corrélée à la valeur la plus ancienne d'HbA1c: $\beta=+0.24$ (p<0.01); et également associée aux valeurs les plus anciennes d'HbA1c (p<0.01).

CONCLUSION: Notre étude retrouve 25,1% de RD chez des DT2 bien équilibrés, en lien avec la valeur la plus ancienne d'HbA1c 5 ans avant leur admission et la valeur d'AFC. Cela souligne chez ces patients le lien fort entre mémoire glycémique et RD, pouvant être évaluée de manière simple et non invasive par l'AFC.

MOTS-CLÉS

Rétinopathie diabétique · Complications diabétiques · Microangiopathie ·
Mémoire métabolique · Produits avancés de la glycation ·
Autofluorescence cutanée

ABSTRACT

Aims: As diabetic retinopathy (DR) can occur even in well-controlled patients with type 2 diabetes (T2D), our study sought to determine whether it might be related to ‘glucose memory’ by evaluating patients’ HbA1c over previous years and their skin autofluorescence (SAF).

Methods: In 334 patients with T2D and HbA1c levels $\leq 8\%$, their available values of HbA1c from previous years were collected, and their SAF measured by an advanced glycation end-product (AGE) reader. Binary logistic regression analysis was then used to correlate DR with previously recorded HbA1c levels and to SAF, with adjustment for DR risk factors [age, gender, BMI, duration of diabetes, arterial hypertension, diabetic kidney disease (DKD), blood lipid levels and statin treatment]

Results: our patients were mostly men (58.4%) aged 63 ± 10 years, with a duration of diabetes of 13 ± 10 years and HbA1c = $7.1 \pm 0.7\%$. Of these patients, 84 (25.1%) had DR, which was associated with longer duration of diabetes and greater prevalence of DKD. A total of 605 HbA1c values from previous years were collected for time periods -4 ± 3 months (n = 255), -16 ± 4 months (n = 152), -30 ± 4 months (n = 93) and -62 ± 26 months (n = 105). After adjustment, the association between DR and having an HbA1c higher than the median was significant only for the oldest previous HbA1c values: OR = 6.75, 95% CI: 1.90-23.90. Moreover, SAF values were higher in those with DR [2.95 ± 0.67 arbitrary units (AU)] vs 2.65 ± 0.65 AU with no DR (P < 0.01) and were also associated with the oldest previous HbA1c values (P < 0.01).

Conclusion: our study found that 25.1% of our well-controlled T2D patients had DR, which was related to both their HbA1c levels from 5 years prior to study admission and their SAF values, a marker of glucose memory.

KEYWORDS

Diabetic retinopathy · Diabetes complications · Microangiopathy · Glycaemic memory · Advanced glycation end products · Skin autofluorescence

LISTE DES TABLES ET FIGURES

Tableau I: Caractéristiques initiales des patients en fonction de la présence ou non de rétinopathie diabétique.....	33
Figure I: Bases biochimiques des complications microvasculaires causées par l'hyperglycémie	34
Figure II : Exemple de mesure de l'autofluorescence cutanée via l'AGE « Reader »	45
Figure III: Trajectoire des HbA1c antérieures en fonction de la présence ou non de rétinopathie diabétique.....	53
Figure IV : Relation entre rétinopathie diabétique et HbA1c supérieure à la médiane à chaque temps.....	54

LISTE DES ABRÉVIATIONS

RD	Rétinopathie diabétique
DT2	Diabétique de type 2
HbA1c	Hémoglobine glyquée
ADA	<i>American Diabete Association</i>
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications</i>
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
UKPDS	<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGEs	Advanced glycation end products
AFC	Autofluorescence cutanée
CHU	Centre Hospitalo-Universitaire
U.A	Unité Arbitraire
ACCORD-Eye	<i>Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Eye</i>
LDLc	<i>Low-Density-Lipoprotein cholesterol</i>
FIELD	<i>Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes</i>

INTRODUCTION

1. Epidémiologie et physiopathologie

La rétinopathie diabétique (RD) résulte d'une atteinte chronique de la micro-vascularisation rétinienne et constitue une des principales complications vasculaires du diabète.

Du fait de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 dans le monde, le nombre de patients atteints de rétinopathie continue de progresser, ce qui en fait un problème de santé publique notable (1). Son diagnostic et sa prise en charge précoces sont un enjeu majeur puisqu'elle est la première cause de malvoyance avant l'âge de cinquante ans chez les adultes dans les pays développés (1).

Longtemps asymptomatique avec une baisse d'acuité visuelle tardive, l'appréciation du risque de développer une rétinopathie est essentielle pour prévenir l'évolution vers des complications graves et irréversibles.

2. Facteurs de risques

Chez le patient diabétique de type 2 (DT2), les principaux facteurs de risque de développer une RD sont les mêmes que les facteurs de risque cardiovasculaires traditionnels tel que la néphropathie diabétique (2), l'hypertension artérielle, la dyslipidémie. La prévalence augmente également avec la durée d'évolution du diabète, mais le principal facteur de risque à l'heure actuelle reste l'hyperglycémie chronique (3).

Le contrôle glycémique strict constitue de ce fait la pierre angulaire du traitement préventif de la RD, et figure dans les premières lignes des recommandations de l'American Diabete Association (ADA) (4).

3. Problématique

De nos jours, on continue d'observer l'apparition et la progression de rétinopathies chez des patients diabétiques de type 2 pourtant bien équilibrés (5).

La question que nous nous sommes donc posée est comment expliquer le risque de RD lorsque le diabète est bien équilibré ?

Nous avons émis l'hypothèse qu'un phénomène de « mémoire glycémique » pouvait expliquer ces RD inattendues. La mémoire métabolique correspond à un état d'exposition hyperglycémique dans le passé amenant à un risque de complications ultérieures en dépit d'une amélioration métabolique.

4. Rôle de la mémoire glycémique

Ce concept a été introduit au cours de l'étude épidémiologique Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (EDIC), faisant suite à l'essai interventionnel Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) chez des patients diabétiques de type 1 (6). Le DCCT avait initialement démontré l'efficacité du contrôle glycémique strict comparé au traitement conventionnel sur la réduction du risque de RD. En conséquence, cette étude a prématurément été arrêtée à 6 ans et demi, et devant le bénéfice évident de cette prise en charge, tous les patients ont par la suite traités de manière intensive. L'étude EDIC a alors suivi ces mêmes patients : les premières analyses à 4 ans retrouvaient un désavantage chez les patients de « l'ancien bras conventionnel du DCCT », chez qui il persistait un risque plus important de progression de RD, et ce, malgré un taux d'HbA1c devenu équivalent entre les deux groupes. Ces résultats ont perduré après plus de quinze ans d'évolution de leur diabète, soulevant ainsi la possibilité que d'autres phénomènes que l'HbA1c entrent en jeu dans le développement de RD.

Ce concept a été plus difficile à mettre en évidence chez le patient DT2.

Une étude similaire à celle du DCCT a été réalisée chez des patients DT2 ayant participé à l'étude United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) qui a étudié l'effet du contrôle intensif sur les complications du diabète. Après dix ans de suivi, il a été observé une diminution significative des complications macrovasculaires et microvasculaires dans le bras traité intensivement, bien que

l'équilibre glycémique ait été similaire dans les deux groupes dès la première année de suivi et jusqu'à la fin de la période d'observation (7).

Une méta-analyse récente d'essais portant sur le DT2 supporte également cette hypothèse de mémoire glycémique, soulignant le fait que la durée d'intensification et l'amplitude de la réduction de l'HbA1c sont des notions importantes dans la prévention secondaire cardiovasculaire du diabète (8).

Les mécanismes moléculaires qui sous-tendent ce phénomène de mémoire glycémique sont d'origine multifactorielle (9). Il semble qu'ils pourraient être liés aux mécanismes en jeu dans le développement des lésions micro-vasculaires de la RD , à savoir la glycation non enzymatique des protéines et l'épaississement des membranes basales, des phénomènes épigénétiques de modification de gènes (10), et des altérations de l'acide désoxyribonucléique (ADN) mitochondrial (11).

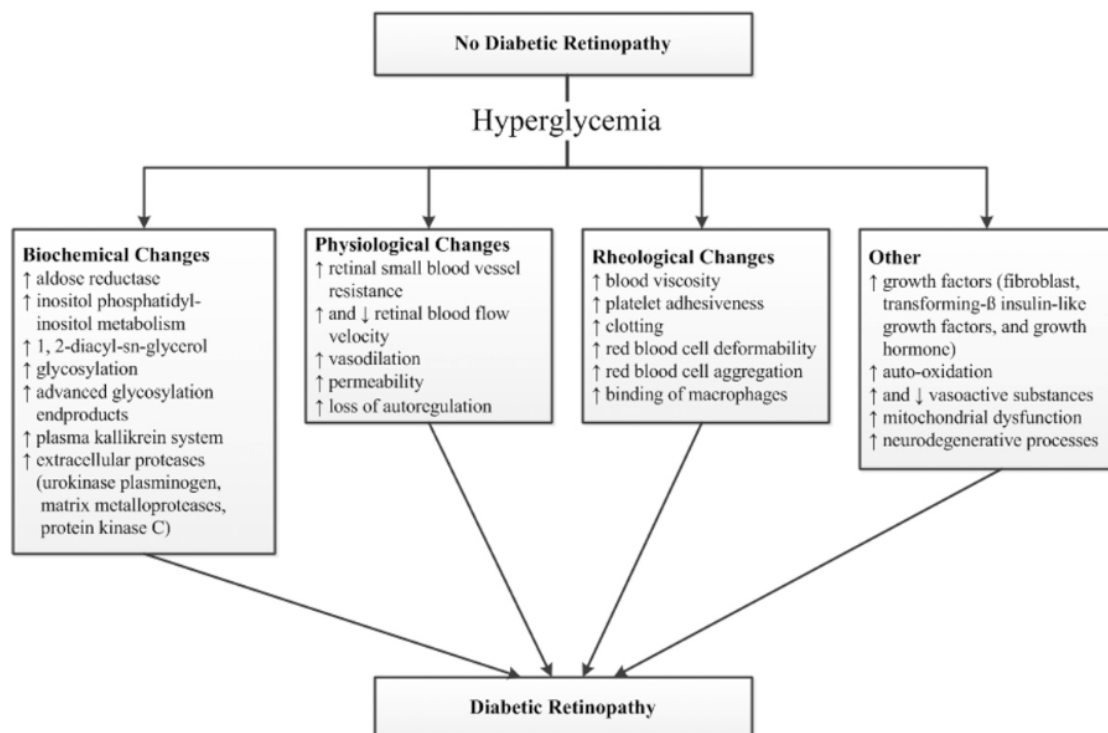


Figure 3. Conceptual diagram showing the effect of hyperglycemia on different mechanisms hypothesized to be involved in the pathogenesis of diabetic retinopathy.

Figure 1 : Bases biochimiques des complications microvasculaires causées par l'hyperglycémie, d'après Barrett EJ & al, Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 déc 2017;102(12):4343-410

La glycation protéique, également appelée réaction de Maillard, est un long processus de réactions non-enzymatiques de glycation et d'oxydation entre protéines, amino-lipides et acides nucléiques, aboutissant aux produits avancés de la glycation, (en anglais, Advanced glycation end products, AGEs). Ces derniers favorisent le dysfonctionnement tissulaire en modifiant les protéines à demi-vie-longue (12), ce qui altère leur capacité de communication cellulaire. Les AGEs activent également le stress oxydatif et l'inflammation en se fixant à leur récepteur, le Receptor for Advanced Glycation End products (RAGE) (13).

L'accumulation des AGEs est physiologiquement accélérée par le vieillissement, et l'est de façon pathologique en situation d'hyperglycémie, d'inflammation et de stress oxydant (14). Ils jouent un rôle important dans le développement et l'aggravation de nombreuses maladies dégénératives, telles que le diabète, l'insuffisance rénale chronique, l'athérosclérose, et la maladie d'Alzheimer (15,16) et peuvent être mesurés de façon non invasive par l'autofluorescence cutanée.

La mesure de l'autofluorescence cutanée (AFC) est une technique mise au point et validée par Meerwaldt et al (17), basée sur les propriétés optiques de fluorescence de certains AGEs. A l'aide de l' «AGE READER» placé sur l'avant bras (Figure II), elle permet de mesurer l'accumulation des AGEs tissulaires au niveau dermique, composés stables dans le temps compte tenu de la longue demi-vie du collagène dermique (vingt ans) (18). Ils sont ainsi témoins cette charge glycémique accumulée au cours du temps.

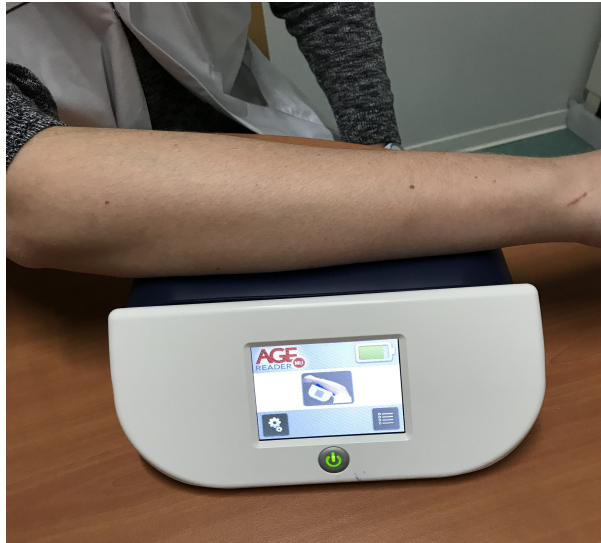


Figure II : Exemple de mesure de l'autofluorescence cutanée via l'AGE « Reader »

La mesure d'AFC est augmentée chez le patient DT2, et ce d'autant plus qu'il existe une hyperglycémie chronique (19).

Le lien entre AFC et complications du DT2 a été établi d'abord comme étant associée à la progression des complications vasculaires du diabète (20), puis comme facteur indépendant de prédiction des complications microvasculaires dans une population caucasienne diabétique (21).

Par la suite, Tanaka et al. ont démontré que l'AFC était indépendamment associée aux complications microvasculaires et macrovasculaires du DT2 dans la population non caucasienne (22), et plus récemment cela a été confirmé dans une analyse multicentrique (23).

5. Objectif de l'étude

Notre objectif était de décrire et d'expliquer la présence de rétinopathie diabétique chez nos patients DT2 bien contrôlés. Quelle est sa prévalence ? Comment l'expliquer: par des cofacteurs (HTA, dyslipidémie) mal contrôlés ? Par un mauvais contrôle glycémique antérieur ? La mesure d'autofluorescence cutanée permet-elle d'apprécier ce dernier ?

Pour cela nous avons réalisé une analyse rétrospective, portant sur 334 patients diabétiques de type 2, hospitalisés dans le service de diabétologie au Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Bordeaux, avec une HbA1c à l'inclusion $\leq 8\%$.

Nous avons étudié les facteurs de risque de RD et retracé l'histoire glycémique de nos patients en recueillant de façon systématique les valeurs d'HbA1c suivantes : HbA1c à l'inclusion, HbA1c au cours de la première, deuxième, et troisième années précédant l'inclusion, ainsi que la valeur la plus ancienne d'HbA1c répertoriée.

Nous avons analysé à chaque temps donné la relation entre HbA1c et la survenue de RD.

Nous avons également cherché à savoir si la valeur d'AFC, autre marqueur de mémoire métabolique (17), était corrélée à la valeur la plus ancienne d'HbA1c et à la RD de nos patients.

ARTICLE SCIENTIFIQUE



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Short Report

Diabetic retinopathy in well-controlled type 2 diabetes: Role of glycaemic memory

C. Ducos^{a,*}, M. Rigo^a, A. Larroumet^a, M.-N. Delyfer^b, J.-F. Korobelnik^b, M. Monlun^a, N. Foussard^a, P. Poupon^a, M. Haissaguerre^a, L. Blanco^a, K. Mohammadi^a, V. Rigalleau^a

^aDepartment of Endocrinology–Nutrition–Diabetology, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

^bDepartment of Ophthalmology, CHU de Bordeaux, 33000 Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 15 December 2019
Received in revised form 18 March 2020
Accepted 31 March 2020
Available online xxx

Keywords:

Advanced glycation end-products
Diabetes complications
Diabetic retinopathy
Glycaemic memory
Microangiopathy
Skin autofluorescence

ABSTRACT

Aims. – As diabetic retinopathy (DR) can occur even in well-controlled patients with type 2 diabetes (T2D), our study sought to determine whether it might be related to ‘glucose memory’ by evaluating patients’ HbA1c over previous years and their skin autofluorescence (SAF).

Methods. – In 334 patients with T2D and HbA1c levels $\leq 8\%$, their available values of HbA1c from previous years were collected, and their SAF measured by an advanced glycation end-product (AGE) reader. Binary logistic regression analysis was then used to correlate DR with previously recorded HbA1c levels and to SAF, with adjustment for DR risk factors [age, gender, BMI, duration of diabetes, arterial hypertension, diabetic kidney disease (DKD), blood lipid levels and statin treatment].

Results. – Our patients were mostly men (58.4%) aged 63 ± 10 years, with a duration of diabetes of 13 ± 10 years and HbA1c = $7.1 \pm 0.7\%$. Of these patients, 84 (25.1%) had DR, which was associated with longer duration of diabetes and greater prevalence of DKD. A total of 605 HbA1c values from previous years were collected for time periods -4 ± 3 months ($n = 255$), -16 ± 4 months ($n = 152$), -30 ± 4 months ($n = 93$) and -62 ± 26 months ($n = 105$). After adjustment, the association between DR and having an HbA1c higher than the median was significant only for the oldest previous HbA1c values: OR = 6.75, 95% CI: 1.90–23.90. Moreover, SAF values were higher in those with DR [2.95 ± 0.67 arbitrary units (AU)] vs 2.65 ± 0.65 AU with no DR ($P < 0.01$) and were also associated with the oldest previous HbA1c values ($P < 0.01$).

Conclusion. – Our study found that 25.1% of our well-controlled T2D patients had DR, which was related to both their HbA1c levels from 5 years prior to study admission and their SAF values, a marker of glucose memory.

© 2020 Published by Elsevier Masson SAS.

Introduction

Diabetic retinopathy (DR) is the most frequent cause of blindness in adults before the age of 50 years in developed countries [1]. Even though the risk of DR is increased in patients with type 2 diabetes (T2D) and diabetic nephropathy [2], arterial hypertension and dyslipidaemia, its most consistent risk factor is, in fact, chronic hyperglycaemia [3]. Yet, glucose control is not commonly recommended for reducing the risk and progression of DR [4]. Moreover, DR can occur and progress even in well-

controlled T2D patients [5]. This observation led to our hypothesis that a ‘glycaemic memory’ phenomenon, referring to exposure to a hyperglycaemic environment in the past together with an increased risk of later complications despite metabolic improvement, as reported for both type 1 (T1D) [6] and T2D, could be contributing to cases of unexpected DR.

For our 334 patients with well-controlled T2D (HbA1c $\leq 8\%$), their available HbA1c values from previous years were systematically collected, and the first, second and third years of HbA1c values and the oldest recorded values were registered. These data were then used to analyze the relationship between HbA1c values at each previous time point and the presence or absence of DR. Our study also tested whether DR and these ancient HbA1c values were related to skin autofluorescence (SAF) as a marker of glycaemic memory [7].

* Corresponding author. Endocrinology–Nutrition Department, CHU Bordeaux, Hospital Haut-Leveque, avenue de Magellan, 33604 Pessac, France.
E-mail address: claire.ducos@chu-bordeaux.fr (C. Ducos).

<https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.03.005>
1262-3636/© 2020 Published by Elsevier Masson SAS.

Please cite this article in press as: Ducos C, et al. Diabetic retinopathy in well-controlled type 2 diabetes: Role of glycaemic memory. Diabetes Metab (2020), <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.03.005>

Subjects and methods

Subjects

Patients with T2D were included if they had HbA1c levels $\leq 8\%$. All qualifying patients gave their informed consent to participate in the study, which was approved by the local ethics committee.

Data collection

The following data were collected for each participant: age; gender; duration of diabetes; body mass index (BMI); arterial hypertension (blood pressure = 140/90 mmHg, or use of antihypertensive treatment); statin medication use; and a history of macroangiopathy (myocardial infarction, stroke, gangrene, revascularization).

DR was diagnosed either during hospitalization or the year before by an ophthalmologist based on fundus examination or retinal imaging (photography) after dilation and, if required, by optical coherence tomography (OCT) examination. Blood and urine analyses included HbA1c, blood lipid levels, albumin excretion rates (AER) and serum creatinine to allow estimated glomerular filtration rates (eGFR), which were calculated using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation. Diabetic kidney disease (DKD) was defined as an eGFR < 60 mL/min/1.73 m² and/or AER > 30 mg/24 h. All available HbA1c values from each of the 3 years prior to admission were retrospectively registered, as well as each patient's oldest recorded HbA1c.

Skin autofluorescence

Cutaneous accumulation of advanced glycation end-products (AGEs) was measured on the forearm for SAF values, expressed in arbitrary units (AU), using an AGE Reader (Diagnoptics Technologies B.V., Groningen, The Netherlands). Patients with Fitzpatrick skin phototypes V and VI were excluded, as their levels of skin pigmentation do not allow reliable measurement. Indeed, Meerwaldt et al. [7] had previously demonstrated that SAF correlates with concentrations of AGEs in skin biopsies.

Statistical analysis

In our present study, results for continuous variables are expressed as means \pm standard deviation (SD) and as percentages for categorical variables. Subjects with vs without DR were compared using analysis of variance (ANOVA) for continuous variables, and Chi² tests for non-continuous variables. Also, a non-parametric test was used to compare continuous variables with asymmetrical distributions (triglycerides), and binary logistic regression analysis was performed to search for correlations between DR and age, gender and its other known risk factors (BMI, blood lipids, statin treatment, arterial hypertension, DKD, duration of diabetes). These analyses were repeated after introducing HbA1c values from each previous time period into the model, first as a continuous variable and then after categorizing HbA1c values as being either above or below the median.

Results

Characteristics of the patient population

As detailed in Table S1 (see supplementary materials associated with this article online), our 334 patients were mostly men (58.4%) aged 63 ± 10 years, with a 13 ± 10 -year duration of diabetes. Their

BMI was 31.5 ± 6.2 kg/m²; 64% had arterial hypertension, and 59.3% were being treated with a statin. Macroangiopathy was present in 40.7% of our patients, 43.7% had DKD and all were well-controlled with HbA1c = $7.1 \pm 0.7\%$.

DR and its risk factors

A total of 84 participants (25.1%) had DR: 9.58% ($n = 32$) had proliferative retinopathy; 15.58% ($n = 52$) had non-proliferative retinopathy; and 11.67% ($n = 39$) had macular oedema. These patients differed from the others in their duration of diabetes (DR: 18 ± 11 years, no DR: 12 ± 9 ; $P < 0.001$) and prevalence of DKD (DR: 66.7%, no DR: 36%; $P < 0.001$). In addition, their age, BMI and prevalence of arterial hypertension were higher but non-significant, they did not differ significantly according to gender and their blood lipid profiles also did not differ, although there was a tendency for more statin-treated patients to be among the DR cases (66.7% vs 56.8% of those not taking statins; $P = 0.07$). Moreover, two explicative variables were significantly related to DR according to binary logistic regression including all of the above-mentioned factors: duration of diabetes odds ratio (OR): 1.048, 95% confidence interval (CI): 1.019–1.078; and DKD OR: 3.592, 95% CI: 2.016–6.401. However, HbA1c did not differ according to DR (with DR: $7.1 \pm 0.5\%$, without DR: $7.0 \pm 0.7\%$; $P = 0.15$).

Previous HbA1c and DR

A total of 605 HbA1c values from previous years were collected for the following time periods: -4 ± 3 months ($n = 255$); -16 ± 4 months ($n = 152$); -30 ± 4 months ($n = 93$); and -62 ± 26 months ($n = 105$). In addition, the oldest previous HbA1c values registered were higher in cases with DR, whereas values with moderate differences (0.5–0.6%) never reached significance: HbA1c at time 0 (T0): $7.1 \pm 0.5\%$ with DR vs $7.0 \pm 0.7\%$ without DR ($P = 0.15$); previous HbA1c (-4 months): $8.0 \pm 1.7\%$ with DR vs $8.2 \pm 1.7\%$ without DR ($P = 0.56$); previous HbA1c (-16 months): $8.5 \pm 0.7\%$ with DR vs $8.2 \pm 0.5\%$ without DR ($P = 0.32$); previous HbA1c (-30 months): $8.5 \pm 1.9\%$ with DR vs $7.9 \pm 1.4\%$ without DR ($P = 0.10$); and oldest HbA1c (-62 months): $9.3 \pm 2.5\%$ with DR vs $8.7 \pm 2.4\%$ without DR ($P = 0.19$). The coefficient of variation of consecutive HbA1c values did not differ according to DR: $15.9 \pm 12.3\%$ with DR vs $14.8 \pm 11.6\%$ without DR ($P = 0.49$).

When introduced as a continuous variable in the binary logistic regression model, only the oldest HbA1c recorded correlated with the presence of DR [Exp(B) = 1.027 (1.005–1.050)], whereas the other HbA1c values taken at different times did not. Also, the association between having an HbA1c higher than the median at each time period and the presence of DR, depicted in Fig. 1, was significant only when the oldest previous HbA1c values were analyzed.

Skin autofluorescence

SAF, used as a marker of glycaemic memory in our study patients, was not related to HbA1c at either T0 or previous time periods except for the oldest HbA1c values collected ($P < 0.01$), which had a relationship that remained significant [variance inflation factor (VIF) = +0.24, $P < 0.01$] even after adjusting for the two explicative variables related to SAF: age and DKD. SAF values were higher in DR cases (2.95 ± 0.67 AU) vs no DR (2.65 ± 0.65 AU; $P < 0.01$) and remained significant even after adjustment for other DR risk factors ($P < 0.05$). In addition, in those with DR, 67.9% had SAF values higher than the median vs 44.4% in those without DR ($P < 0.005$), and this relationship remained significant even after multiple adjustments: OR: 2.23, 95% CI: 1.22–4.07.

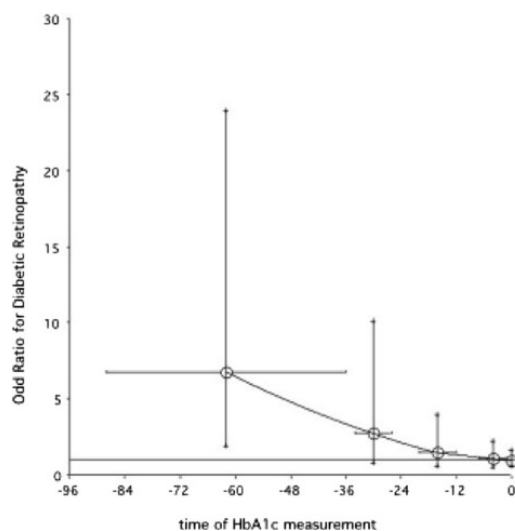


Fig. 1. Relationship between an HbA1c level higher than the median at each time point and diabetic retinopathy (DR). x-axis: time in months before diagnosis of DR (horizontal extensions); y-axis: odds ratio with 95% CI (vertical extensions).

Discussion

Glucose control is the cornerstone of DR prevention in T2D [1], based on the results of randomized controlled trials. However, some residual risk of DR persisted in the intensively treated arms of those trials, and has also been confirmed by studies focusing on well-controlled T2D.

In line with the 25.1% presence of DR seen in our present study, Brown et al. [5] found a DR rate of 22.7% in 396 subjects whose mean HbA1c was $7.8 \pm 1.2\%$ after 9 years of diabetes, while around 20% of those DR cases continued to progress over the following 5 years despite HbA1c values $< 6.5\%$, further underscoring the limits of glucose control. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study, which targeted those with HbA1c $< 6\%$, led to a one-third reduction in the progression of DR, yet DR still occurred in 7.3% of the intensively treated participants [8]. In fact, such an ambitious goal may not have been safe for all of our patients, 40% of whom had various macroangiopathies.

Intensive treatment of both arterial hypertension and dyslipidaemia are also recommended to prevent DR [1]. However, while most of our patients were treated for arterial hypertension, their high frequency of DKD (40.7%) suggests that blood pressure control was not always optimal. Nevertheless, intensive blood pressure control to < 120 mmHg systolic did not reduce progression of DR in the ACCORD Eye Study [8]. Furthermore, despite most of our patients being treated with statins, their blood lipid levels [low-density lipoprotein (LDL) cholesterol: 101 mg/dL; triglycerides: 155 mg/dL] were not within the range of secondary prevention. Finally, although the ACCORD Eye [8] and Fenofibrate Intervention and Event-Lowering in Diabetes (FIELD) Studies [9] both reported a benefit of fibrates in DR, this would require its co-prescription with statins that, in many cases, may not be safe.

Thus, the medical treatment of patients with DR despite good glucose control is evidently not simple. Our work thus far suggests there is important room for improvement in the prevention of DR, which correlated more closely with higher previous rather than current levels of HbA1c in our patients (Fig. 1). In line with the glucose memory concept, such an association with previous

glucose control has already been described in T1D [6], but not as yet, to our knowledge, in T2D. According to previous trials [3] and prospective studies [5], DR would probably have been less frequent if our patients had been better controlled over the previous 5 years as well as more closely followed [10]. However, there are striking disparities in the situations and treatments that can have an impact on diabetes complications, especially retinopathy [10].

Accordingly, regular follow-ups of patients with T2D are associated with a lower glycaemic burden and half as many retinopathies [11]. Nevertheless, in real-world clinical practice, patients are often treated with no awareness of their previous HbA1c levels, which may not even have been measured in all cases. However, our present study shows that SAF can provide information on glucose control during previous years in a simple and non-invasive manner. This can be expected because SAF relies on the fluorescent properties of accumulated AGEs in tissues, a long-term process. In fact, SAF proved to be related to HbA1c levels 10 years earlier in elderly participants from the general population in the Three-City (3C) Study cohort [12]. Other authors have correlated SAF with DR in T2D, but did not demonstrate such a relationship with earlier previous levels of HbA1c [13]. Also, in the longitudinal Zwolle Outpatient Diabetes Project Integrating Available Care (ZODIAC) cohort, SAF failed to predict DR [14], which was infrequent as those participants were young and had T2D of recent onset. Thus, further work is still necessary to better assess the relationship between SAF and DR.

Study limitations

Our present study has some limitations. As DR may have been diagnosed during the year prior to hospitalization, it is not possible to exclude the idea that some patients may have developed DR between the ophthalmological examination and later collection of current HbA1c values. In addition, as previous HbA1c values were higher than the current ones, some DR cases may have been due to early worsening despite better diabetes control, a notion that cannot be ruled out, given the lack of results for previous ophthalmological examinations. Finally, the use of fibrates was not registered in our present study patients as this treatment was, in fact, uncommon.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data (Table S1) associated with this article can be found, in the online version, at <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2020.03.005>.

References

- [1] Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–64. <http://dx.doi.org/10.2337/dc11-1909>.
- [2] Estacio RO, McFarling E, Biggstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998;31:947–53.
- [3] Zhang X, Zhao J, Zhao T, Liu H. Effects of intensive glycaemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine* 2015;49:78–89.
- [4] Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:412–8. <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-2641> [Review].
- [5] Brown JB, Pedula KL, Summers KH. Diabetic retinopathy. Contemporary prevalence in a well-controlled population. *Diabetes Care* 2003;26:2637–42.
- [6] Lind M, Oden A, Fahlen M, Eliasson B. The shape of the metabolic memory of HbA1c: re-analysing the DCCT with respect to time-dependent effects. *Diabetologia* 2010;53:1093–8.

- [7] Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, Links TP, Jagger JJ, Thorpe SR, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation end-product accumulation. *Diabetologia* 2004;47:1324–30.
- [8] The ACCORD Study group and ACCORD Eye Study group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2010;363:233–44.
- [9] Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:1687–97.
- [10] Tatulashvili S, Fagherazzi G, Dow C, Cohen R, Fosse S, Bihan H. Socioeconomic inequalities and type 2 diabetes complications: a systematic review. *Diabetes Metab* 2020;46:89–99. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2019.11.001> [pii: S1262-3636(19)30181-8].
- [11] Jiao F, Fung CS, Wan YF, McGhee SM, Wong CK, Dai D, et al. Effectiveness of the multidisciplinary Risk Assessment and Management Program for Patients with Diabetes Mellitus (RAMP-DM) for diabetic microvascular complications: a population-based cohort study. *Diabetes Metab* 2016;42:424–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.07.030> [Epub 2016 Aug 24].
- [12] Rajaobelina K, Cougnard-Gregoire A, Delcourt C, Gin H, Barberger-Gateau P, Rigalleau V. Autofluorescence of skin advanced glycation end-products: marker of metabolic memory in the elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:841–6.
- [13] Hirano T, Lesato Y, Toriyama Y, Imai A, Chiba D, Murata T. Correlation between diabetic retinopathy severity and elevated skin autofluorescence as a marker of advanced glycation end-products accumulation in type 2 diabetic patients. *J Diab Compl* 2014;28:729–34.
- [14] Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Graaff R, Groenier KH, Smit AJ, et al. Skin AF: a tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diabetes Care* 2008;31:517–21.

DISCUSSION

1. Principaux résultats

Nos 334 patients DT2 étaient en majorité des hommes (58,4%), de 63 ± 10 ans d'âge moyen avec une ancienneté du diabète de 13 ± 10 ans.

Leur diabète était bien équilibré avec une HbA1c à l'inclusion à $7,1 \pm 0,7\%$. Soixante-quatre pour cent d'entre eux présentaient une hypertension artérielle, et 59,3 % étaient traités par une statine.

Il s'agissait de diabètes compliqués: 40,7 % des patients présentaient une macroangiopathie (définie par un antécédent personnel d'infarctus du myocarde et/ou syndrome coronarien aigu, d'accident ischémique constitué, ou de revascularisation) et 43,7 % une néphropathie (définie par un débit de filtration glomérulaire $< 60\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ et/ou une excrétion urinaire d'albumine $> 30\text{mg}/24\text{h}$).

Quatre-vingt-quatre patients (soit 25,1%) présentaient une RD: 9,58 % de RD proliférantes, 15,58 % de RD non proliférantes, et 11,67 % de maculopathies diabétiques.

Les caractéristiques initiales des patients en fonction de la présence ou non de RD sont regroupées dans le tableau I.

Les patients atteints de RD se distinguaient par une plus longue durée d'évolution de leur diabète (18 ± 11 ans, contre 12 ± 9 ans chez ceux indemne de RD, $p < 0,001$), et davantage de néphropathies (67% contre 36% chez ceux indemne de RD, $p < 0,001$). Ces deux différences sont restées significatives après ajustement avec respectivement pour la durée du diabète un OR à 1,048 (intervalle de confiance (IC) 95%: 1,019 - 1,078) et pour la néphropathie un OR à 3,592 (IC 95 % 2,016 - 6,401).

La valeur d'HbA1c à l'inclusion ne différait pas entre les deux groupes: $7,1 \pm 0,5\%$ chez ceux atteint de RD et $7,0 \pm 0,7\%$ chez ceux indemnes, $p = 0,15$).

Caractéristiques	Rétinopathie diabétique	Pas de rétinopathie diabétique	p
N	84	250	
Age	65 ± 9	63 ± 10	0,13
Sexe (% hommes)	53.6	60	0,31
Durée du diabète (années)	18 ± 11	12 ± 9	<0,001
Trajectoire d'HbA1c en fonction du temps (%)			
HbA1c à T0	7.1 ± 0.5	7.0 ± 0.7	0,15
HbA1c -4mois	8.0 ± 1.7	8.2 ± 1.7	0,56
HbA1c -16mois	8.5 ± 0.7	8.2 ± 0.5	0,32
HbA1c -30mois	8.5 ± 1.9	7.9 ± 1.4	0,10
HbA1c la plus ancienne (-62mois)	9.3 ± 2.5	8.7 ± 2.4	0,19
IMC (kg/m²)	32.2 ± 6.1	32.2 ± 6.2	0,25
LDL-c (mg/dL)	101 ± 42	101 ± 42	0,93
TG (mg/dL)	142 (108-196)	142 (106-195)	0,79
HDL-c (mg/dL)	45 ± 14	44 ± 13	0,92
Statine (%)	66.7	56.8	0,07
Hypertension artérielle (%)	65.5	64.0	0,81
Néphropathie diabétique (%)	66.7	36.0	<0,001
Macroangiopathie (%)	46.4	38.0	0,22
Autofluorescence cutanée (UA)	2.95 ± 0.67	2.65 ± 0.05	<0,01

Tableau I: Caractéristiques initiales des patients en fonction de la présence ou non de rétinopathie diabétique

Un total de 605 valeurs d'HbA1c antérieures ont été répertoriées: N=225 à 4 ± 3 mois avant l'inclusion, N=152 à 16 ± 4 mois avant l'inclusion, N=93 à 30 ± 4 mois, et N=105 à 62 ± 26 mois.

Les valeurs d'HbA1c les plus anciennes étaient plus élevées chez les patients atteints de RD, mais cette différence modérée (0,5-0,6%) n'était pas significative (Figure III et tableau I)

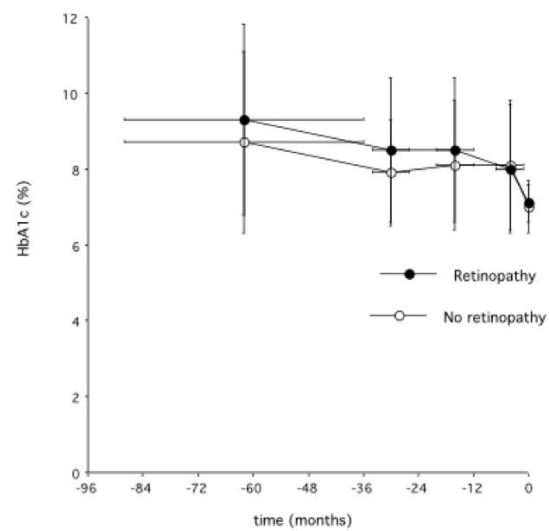


Figure III : Trajectoire des HbA1c antérieures en fonction de la présence ou non de rétinopathie diabétique

En analyse de régression logistique, seule la valeur la plus ancienne d'HbA1c était en lien avec la RD: $\text{Exp}(B)=1,027$ (1.005-1.050), $p = 0.037$.

Après ajustement, la relation entre la présence de RD et une HbA1c antérieure supérieure à la médiane était significative uniquement pour la valeur la plus ancienne d'HbA1c avec un OR à 6,75 (IC 95 % 1,90-23,90) $p = 0.003$ (Figure IV). On notera sur cette figure que la relation entre rétinopathie et HbA1c antérieurement élevée (supérieure à la médiane) est d'autant plus étroite que le déséquilibre glycémique antérieur est ancien, en accord avec le concept de « mémoire métabolique ».

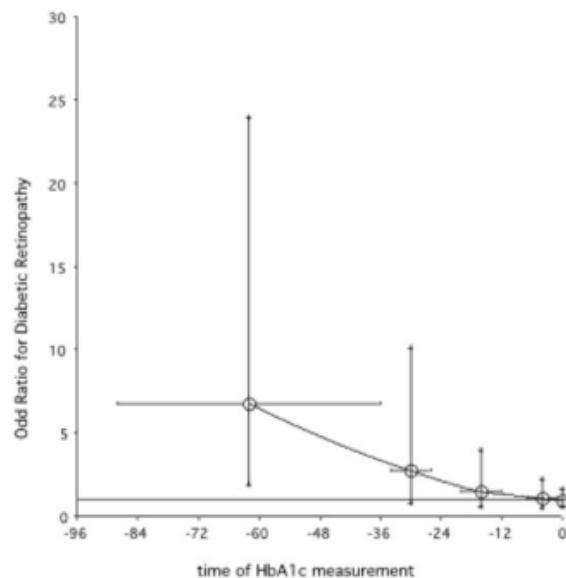


Figure IV : Relation entre rétinopathie diabétique et HbA1c supérieure à la médiane à chaque temps

En ce qui concerne la mesure d'AFC, cette dernière était statistiquement plus élevée chez les patients atteints de RD que chez ceux indemnes de RD: $2,95 \pm 0,67$ Unité Arbitraire (U.A) vs $2,65 \pm 0,65$ U.A ($p < 0,05$). Elle était corrélée à la valeur la plus ancienne d'HbA1c: $\beta = +0,24$ ($p < 0,01$)

2. Équilibre glycémique

Le contrôle glycémique constitue la pierre angulaire dans la prévention de la RD chez le DT2 (1), comme cela a été démontré dans de multiples essais contrôlés randomisés.

Un risque résiduel de RD persiste toutefois dans le groupe de patients traités intensivement. En accord avec les 24,9 % de RD rapportées dans notre étude, Brown et al. ont également retrouvé 22,7 % de RD chez 396 patients bien équilibrés avec une HbA1c moyenne de $7,8 \pm 1,2$ % après 9 ans de diabète (5). De plus, presque 20 % de ces RD progressaient encore après 5 ans de suivi, en dépit d'un contrôle glycémique optimal puisque l'HbA1c restait inférieure à 6,5 % (5).

Un objectif d'HbA1c plus strict a été ciblé dans l'essai Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD-Eye), permettant de réduire d'un tiers la progression de la RD en visant une HbA1c inférieure à 6 %. Cependant, là encore une rétinopathie survenait chez 7,3 % des participants ayant reçu un traitement intensif (24), soulignant les limites du contrôle glycémique strict. De plus, un objectif aussi ambitieux ne peut être proposé qu'à un nombre très restreint de patients DT2, et n'était pas envisageable chez nos patients qui présentaient déjà pour 40% d'entre eux une macroangiopathie. En effet, l'étude ACCORD « glycémique » a dû être arrêtée prématurément en raison d'une surmortalité globale dans le groupe traité intensivement, et l'analyse en sous-groupe suggère un bénéfice de cette stratégie intensive antihyperglycémiant unique pour les sujets sans antécédent cardiovasculaire bien équilibrés avec un taux d'HbA1c $\leq 8\%$ à l'inclusion (25). Chez nos patients bien contrôlés, la rétinopathie était associée aux HbA1c les plus anciennes, et à l'autofluorescence cutanée.

3. Co-facteurs de risque de RD

Le traitement intensif des facteurs de risque cardiovasculaire tels que l'hypertension artérielle et la dyslipidémie est également recommandé pour lutter contre la RD (1).

Concernant l'hypertension artérielle, elle n'était pas plus fréquente chez nos patients porteurs de RD. Mais la plupart de ces patients recevait un traitement anti-hypertenseur, probablement sous optimal au vu de leur néphropathie (40,7%). Toutefois, un contrôle intensif de la pression artérielle, visant une pression artérielle systolique en dessous de 120mmHg n'a pas montré d'effet sur la réduction de la progression de la RD dans l'étude ACCORD-Eye (24).

Concernant la dyslipidémie, les bilans lipidiques de nos patients porteurs de RD ne différaient pas de ceux des patients indemnes, au prix de traitements par statine un peu plus fréquents ($p=0,07$). La plupart de nos patients étaient sous statines, dont 29,6% d'entre eux en prévention secondaire, avec des taux sanguins de Low-Density-Lipoprotein cholesterol (LDLc) en deçà des objectifs, avec un LDL-c moyen à 101 mg/dL, et une triglycéridémie moyenne à 155 mg/dL.

Les essais ACCORD-Eye (24) et Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) (26) ont tous deux rapporté le bénéfice d'un traitement par fibrates sur la prévention de la RD, mais cela nécessiterait dans la plupart des cas une co-prescription fibrate-statine, et par conséquent un sur-risque iatrogène.

4. Prévention de la RD

Le traitement médical des patients atteints de RD est donc complexe.

Notre travail suggère une place à l'amélioration de la prévention de la RD.

L'appréciation du risque de développer une RD ne doit pas être portée uniquement sur l'équilibre glycémique récent, mais s'attacher au contraire à l'équilibre glycémique antérieur reflété par les valeurs les plus anciennes d'HbA1c (Figure III).

A notre connaissance, le concept de « mémoire glycémique » déjà décrit comme un puissant prédicteur du risque de RD à long terme dans le diabète de type 1 (6), n'avait pas encore été décrit chez le patient diabétique de type 2 bien équilibré.

Il convient également de lutter contre l'inertie thérapeutique, frein majeur à la prévention de la RD. L'inertie thérapeutique peut résulter de nombreux facteurs

liés aux patients, au système de santé dont les pratiques et adhérences aux recommandations diffèrent en fonction des pays (27) et aux professionnels de santé (27). En effet, il existe un retard dans l'intensification du traitement chez des patients DT2 ayant un contrôle glycémique sub-optimal et le restant pendant de nombreuses années (28), ce qui aboutit au développement de complications, et à la progression de leur RD (29).

On retrouve également une grande disparité dans l'accès aux soins pour des raisons essentiellement socio-économiques, retentissant sur les complications diabétiques, et en particulier sur le RD (30).

Comme évoqué dans les essais (3) et les études prospectives (5), la RD aurait probablement été moins fréquente si nos patients avaient été mieux contrôlés 5 ans auparavant, en passant par un meilleur suivi (30). En effet, un suivi régulier et adapté des patients permet d'améliorer à la fois l'équilibre glycémique et le pronostic oculaire, pouvant même aller jusqu'à diminuer la RD de moitié (31).

Il faut donc trouver des moyens objectifs pour juger du risque de développement une RD chez nos patients. Evaluer leur mémoire métabolique semble une solution intéressante et peu invasive.

5. Autofluorescence cutanée

Lorsque nous recevons un patient en consultation, nous n'avons pas toujours accès aux valeurs d'HbA1c antérieures et traitons nos patients sans connaître leur passé glycémique. Nous avons la possibilité d'interroger cette mémoire glycémique en mesurant l'AFC via l'AGE-Reader dans le service de diabétologie du CHU de Bordeaux.

Dans notre étude nous avons pu montrer que les valeurs d'AFC de nos patients étaient corrélées aux HbA1c antérieures ainsi qu'à la RD, fournissant ainsi de manière simple et non invasive des informations sur l'équilibre glycémique antérieur avec un recul de l'ordre de 5 ans.

Une étude portant sur une large cohorte de personnes âgées issue de la population générale (32) a montré que l'AFC pouvait être corrélée aux valeurs d'HbA1c jusqu'à 10 ans auparavant.

Chez le patient DT2, l'AFC a été démontrée comme étant corrélée à la sévérité de la RD chez le DT2. Cette corrélation reste significative même après ajustement sur l'âge, l'HbA1c, la durée d'évolution du diabète, l'hypertension artérielle, la créatininémie et la neuropathie. Ainsi, l'AFC semble avoir une meilleure valeur prédictive positive par rapport à l'HbA1c dans l'évaluation de la RD chez ces patients (33).

Son rôle prédictif dans la RD n'a pas pu être démontré dans l'étude longitudinale ZODIAC (21). Il s'agissait néanmoins d'une population majoritairement jeune (moyenne d'âge de 66 ans) chez qui le diabète venait d'être diagnostiqué (durée médiane d'évolution de 4 ans, interquartile : 1,5- 8,1). De plus grandes études prospectives portant sur de plus grandes cohortes avec un plus long suivi sont nécessaires (34).

6. Dépistage systématique et amélioration de la RD

Des progrès récents dans l'identification, l'évaluation et le traitement de la RD ont permis une diminution de son incidence dans les pays développés (35). Cette diminution est d'autant plus franche dans les pays où l'on pratique un programme national de dépistage. En effet, au cours des 40 dernières années, on observe dans ces pays une diminution de la progression vers la RD proliférante (36, 37), déclassant la RD comme principale cause de cécité chez les adultes en âge de travailler en Angleterre et au Pays de Galles (38).

7. Limites

Le schéma rétrospectif de notre étude constitue une des principales limites.

Le diagnostic de RD ayant pu être fait au cours de l'année précédant l'hospitalisation, nous ne pouvons exclure la possibilité que certains patients aient développé une RD entre l'examen ophtalmologique et la collecte ultérieure des valeurs d'HbA1c.

Les valeurs d'HbA1c antérieures sont plus élevées chez nos patients atteints de RD. Toutefois, nous n'avons pas pu recueillir les examens ophtalmologiques des années précédentes et n'avons donc pas pu étudier le rôle des variations brutales des glycémies dans la survenue de RD, bien que décrit dans la littérature (39). Une analyse des trajectoires d'HbA1c a pu mettre en évidence que l'équilibre glycémique suite à un déclin brutal de l'HbA1c, était associé à la présence de RD (40).

Certaines données manquantes sont à souligner. L'utilisation d'un traitement par fibrates, très rarement prescrit, n'a pas été collectée chez nos patients, alors que ce traitement a montré son efficacité dans la diminution de la progression de RD (41). La variabilité glycémique, ainsi que les différents traitements antidiabétiques n'ont également pas été collectés, ne permettant pas d'évaluer l'évolution de la RD en fonction du choix thérapeutique.

CONCLUSION

Notre étude retrouve 25,1% de RD chez des patients DT2 bien équilibrés, associée à la valeur la plus ancienne d'HbA1c et des valeurs d'AFC élevées.

Nous avons montré que chez ces patients, bien équilibrés sur le plan glycémique et pourtant atteint de RD, les facteurs de risques tels que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie, ainsi que la valeur d'HbA1c à l'inclusion n'expliquent pas la présence de RD, alors que la valeur la plus ancienne d'HbA1c est associée à cette RD.

Ces données soulignent chez ces patients le lien fort entre « mémoire glycémique » et RD, pouvant être évaluée de manière simple et non invasive par la mesure d'AFC.

Son accessibilité restreinte, réduite à certains centres, et le manque de puissance des études portant sur l'AFC nécessitent de poursuivre les recherches sur des essais de plus grande échelle, notamment pour évaluer sa valeur pronostique et ainsi pouvoir un jour généraliser son utilisation en pratique courante.

La lutte contre l'inertie thérapeutique, grâce à un meilleur dépistage et aux progrès récents dans l'identification, l'évaluation et le traitement de la RD, laisse espérer une prise en charge des patients plus précoce, une amélioration de leur mémoire glycémique, et ainsi une meilleure prise en charge de leur RD.

BIBLIOGRAPHIE

1. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, Lamoureux EL, Kowalski JW, Bek T, et al. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 1 mars 2012;35(3):556-64.
2. Estacio R, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers B, Johnson D, Schrier R. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *American Journal of Kidney Diseases*. juin 1998;31(6):947-53.
3. Zhang X, Zhao J, Zhao T, Liu H. Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine*. mai 2015;49(1):78-89.
4. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, Sobrin L, Sun JK, VanderBeek BL, et al. Diabetic Retinopathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Dia Care*. mars 2017;40(3):412-8.
5. Brown JB, Pedula KL, Summers KH. Diabetic Retinopathy: Contemporary prevalence in a well-controlled population. *Diabetes Care*. 1 sept 2003;26(9):2637-42.
6. Lind M, Odén A, Fahlén M, Eliasson B. The shape of the metabolic memory of HbA1c: re-analysing the DCCT with respect to time-dependent effects. *Diabetologia*. juin 2010;53(6):1093-8.
7. 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*. 9 oct 2008;359(15):1577-89.
8. Roussel R, Steg PG, Mohammedi K, Marre M, Potier L. Prevention of cardiovascular disease through reduction of glycaemic exposure in type 2

diabetes: A perspective on glucose-lowering interventions. *Diabetes Obes Metab.* févr 2018;20(2):238-44.

9. Larger E, Lemoine A-Y, Faucher P. Mémoire métabolique: Comment l'expliquer? Quelles sont les preuves? *Médecine des Maladies Métaboliques.* févr 2015;9(1):36-44.
10. Barrett EJ, Liu Z, Khamaisi M, King GL, Klein R, Klein BEK, et al. Diabetic Microvascular Disease: An Endocrine Society Scientific Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 1 déc 2017;102(12):4343-410.
11. Madsen-Bouterse SA, Mohammad G, Kanwar M, Kowluru RA. Role of Mitochondrial DNA Damage in the Development of Diabetic Retinopathy, and the Metabolic Memory Phenomenon Associated with Its Progression. *Antioxidants & Redox Signaling.* 15 sept 2010;13(6):797-805.
12. Peter Gaede , Henrik Lund-Andersen, Hans-Henrik Parving, Oluf Pedersen. Effect of a Multifactorial Intervention on Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Feb 7;358(6):580-91.
13. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* déc 2001;414(6865):813-20.
14. Semba RD, Nicklett EJ, Ferrucci L. Does Accumulation of Advanced Glycation End Products Contribute to the Aging Phenotype? *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences.* 1 sept 2010;65A(9):963-75.
15. Vistoli G, De Maddis D, Cipak A, Zarkovic N, Carini M, Aldini G. Advanced glycoxidation and lipoxidation end products (AGEs and ALEs): an overview of their mechanisms of formation. *Free Radical Research.* août 2013;47(sup1):3-27

16. Bierhaus A. AGEs and their interaction with AGE-receptors in vascular disease and diabetes mellitus. I. The AGE concept. *Cardiovascular Research*. mars 1998;37(3):586-600.
17. Meerwaldt R, Graaff R, Oomen PHN, Links TP, Jager JJ, Alderson NL, et al. Simple non-invasive assessment of advanced glycation endproduct accumulation. *Diabetologia*. juill 2004;47(7):1324-30.
18. Verzijl N, DeGroot J, Thorpe SR, Bank RA, Shaw JN, Lyons TJ, et al. Effect of Collagen Turnover on the Accumulation of Advanced Glycation End Products. *J Biol Chem*. 15 déc 2000;275(50):39027-31.
19. Lutgers HL, Graaff R, Links TP, Ubink-Veltmaat LJ, Bilo HJ, Gans RO, et al. Skin Autofluorescence as a Noninvasive Marker of Vascular Damage in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 déc 2006;29(12):2654-9.
20. Meerwaldt R, Lutgers HL, Links TP, Graaff R, Baynes JW, Gans ROB, et al. Skin Autofluorescence Is a Strong Predictor of Cardiac Mortality in Diabetes. *Diabetes Care*. 1 janv 2007;30(1):107-12.
21. Gerrits EG, Lutgers HL, Kleefstra N, Graaff R, Groenier KH, Smit AJ, et al. Skin Autofluorescence: A tool to identify type 2 diabetic patients at risk for developing microvascular complications. *Diabetes Care*. 1 mars 2008;31(3):517-21.
22. Tanaka K, Tani Y, Asai J, Nemoto F, Kusano Y, Suzuki H, et al. Skin autofluorescence is associated with severity of vascular complications in Japanese patients with Type 2 diabetes: Skin advanced glycation end products and diabetic vascular complications. *Diabetic Medicine*. avr 2012;29(4):492-500.

23. Noordzij MJ, Mulder DJ, Oomen PHN, Brouwer T, Jager J, Castro Cabezas M, et al. Skin autofluorescence and risk of micro- and macrovascular complications in patients with Type 2 diabetes mellitus-a multi-centre study: Skin autofluorescence and risk of micro- and macrovascular complications. *Diabetic Medicine*. déc 2012;29(12):1556-61.
24. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of Medical Therapies on Retinopathy Progression in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 15 juill 2010;363(3):233-44.
25. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Hertzel C Gerstein, Michael E Miller, Robert P Byington, David C Goff Jr, J Thomas Bigger, John B Buse, William C Cushman, Saul Genuth, Faramarz Ismail-Beigi, Richard H Grimm Jr, Jeffrey L Probstfield, Denise G Simons-Morton, William T Friedewald. *N Engl J Med*. 2008 Jun 12;358(24):2545-59.
26. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, O'Day J, Davis TM, Moffitt MS, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 1687-97.
27. Stone MA, Charpentier G, Doggen K, Kuss O, Lindblad U, Kellner C, et al. Quality of Care of People With Type 2 Diabetes in Eight European Countries: Findings from the Guideline Adherence to Enhance Care (GUIDANCE) study. *Dia Care*. sept 2013;36(9):2628-38.
28. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical Inertia in People With Type 2 Diabetes: A retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 1 nov 2013;36(11):3411-7.

29. Osataphan S, Chalermchai T, Ngaosuwan K. Clinical inertia causing new or progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *J Diabetes*. mars 2017;9(3):267-74.
30. Tatulashvili S, Fagherazzi G, Dow C, Cohen R, Fosse S, Bihan H. Socioeconomic inequalities and type 2 diabetes complications: A systematic review. *Diabetes & Metabolism*. avr 2020;46(2):89-99.
31. Jiao F, Fung CS, Wan YF, McGhee SM, Wong CK, Dai D, et al. Effectiveness of the multidisciplinary Risk Assessment and Management Program for Patients with Diabetes Mellitus (RAMP-DM) for diabetic microvascular complications: A population-based cohort study. *Diabetes Metab* 2016; 42: 424-32. doi: 10.1016/j.diabet.2016.07.030. Epub 2016 Aug 24.
32. Rajaobelina K, Cougnard-Gregoire A, Delcourt C, Gin H, Barberger-Gateau P, Rigalleau V. Autofluorescence of Skin Advanced Glycation End Products: Marker of Metabolic Memory in Elderly Population. *The Journals of Gerontology: Series A*. juill 2015;70(7):841-6.
33. Hirano T, Iesato Y, Toriyama Y, Imai A, Chiba D, Murata T. Correlation between diabetic retinopathy severity and elevated skin autofluorescence as a marker of advanced glycation end-product accumulation in type 2 diabetic patients. *Journal of Diabetes and its Complications*. sept 2014;28(5):729-34.
34. Scholtens S, Smidt N, Swertz MA, Bakker SJ, Dotinga A, Vonk JM, et al. Cohort Profile: LifeLines, a three-generation cohort study and biobank. *Int J Epidemiol*. août 2015;44(4):1172-80.
35. Jampol LM, Glassman AR, Sun J. Evaluation and Care of Patients with Diabetic Retinopathy. Ingelfinger JR, éditeur. *N Engl J Med*. 23 avr 2020;382(17):1629-37.

36. Wong TY, Mwamburi M, Klein R, Larsen M, Flynn H, Hernandez-Medina M, et al. Rates of Progression in Diabetic Retinopathy During Different Time Periods: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 1 déc 2009;32(12):2307-13.
37. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, Lee R, Wang YX, Tan G, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. févr 2019;7(2):140-9.
38. Liew G, Michaelides M, Bunce C. A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. *BMJ Open*. févr 2014;4(2):e004015.
39. Feldman-Billard S, Larger É, Massin P. Early worsening of diabetic retinopathy after rapid improvement of blood glucose control in patients with diabetes. *Diabetes & Metabolism*. févr 2018;44(1):4-14.
40. Larroumet A, Rigo M, Lecocq M, Delyfer M-N, Korobelnik J-F, Monlun M, et al. Previous dramatic reduction of HbA1c and retinopathy in Type 2 Diabetes. *Journal of Diabetes and its Complications*. juill 2020;34(7):107604.
41. Kang EY-C, Chen T-H, Garg SJ, Sun C-C, Kang J-H, Wu W-C, et al. Association of Statin Therapy With Prevention of Vision-Threatening Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 1 avr 2019;137(4):363.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.”