

Prévalence et nature de la glycosurie dans une cohorte Lausannoise

Etudiante

Géraldine Stieger

Tuteur

Dr Olivier Boulat

Laboratoire de chimie clinique

DPML, CHUV

Expert

Dr Pedro Manuel Marquès Vidal

Institut de médecine sociale et préventive

DUMSC, CHUV

Abstract

Avant-propos :

La glycosurie est la présence de glucose dans les urines. Elle est due principalement à une augmentation du glucose dans le sang lors de diabète sucré. L'augmentation de l'excrétion du glucose peut également être observée lors d'atteinte tubulaire rénale, qu'elle soit héréditaire ou secondaire à une atteinte des fonctions tubulaires.

Objectifs :

Etude de la prévalence et de la nature de la glycosurie dans une sous population de CoLaus (cohorte lausannoise).

Etablissement de valeurs de références de la glycosurie, à partir des données d'une population de référence (absence de diabète, de maladie rénale et d'infection urinaire).

Méthodes :

Analyse de la glycosurie selon deux méthodes analytiques, l'une semi-quantitative (bandelette urinaire) et l'autre quantitative (hémokinase) dans une sous population (N= 2785) de CoLaus (étude transversale portant sur un échantillon randomisé de 6182 volontaires d'origine caucasienne, issus de la population Lausannoise et âgés de 35-75 ans). Approche statistique à l'aide de SPSS.

Résultats :

La population étudiée (N=2785) est une sous population représentative de la population CoLaus (N=6182).

La prévalence des diabétiques dans la population étudiée est de 5.5%. 28/ 2785 sujets (1%) ont une glycosurie positive à la bandelette urinaire. Environ 70% des résultats de glucose positifs à la bandelette urinaire sont la conséquence d'un diabète. Dans la population étudiée, le percentile 5 de glycosurie quantitative est inférieur à 0.1 mmol/l et le percentile 95 est de 0.7 mmol/l. Dans la population de référence (N=1183), le percentile 5 est inférieur à 0.1 mmol/l et le percentile 95 est de 0.6 mmol/l. Concernant la glycosurie rapportée à la créatinine urinaire, le percentile 5 est de 0.01 mol/mol et le percentile 95 de 0.04 mol/mol. 2/1183 sujets (0.16%) de la population de référence ont une glycosurie au delà de 5.5 mmol/l à la bandelette urinaire.

Conclusions :

Les sujets avec glucose urinaire en l'absence d'hyperglycémie sont des candidats à une mutation d'un transporteur rénal. Il serait donc intéressant de faire les génotypes chez ces sujets.

Mots clés : glycosurie, CoLaus, diabète.

Table des matières

INTRODUCTION	1
AVANT-PROPOS	1
OBJECTIFS	1
LES CAUSES DE GLYCOSURIE	1
PHYSIOPATHOLOGIE DE LA GLYCOSURIE	1
METHODES	3
POPULATION CO LAUS	3
COHORTE ETUDIEE	3
POPULATION DE REFERENCE	3
METHODES ANALYTIQUES DU GLUCOSE	3
OUTILS STATISTIQUES	4
RESULTATS :	5
COHORTE ETUDIEE	5
<i>Description de la population.....</i>	<i>5</i>
<i>Méthodes d'analyse du glucose</i>	<i>6</i>
<i>Prévalence et nature de la glycosurie dans la population étudiée</i>	<i>6</i>
<i>Description de la population diabétique.....</i>	<i>7</i>
POPULATION DE REFERENCE	9
<i>Description de la population de référence.....</i>	<i>9</i>
<i>Prévalence et nature de la glycosurie dans la population de référence.....</i>	<i>9</i>
<i>Dispersion du glucose urinaire en fonction de la glycémie.....</i>	<i>10</i>
DISCUSSION	12
METHODES ANALYTIQUES.....	12
COHORTE ETUDIEE	12
POPULATION DE REFERENCE	12
CONCLUSION	13
REMERCIEMENTS	14
REFERENCES.....	14
ANNEXES	15
ANNEXE 1 : LES CAUSES DE GLYCOSURIE	15
<i>Glycosurie à glycémie élevée.....</i>	<i>15</i>
<i>Glycosurie à glycémie normale ou glycosurie rénale.....</i>	<i>15</i>
ANNEXE 2 : RESULTATS DES PARAMETRES DE LA BANDELETTE URINAIRE.....	17

Introduction

Avant-propos

La glycosurie est la présence de glucose dans les urines. Elle est généralement non mesurable, car la quasi totalité du glucose filtré est réabsorbée par le tubule lorsque le seuil de réabsorption maximal n'est pas dépassé. Elle est due principalement à une augmentation du glucose dans le sang (hyperglycémie) lors du diabète. L'augmentation de l'excrétion urinaire du glucose peut être aussi observée lors d'atteinte tubulaire, qu'elle soit héréditaire (glycosurie familiale) ou secondaire à une atteinte des fonctions tubulaires (syndrome de Fanconi, cystinose, galactosémie, glycoséose, atteinte toxique et autres).

La femme enceinte a une tolérance diminuée au glucose et peut présenter une excrétion augmentée, de glucose [1].

Objectifs

- Etude de la prévalence et de la nature de la glycosurie dans une sous population de CoLaus (cohorte lausannoise).
- Etablissement de valeurs de références de la glycosurie, à partir des données d'une population de référence (absence de diabète, de maladie rénale et d'infection urinaire).

Les causes de glycosurie

Causes de glycosurie¹ :		
Glycosurie à glycémie élevée	<ul style="list-style-type: none">• Diabète de type 1• Diabète de type 2• Diabète gestationnel	<ul style="list-style-type: none">• Autres: thyrotoxicose, acromégalie, syndrome de cushing, dumping syndrome post opératoire, hyperalimentation, infarctus du myocarde ou infections
Glycosurie à glycémie normale	<ul style="list-style-type: none">• Syndrome de Fanconi• Glycosurie rénale familiale	<ul style="list-style-type: none">• Femmes enceintes• Médicaments (salicylate, vitamine C, méthyl dopa, lévodopa)

Physiopathologie de la glycosurie

Le rein joue un rôle central dans l'homéostasie du glucose, non seulement par sa capacité à former du glucose par la gluconéogenèse, mais aussi, par sa capacité d'éliminer du glucose dans les urines en cas d'hyperglycémie.

La glycémie normale est de 1g/l (ce qui correspond à 5.5 mmol/l). Tout le glucose filtré est réabsorbé d'où le fait que le glucose urinaire est négatif. Lorsque la glycémie dépasse 1.8 g/l (10 mmol/l) la glycosurie apparaît [2].

La réabsorption se fait au niveau des cellules tubulaires du tube contourné proximal par un système de transporteurs (Figure 1) : 90% du glucose est réabsorbé dans les cellules tubulaires

¹ Définition des différentes causes en annexe.

par les transporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT2) et 10% par les transporteurs sodium-glucose de type 1 (SGLT1). Les transporteurs SGLT1 sont abondamment exprimés dans les entérocytes de l'intestin grêle. A la membrane basolatérale, on trouve une famille différente de transporteurs, GLUT 2 (Glucose Transporteur 2), qui transfère le glucose intracellulaire dans l'interstice.

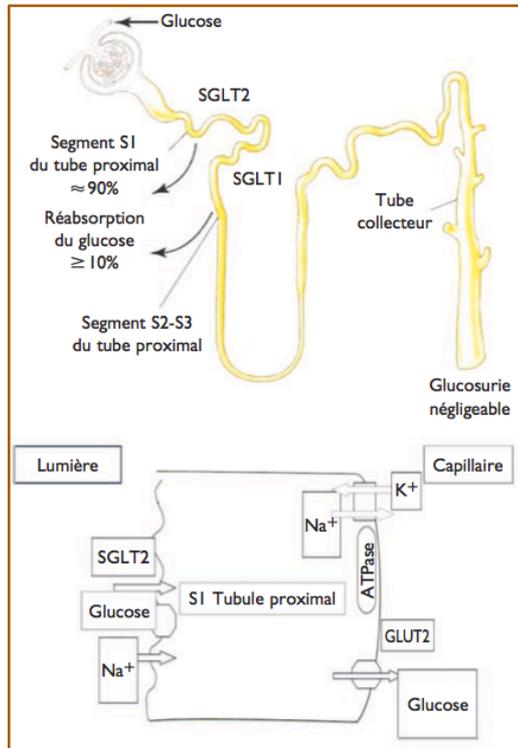


Figure 1 : Illustration du système transport du glucose dans le néphron. Tiré de : A. J. Scheen et al. *Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. Revue Médicale Suisse Aout 2011 ; 7: 1621-9.*

Les individus présentant une glycosurie en l'absence d'une hyperglycémie ont une glycosurie rénale (les différentes causes de glycosurie rénale sont décrites en annexe). La glycosurie rénale familiale (FRG) est caractérisée par la mutation de SLC5A2, un gène codant pour SGLT2. Cette maladie a une prévalence de 0.29%. [3], [4], [5].

Chez les patients diabétiques (type 1 ou type 2), l'hyperglycémie entraîne une augmentation de la charge filtrée, ce qui accroît la quantité réabsorbée. Tant que le Tm (capacité de transport maximal du glucose) n'est pas dépassé, il n'y a pas de glycosurie. Chez les patients diabétiques le Tm est augmenté par rapport aux sujets non diabétiques, cette anomalie limite la glycosurie et empêche donc de réduire l'hyperglycémie [2]. Ces particularités ouvrent la voie au développement d'inhibiteurs des cotransporteurs SGLT.

Plusieurs études se sont préoccupées du développement de molécules inhibitrices sélectives des transporteurs SGLT2 et actuellement plusieurs inhibiteurs sont en phase finale de développement (dapagliflozine, canagliflozine...). Ceci ouvre une nouvelle perspective de traitement antidiabétique [6].

Méthodes

Population CoLaus

L'étude CoLaus (Cohorte Lausannoise) [7,8] est une étude transversale visant à évaluer la prévalence et déchiffrer les déterminants moléculaires et les facteurs de risques cardiovasculaires dans la population caucasienne de Lausanne. L'échantillon contient 6188 volontaires, âgés de 35 à 75 ans, qui sont phénotypés sujets caucasiens. Le recrutement a débuté en Juin 2003 et s'est terminé en mai 2006.

Cohorte étudiée

La cohorte étudiée (N=2785) par notre travail est une sous population de CoLaus. Elle comprend 2785 participants (volontaires chez qui un échantillon d'urine a été récolté). Les prélèvements sanguins ont été effectués le matin à jeun. Les analyses de chimie clinique ont été effectuées au laboratoire de chimie clinique (LCC) du CHUV (Centre Hospitalier Universitaire Vaudois) sur des échantillons de sang frais. Un spot urinaire a été collecté de façon concomitante à la prise de sang. La tension artérielle a été mesurée trois fois au bras gauche après 10 minutes de repos selon recommandations [8]. La dyslipidémie est définie par : HDL cholestérol bas : < 1 mmol/L ou triglycérides haut : ≥ 2.6 mmol/L ou LDL cholestérol haut : ≥ 4.1 mmol/L ou ≥ 2.6 mmol/L en présence d'une anamnèse personnelle d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de maladie des artères coronaires ou de diabète. Le diabète est définie par: glycémie à jeun de ≥ 7 mmol/l et/ou la présence d'un traitement antidiabétique (insuline ou médicaments oraux).

Population de référence

La population de référence (N=1183) est issue de la cohorte étudiée. Elle est caractérisée par:

- L'absence de diabète (glycémie à jeun de ≤ 7.0 mmol/l et l'absence d'un traitement médicamenteux antidiabétique (insuline ou médicaments oraux).
- Des érythrocytes urinaires $\leq 26 * 10^6/l$
- Des leucocytes urinaires $\leq 15 * 10^6/l$
- Des protéines urinaires ≤ 0.3 g/l
- Des nitrites urinaires négatifs
- Un débit de filtration glomérulaire estimé (eGFR) > 60 ml/min (La eGFR est calculée selon la formule MDRD²: $GFR=175 \times ([CRT]/88.4)^{-1.154} \times \text{âge}^{-0.203} \times 0.742$ (si femme)).

Méthodes analytiques du glucose

Mesure quantitative du glucose sanguin et urinaire: [9] méthode utilisant l'héxokinase sur un automate de chimie clinique MODULAR[®] (ROCHE). Les valeurs sont exprimées en mmol/l.

² MDRD = Modification of the Diet in Renal Disease, est une formule d'estimation du débit de filtration glomérulaire (GFR).

Analyses d'urine semi-quantitatives: bandelette urinaire CLINITEK ATLAS[®] (BAYER) analysant les paramètres urinaires suivants : Ph, densité, protéines, glucose, corps cétoniques, bilirubine, urobilinogène, sang, nitrite, leucocytes, aspect, couleur.

Les valeurs de glucose sont exprimées en mmol/l.

Le rendu du résultat se fait selon 5 classes: négatif ; 5.5 mmol/l ; 14 mmol/l ; 28 mmol/l; ≥ 55 mmol/l.

Créatinine : méthode Jaffé cinétique sur un automate de chimie clinique MODULAR[®] (ROCHE). Les valeurs sont exprimées en $\mu\text{mol/l}$.

Outils statistiques

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS inc (*Statistical Package for the Social Sciences Incorporation*). Les données biochimiques ont été exprimées sous forme de percentiles en raison de la distribution non gaussienne des données. Les comparaisons ont été réalisées par le test U de Mann-Whitney à échantillons associés. La limite de signification statistique est mise à $P < 0.05$.

Résultats :

Cohorte étudiée

Description de la population

Les caractéristiques cliniques de la population sont décrits dans le tableau 1 et les données biochimiques pertinentes pour notre étude dans le tableau 2.

La population contient 2785 sujets âgés de 35-75 ans. L'obésité, l'hypertension artérielle, la dyslipidémie et le diabète sont présents chez respectivement 15%, 34.7%, 18% et 5.5% des sujets et leur prévalence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes.

La glycémie et la créatinine plasmatique et urinaire sont significativement plus élevées chez les hommes que chez les femmes.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des participants, par genre, selon les critères de CoLaus [8].

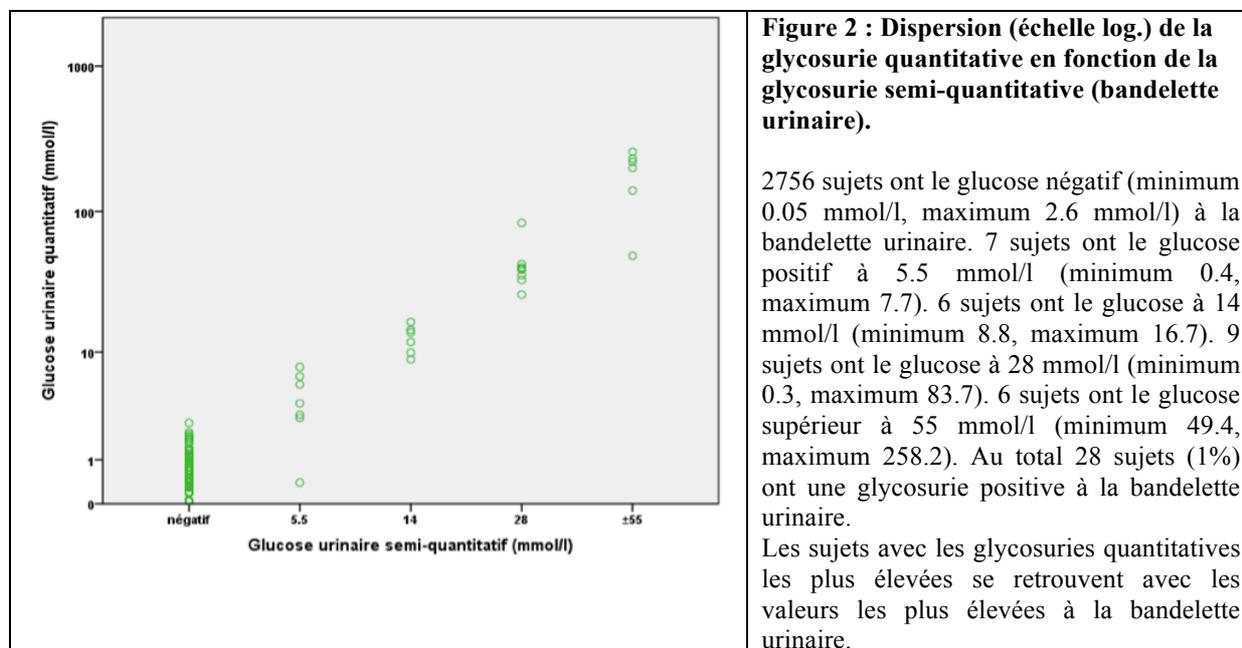
	Tous	Femmes	Hommes	p values ⁹
Nombre de sujets	2785 (100%)	1453 (52.2%)	1332 (47.8%)	ns
<u>Groupes d'âge:</u>				
35-44 ans	852 (30.6%)	441 (30.4%)	411 (30.9%)	
45-54 ans	845 (30.3%)	423 (29.1%)	422 (31.7%)	
55-64 ans	773 (27.8%)	416 (28.6%)	357 (26.8%)	
65-75 ans	315 (11.3%)	173 (11.9%)	142 (10.7%)	
<u>Catégories d'indice de masse corporelle:</u>				
Normal (≤ 25 kg/m ²)	1366 (49%)	863 (59.4%)	503 (37.8%)	<0.001
Surpoids (25-30 kg/m ²)	1002 (36%)	389 (26.8%)	613 (46%)	<0.001
Obésité (≥ 30 kg/m ²)	417 (15%)	201 (13.8%)	216 (16.2%)	<0.001
<u>Hypertension artérielle:</u>				
$\geq 140/90$ mmHg ou médicaments antiHTA	967 (34.7%)	400 (27.5%)	567 (42.6%)	<0.001
<u>Dyslipidémie:</u>				
	353 (12.7%)	113 (7.8%)	240 (18%)	<0.001
<u>Diabète:</u>				
	153 (5.5%)	38 (2.6%)	115 (8.6%)	<0.001

Tableau 2 : Caractéristiques biochimiques des participants.

	Tous P50 (P5 ; P95)	Femmes P50 (P5 ; P95)	Hommes P50 (P5 ; P95)	p values
Glucose plasmatique (mmol/l)	5.3 (4.6 ; 6.8)	5.2 (4.5 ; 6.3)	5.5 (4.8 ; 7.4)	<0.001
Créatinine (μ mol/l)	80.0 (60.0 ; 107.0)	73 (57 ; 91)	88 (71.7 ; 113)	<0.001
Créatinine urinaire (μ mol/l)	12737.0 (3900.0 ; 25973.0)	10859 (3187 ; 22707)	14398 (6071 ; 27058)	<0.001

Méthodes d'analyse du glucose

Les résultats des comparaisons de méthodes de mesure de glycosurie sont présentés dans la figure 2.



Prévalence et nature de la glycosurie dans la population étudiée

Les prévalences de la glycosurie semi-quantitative et quantitative sont décrites dans le tableau 3 et 4. Le glucose semi-quantitatif ou bandelette urinaire (*tableau 3*) est positif chez 28 sujets (1%), 0.3% des femmes et 1.8% des hommes.

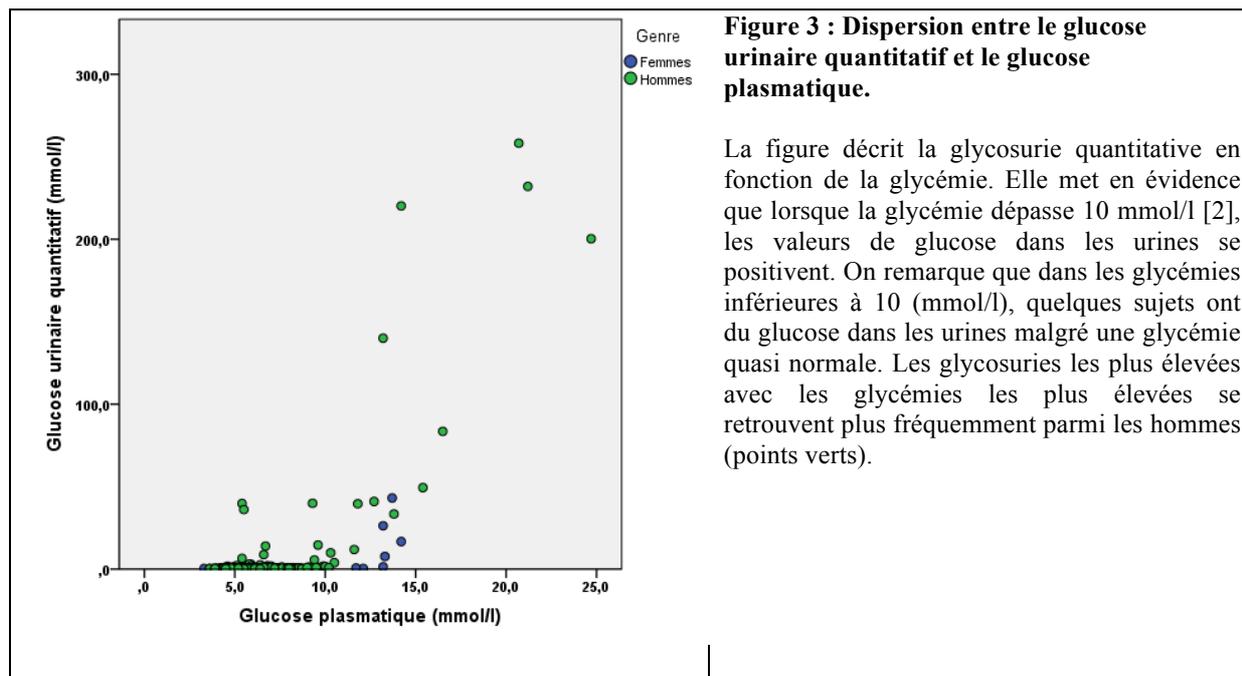
Concernant la glycosurie quantitative, la médiane est significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Le glucose urinaire rapporté à la créatinine urinaire a des percentiles équivalents à 0 mmol/mol.

Tableau 3 : Répartition de la glycosurie semi-quantitative par genre.

	Tous	Femmes	Hommes
Glucose (mmol/l)			
négatif	2757 (99%)	1448 (99.7%)	1309 (98.2%)
5.5	7 (0.3%)	2 (0.1%)	5 (0.4%)
14	6 (0.2%)	1 (0.1%)	5 (0.4%)
28	9 (0.3%)	2 (0.1%)	7 (0.5%)
≥55	6 (0.2%)	0 (0%)	6 (0.5%)

Tableau 4 : Percentiles par genre de la glycosurie quantitative.

	Tous P50 (P5 ; P95)	Femmes P50 (P5 ; P95)	Hommes P50 (P5 ; P95)	p values
Glucose urinaire quantitatif (mmol/l)	0.3 (<0.1 ; 0.7)	0.3 (<0.1 ; 0.7)	0.3 (<0.1 ; 0.8)	<0.001



Description de la population diabétique

Les données de la population diabétique sont décrites dans le tableau 5, 6 et 7. La population est composée de 153 (5.5%) sujets diabétiques³, il y a significativement plus de diabétiques parmi les hommes (115 versus 38 parmi les femmes). Les médianes de glycémie, glycosurie quantitative (*figure 2*) et créatinémie sont significativement plus élevées chez les diabétiques. 13.1% des sujets diabétiques (13.2% des femmes et 13.8% des hommes) ont une glycosurie positive (≥ 5.5 mmol/l) à la bandelette versus 0.3% des sujets non diabétiques.

Tableau 5 : Prévalence des diabétiques par genre.

	Tous	Femmes	Hommes	p values
Diabétiques:	153 (5.5%)	38 (2.6%)	115 (8.6%)	<0.001

Tableau 6 : Caractéristiques biochimiques des diabétiques versus des non diabétiques.

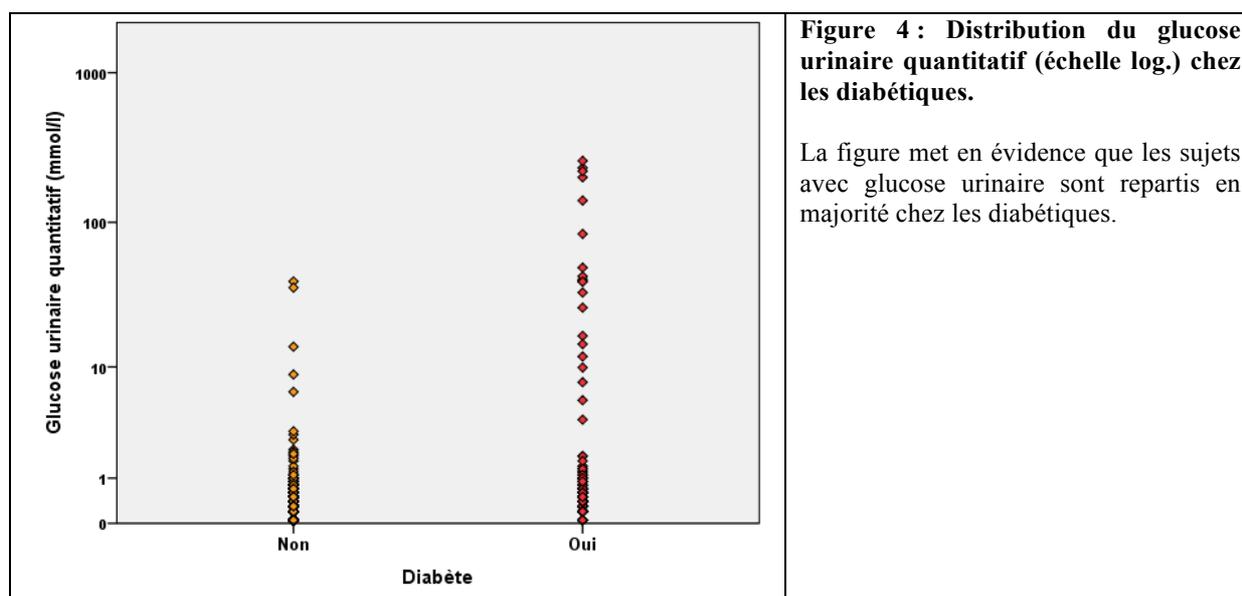
	Non diabétiques P50 (P5 ; P95)	Diabétiques P50 (P5 ; P95)	p values
Glycémie (mmol/l)	5.3 (4.6 ; 6.3)	7.5 (5.6 ; 13.8)	<0.001
Glucose urinaire quantitatif (mmol/l)	0.3 (<0.1 ; 0.6)	0.5 (<0.1 ; 43.1)	<0.001
Créatinine (mmol/l)	79.0 (60.0 ; 106.7)	86.0 (61.0 ; 108.0)	<0.001

³ Diabète : glycémie à jeun de ≥ 7 mmol/l et/ou la présence d'un traitement antidiabétique (insuline ou médicaments oraux).

Tableau 7 : Distribution de la glycosurie semi-quantitative chez les diabétiques

Glycosurie semi-quantitative (mmol/l)	Sujets diabétiques	Femmes diabétiques	Hommes diabétiques
négative	133 (86.9%)	33 (86.8%)	99 (86.1%)
5.5	3 (2.0%)	4 (10.5%)	2 (1.7%)
14	4 (2.6%)	0 (0%)	3 (2.6%)
28	7 (4.6%)	0 (0%)	5 (4.3%)
≥55	6 (3.9%)	1 (2.6%)	6 (5.2%)

La répartition du glucose urinaire quantitatif chez les diabétiques versus les non diabétiques est présentée dans la figure 4.



Population de référence

Description de la population de référence

Les données relatives à la population de référence sont décrites dans le tableau 8 et 9. La population contient 1183 sujets âgés de 35-75 ans.

L'obésité, l'hypertension artérielle et la dyslipidémie sont présentes dans respectivement 11.5%, 33.5% et 12.2% des sujets et leur prévalence est plus élevée chez les hommes que chez les femmes. Les médianes de glycémie, de créatinine plasmatique et urinaire sont significativement plus élevées chez les hommes que chez les femmes.

Tableau 8 : Population de référence : Caractéristiques cliniques des participants par genre.

	Tous	Femmes	Hommes	p values
Nombre de sujets	1183 (100%)	333 (28.2%)	850 (71.8%)	<0.001
<u>Groupe d'âge:</u>				
35-44	393 (33.2%)	98 (29.4%)	295 (34.7%)	
45-54	392 (33.1%)	89 (26.7%)	303 (35.6%)	
55-64	292 (24.7%)	104 (31.2%)	188 (22.1%)	
65-75	106 (9%)	42 (12.6%)	64 (7.5%)	
<u>Catégories d'indice de masse corporelle:</u>				
Normal (≤ 25 kg/m ²)	587 (49.6%)	222 (66.7%)	365 (42.9%)	<0.001
Surpoids (25-30 kg/m ²)	460 (38.9%)	79 (23.7%)	381 (44.8%)	<0.001
Obésité (≥ 30 kg/m ²)	136 (11.5%)	32 (9.6%)	104 (12.2%)	<0.001
<u>Hypertension artérielle:</u>				
≥ 140 mmHg / ≥ 80 mmHg	396 (33.5%)	75 (22.5%)	321 (37.8%)	<0.001
<u>Dyslipidémie:</u>				
	144 (12.2%)	17 (5.1%)	127 (14.9%)	<0.001

Tableau 9 : Population de référence : Caractéristiques biochimiques des participants.

	Tous P50 (P5 ; P95)	Femmes P50 (P5 ; P95)	Hommes P50 (P5 ; P95)	p values
Glucose plasmatique (mmol/l)	5.4 (4.6 ; 6.3)	5.1 (4.5 ; 5.9)	5.5 (4.8 ; 6.4)	<0.001
Créatinine (μ mol/l)	83.0 (62.9 ; 104.0)	72.0 (57.0 ; 84.0)	88.0 (71.5 ; 106.0)	<0.001
Créatinine urinaire (μ mol/l)	12707.0 (3754.0 ; 25324.0)	9522.0 (2678.8 ; 20428.4)	13976.0 (5907.7 ; 26573.5)	<0.001
eGFR (taux de filtration glomérulaire, MDRD)	78.6 (62.3 ; 101.6)	74.0 (61.0 ; 97.4)	80.0 (63.85 ; 103.0)	<0.001

Prévalence et nature de la glycosurie dans la population de référence

Les prévalences de glycosurie semi-quantitative et quantitative sont décrites dans le tableau 10 et 11. La glycosurie semi-quantitative ou bandelette urinaire est positive (≥ 5.5 mmol/l) chez 3 sujets (0.3%) qui sont des hommes.

Concernant la glycosurie quantitative, la médiane est significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (0.3 mmol/l versus 0.2 mmol/l).

Tableau 10 : Population de référence : Répartition de la glycosurie semi-quantitative par genre.

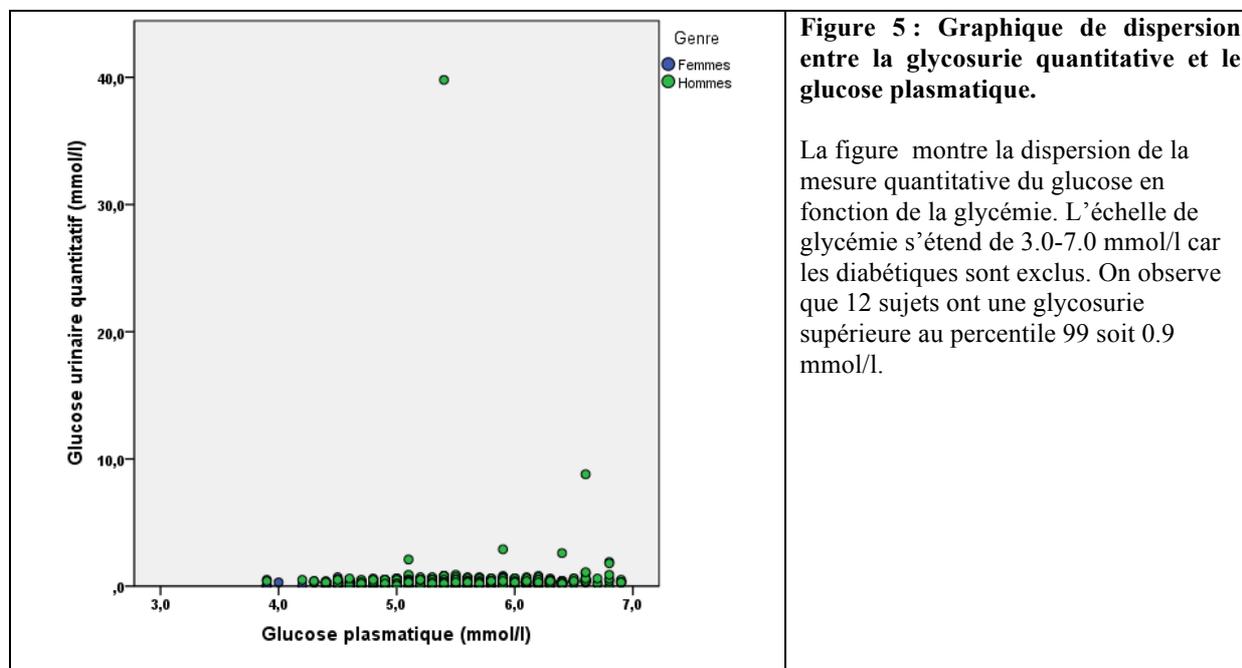
	Tous	Femmes	Hommes	p values
n	1180 (99.7%)	333 (100%)	847 (99.6%)	
Glucose (mmol/l)				
5.5	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)	
14	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)	
28	1 (0.1%)	0 (0%)	1 (0.1%)	
≥55	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	

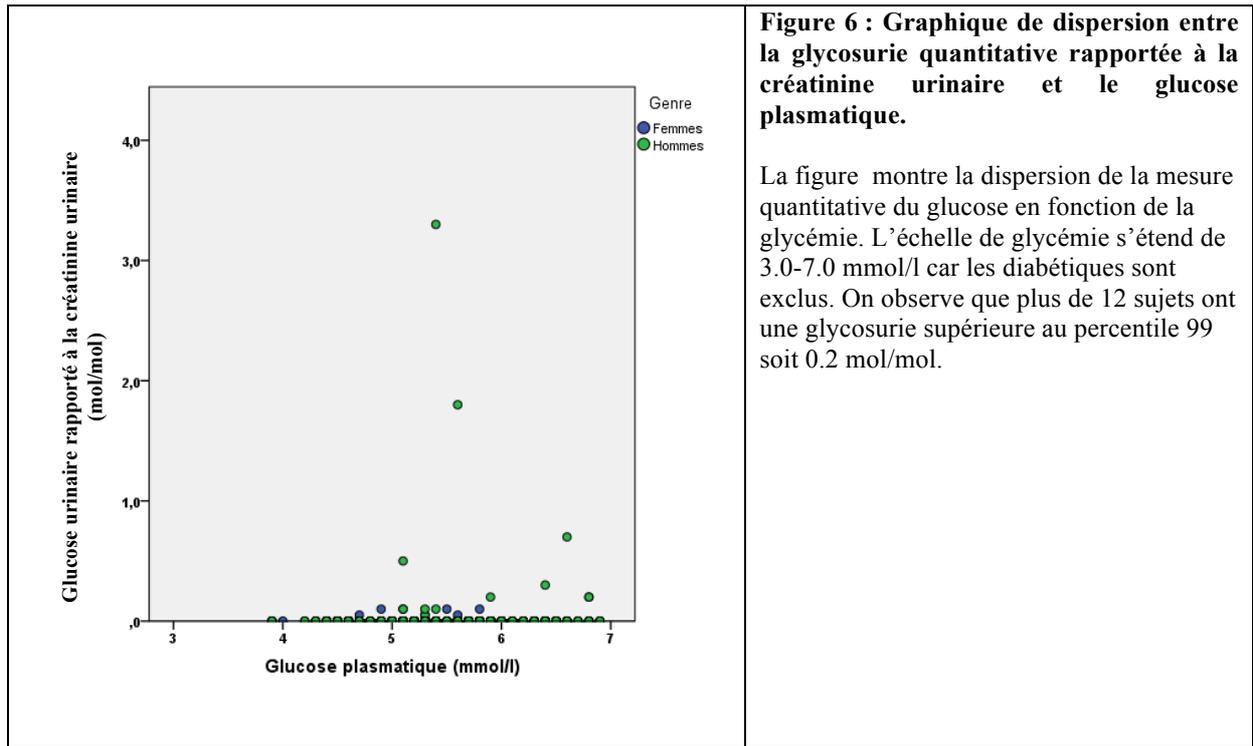
Tableau 11 : Population de référence : Percentiles par genre de la glycosurie quantitative.

	Tous P50 (P5 ; P95)	Femmes P50 (P5 ; P95)	Hommes P50 (P5 ; P95)	p values
Glucose urinaire quantitatif (mmol/l)	0.3 (<0.1 ; 0.6)	0.2 (<0.1 ; 0.5)	0.3 (<0.1 ; 0.6)	<0.001
Glucose urinaire rapporté à la créatinine urinaire (mol/mol)	0.02 (0.01 ; 0.04)	0.02 (0.02 ; 0.04)	0.02 (0.01 ; 0.03)	<0.001

Dispersion du glucose urinaire en fonction de la glycémie

La dispersion du glucose urinaire en fonction de la glycémie est décrite dans les figures 5 et 6.





Discussion

Méthodes analytiques

La bandelette urinaire présente les avantages suivants : c'est une méthode rapide et peu chère. C'est pourquoi, elle est utilisée très largement en clinique ou comme moyen de dépistage aux urgences pour une large variété de maladie.

La fiabilité du test : le seuil de détection est de 2.7 à 5.5 mmol/l, le test ne réagit pas à d'autres sucres que le glucose. Il y a plusieurs interférences : une concentration élevée en vitamine C, Lévodopa, une forte concentration en corps cétonique, une densité basse, des bactéries peuvent conduire à des faux négatifs lorsque l'urine contient de faibles concentrations de glucose (4-7 mmol/l). Une contamination par des oxydants ou des acides produira des faux positifs. Il n'y a pas de correction possible par la créatinine.

La méthode quantitative permet de détecter des glycosuries en dessous de 2.8 mmol/jour. Au laboratoire de chimie clinique du CHUV la limite de quantification est de 0.1 mmol/l. Une diminution de la glycosurie peut être le signe d'une infection urinaire. La variation de l'excrétion de l'eau est une limite à l'interprétation des concentrations urinaires du glucose. C'est pourquoi nous avons rapporté les valeurs de glycosurie à la créatinine, ce qui corrige les variations de l'excrétion de l'eau.

Cohorte étudiée

Les prévalence des différents paramètres cliniques et biochimiques dans la cohorte étudiée, comme les facteurs de risque cardiovasculaire (obésité, hypertension artérielle, dyslipidémie, diabète, microalbuminurie rapportée à la créatinine), le glucose et la créatinine, sont comparables à la population CoLaus [7]. La cohorte étudiée nous semble donc représentative de la population CoLaus.

Les résultats mettent en évidence une différence significative entre les hommes et les femmes concernant la plupart des variables, raison pour laquelle nous avons étudié les femmes et les hommes de façon séparée.

La prévalence du diabète dans la cohorte étudiée est de 5.5% et significativement plus haute chez les hommes (8.6% versus 2.6% chez les femmes). Ces chiffres sont identiques que dans la population CoLaus. A la bandelette urinaire, plus d'un tiers des sujets (deux-tiers de femmes) ont une leucocyturie et 1/5 des sujets ont une hématurie. Ceci peut être la conséquence d'une contamination des urines par la flore vaginale chez les femmes. Le glucose pouvant être consommé par les cellules ou les bactéries, nous les avons exclus des urines de la population de référence.

Population de référence

La population de référence a un pourcentage beaucoup plus élevé d'hommes (71.8% versus 47.8% dans la cohorte) que dans la cohorte étudiée. Au vu des résultats de la bandelette urinaire dans la cohorte étudiée (ci-dessus) et des critères d'exclusion de la population de référence (chapitre méthodes), beaucoup plus de femmes que d'hommes ont été exclues.

Les prévalences de l'obésité, du surpoids, de l'hypertension artérielle et de la dyslipidémie (11.5%, 38.9%, 33.5 et 12.2 %) sont moins élevées dans la population de référence que dans la cohorte étudiée. Ceci est peut-être la conséquence de l'absence de diabétiques.

Concernant le glucose ; dans la cohorte étudiée (N=2785) 28 sujets (dont 20 (71.4%) sont diabétiques connus) ont du glucose à la bandelette urinaire versus 3 sujets (en bleu dans tableau 12) dans la population de référence (N=1183).

Tableau 12 : Sujets avec glucose urinaire quantitatif supérieur à 0.9 (percentile 99).

Sujets	Glucose semi-quantitatif (mmol/l)	Glucose quantitatif (mmol/l)	Glucose rapporté à la créatinine (mmol/mol)
3795	28	39.8	3.3
3781	14	8.8	0.7
3861	5.5	2.9	0.2
3834	n	2.6	0.3
3636	n	2.1	0.1
3916	n	1.9	0.2
4092	n	1.8	0.2
6741	n	1.1	0.05
4281	n	1	0.03
4610	n	0.9	0.04
5284	n	0.9	0.02
5759	n	0.9	0.03

La méthode quantitative met en évidence plus de sujets avec du glucose urinaire (*tableau 12*). Les 3 sujets positifs à la bandelette, ainsi que les autres qui présentent du glucose urinaire (*tableau 12*), sont candidats à une mutation d'un transporteur rénal du glucose tel SGLT2. Il serait donc intéressant de faire le génotype de ces sujets.

Conclusion

La prévalence des diabétiques dans la population lausannoise se rapproche de 5.5%. Environ 70% du glucose positif à la bandelette urinaire est la conséquence d'un diabète. La distribution de la glycosurie dans la population de référence (percentile 5-percentile 95) est de <0.1 à 0.6 mmol/l.

Si l'on considère la bandelette urinaire, 3 volontaires se distinguent de l'ensemble de la population de référence par un résultat positif. En ce qui concerne le glucose quantitatif, 2 volontaires se distinguent (avec une valeur supérieure à 5.5 mmol/l). Tous les sujets sont masculins.

Les sujets avec glucose urinaire positif en l'absence d'hyperglycémie sont candidats à une mutation d'un transporteur rénal (SGLT2). Si ceci devait être confirmé, nous aurions une prévalence comprise entre 0.16% et 0.25%, ce qui correspond à ce qui est observé dans la littérature [11]. Il serait donc intéressant de faire les génotypes chez ces sujets.

Remerciements

- Dr Olivier Boulat et le laboratoire de chimie clinique du CHUV.
- Dr Pedro Manuel Marquès Vidal pour son aide statistique.

Références

- [1]. Ferrannini E. Learning From Glycosuria. American Diabetes Association 2011 March; 60(3):695-6.
- [2]. Gerich JE. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mel- litus: Therapeutic implications. Diabet Med 2010;27: 136-42.
- [3]. Calado J, Santer R, Rueff J. Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects). Kidney Int Suppl 2011 March; 120:S7-13.
- [4]. Lei Yu, Ji-Cheng Lv, Xu-jie Zhou, Li Zhu, Ping Hou, Hong Zhang. Abnormal expression and dysfunction of novel SGLT2 mutations identified in familial renal glucosuria patients. Hum Genet (2011) 129:335–344.
- [5]. Rene S, Calado J. Familial Renal Glucosuria and SGLT2: From a Mendelian Trait to a Therapeutic Target. Clin J Am Soc Nephrol 2010 ; 5: 133–141.
- [6]. A. J. Scheen, R. P. Radermecker, P. Ernest, B. J. Jandrain. Inhibiteurs du cotransporteur du glucose SGLT2 rénal pour traiter le diabète de type 2. Revue Médicale Suisse Aout 2011 ; 7: 1621-9
- [7]. Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, Paccaud F, Pécoud A. CoLaus Study : a large population based monocentric study in Lausanne (Switzerland) including over 6000 subjects. Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV). Disponible : URL: <http://www.colaus.ch>
- [8]. Firmann M, Mayor V, Vidal PM, Bochud M, Pécoud A, et al. The CoLaus study: a population-based study to investigate the epidemiology and genetic determinants of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome. BMC Cardiovasc Disord Mar 2008; 17;8:6.
- [9]. Procédure d'analyse du Laboratoire central de Chimie Clinique du CHUV, Lausanne.
- [10]. Burtis, C.A., Edward, R.A., Tietz Textbook of Clinical Chemistry, Philadelphia, W.B Saunders Company, 1994.
- [11]. Calado J, Santer R, Rueff J. Effect of kidney disease on glucose handling (including genetic defects). Kidney International (2011) 79 (Suppl 120), S7–S13.
- [12]. Coustan D.R, Jovanovic L. Screening and diagnosis of diabete mellitus during pregnancy. 2011 Mai ; Disponible : URL : <http://www.uptodate.com>.
- [13]. Cowart S. L., Stachura M. E. Glucosuria, Laboratory. Vol 139 ; p653-656.

Annexes

Annexe 1 : Les causes de glycosurie

Glycosurie à glycémie élevée

- Le diabète de type 1 (ou insulino-dépendant) apparaît le plus souvent chez l'enfant ou le jeune adulte. C'est une maladie auto-immune aboutissant à une destruction des cellules bêta des îlots de Langerhans.
Les cellules bêta vérifient le taux du glucose dans le sang pour produire plus ou moins d'insuline en fonction de la glycémie. Leur destruction a pour conséquence une absence d'insuline dans le sang et donc une hyperglycémie.
- Le diabète de type 2 (ou non insulino-dépendant) apparaît le plus souvent chez l'adulte dans le cadre d'un syndrome métabolique (obésité, HTA, Dyslipidémie). Mais de plus en plus d'enfants et d'adolescents sont touchés en raison de l'augmentation du taux d'obésité juvénile. La production d'insuline par le pancréas est conservée, ce sont les cellules de l'organisme chargées de capter le glucose qui deviennent insensibles à l'insuline d'où une hyperglycémie.
- Diabète gestationnel : la femme enceinte présente des changements anatomiques et physiologiques dans pratiquement tous les systèmes du corps. La grossesse normale est caractérisée par une hyperplasie des cellules pancréatique beta sécrétant l'insuline ce qui augmente la sécrétion d'insuline et une augmentation précoce de la sensibilité à l'insuline est suivie par une résistance progressive à celle-ci. Le mécanisme de cette hyperplasie n'est pas bien défini [12].
- Autres : thyrotoxicose, acromégalie, syndrome de cushing, dumping syndrome post opératoire, hyperalimentation, infarctus du myocarde ou infections.

Glycosurie à glycémie normale ou glycosurie rénale

- Femme enceinte : pendant la grossesse, il y a des modifications physiologiques dont des changements de la fonction rénale. Augmentation du débit de filtration rénale et diminution de réabsorption tubulaire, ce qui entraîne une baisse de la créatinémie, de l'urée et de l'uricémie, une glycosurie (par modification des fonctions tubulaires) et une rétention hydro-sodée [13].
- Glycosurie rénale familiale : trouble de la réabsorption rénale du glucose, expliqué par les mutations d'un gène (SLC5A2) codant pour un co-transporteur sodium/glucose appelé SGLT2. Celui-ci permet la réabsorption couplée du sodium et du glucose dans les cellules du tubule proximal.
- Médicaments : salicylate, vitamine C, méthyl dopa, lévodopa.
- Syndrome de Fanconi : c'est un ensemble de maladies ou conditions (*tableau X*) affectant les tubules rénaux proximaux dans lequel le glucose, les acides aminés, l'acide urique, de phosphate et de bicarbonate passent dans l'urine au lieu d'être réabsorbés. Elle peut être héréditaire, ou causée par des drogue ou de métaux lourds. Il y a des maladies sous-jacentes différentes qui peuvent être héréditaires (cystinose, maladie de Wilson, syndrome

de Lowe, tyrosémie, galactosémie, glycogénose et intolérance au fructose) ou acquises (ingestion de tétracyclines, ténéfovir, intoxication aux métaux lourds (plomb, mercure), gammopathie monoclonale).

Tableau X : Causes du syndrome rénal de Fanconi [11].

Inherited	Acquired	Exogenous factors
<i>Idiopathic</i>	Paraproteinemias	<i>Heavy metals</i>
Cystinosis [219800]	(including light chain nephropathy)	(e.g., cadmium, mercury, lead,
Tyrosinemia type I [276700]	Amyloidosis (including both light-chain (AL) and non-AL)	uranium, platinum)
Galactosemia [230400]	Nephrotic syndrome	<i>Drugs</i> (e.g., cisplatin, aminoglycosides,
Glycogen storage disease [232200]	Chronic tubulointerstitial nephritis	6-mercaptopurine, valproate, outdated tetracyclines,
Fanconi-Bickel syndrome [227819]	Renal transplantation	methyl-3-chrome, ifosfamide, tenofovir)
Wilson's disease [277900]	Malignancy	<i>Chemical compounds</i>
Mitochondrial diseases (e.g., cytochrome-c oxidase deficiency)	Sjögren's syndrome	(e.g., toluene, maleate, paraquat, lysol)
Oculocerebrorenal syndrome of Lowe [309000]	Hypergammaglobulinemia	
Hereditary fructose intolerance [229600]	Renal vein thrombosis	
Metachromatic leukodystrophy [250100]		
Dent's disease [300009]		

Annexe 2 : Résultats des Paramètres de la bandelette urinaire

	Tous	Femmes	Hommes
Leucocytes: négatifs	1585 (56.9%)	541 (37.2%)	1044 (78.4%)
15 g/l	369 (13.2%)	229 (15.8%)	140 (10.5%)
70 g/l	483 (17.3%)	359 (24.7%)	124 (9.3%)
125 g/l	247 (8.9%)	232 (16%)	15 (1.1%)
500 g/l	101 (3.6%)	92 (6.3%)	9 (0.7%)
Nitrites: négatifs	2724 (97.8%)	1405 (96.7%)	1319 (99%)
positifs	61 (2.2%)	48 (3.3%)	13 (1%)
Sang: négatifs	2296 (82.4%)	1072 (73.8%)	1224 (91.9%)
10 (*10 ⁶ érythrocytes/l)	173 (6.2%)	123 (8.5%)	50 (3.8%)
25 (*10 ⁶ érythrocytes/l)	151 (5.4%)	115 (7.9%)	36 (2.7%)
80 (*10 ⁶ érythrocytes/l)	97 (3.5%)	84 (5.8%)	13 (1%)
200 (*10 ⁶ érythrocytes/l)	68 (2.4%)	59 (4.1%)	9 (0.7%)
Densité: <1005	111 (4%)	85 (5.8%)	26 (2%)
1010	271 (9.7%)	183 (12.6%)	88 (6.6%)
1015-1025	2180 (78.2%)	1112 (76.6%)	1068 (80.2%)
>1030	223 (8%)	73 (5%)	150 (11.3%)
Protéines: négatifs	2530 (90.8%)	1332 (91.7%)	1198 (89.9%)
traces	163 (5.9%)	87 (6%)	76 (5.7%)
0.3 g/l	74 (2.7%)	28 (1.9%)	46 (3.5%)
1 g/l	12 (0.4%)	1 (0.1%)	11 (0.8%)
≥3 g/l	6 (0.2%)	5 (0.3%)	1 (0.1%)
Corps cétoniques: négatifs	2733 (98.2%)	1427 (98.2%)	1309 (98.1.2%)
1.5	36 (1.3%)	15 (1%)	21 (1.6%)
3.9	15 (0.5%)	10 (0.7%)	5 (0.4%)
>7.8	1 (0%)	1 (0.1%)	0 (0%)