



Module d'Endocrinologie-Diabétologie

Cours à l'intention des étudiants de 5^{ème} Année de Médecine

COMPLICATIONS DEGENERATIVES DU DIABETE SUCRE

Préparé par Le Pr k. Boudaoud

Année 2021-2022

Objectifs

1. Classer les principales complications du diabète
2. Déterminer les mécanismes physiopathologiques de ces complications
3. Connaître l'histoire naturelle des complications
4. Différencier la macro de la microangiopathie
5. Connaître les principales manifestations cliniques de ces complications
6. Apprendre à calculer le risque cardiovasculaire
7. Déterminer les examens de dépistage des complications

Plan

- I/ INTRODUCTION
- II/ DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES
- III/ MACROANGIOPATHIE
 - III-1/ Etiopathogénie
 - III-2/ Manifestations cliniques
- IV/ MICROANGIOPATHIE
 - IV-1/ Etiopathogénie
 - IV-2-1/ Microangiopathie fonctionnelle
 - IV-2-2/ Microangiopathie organique
 - IV-3/ Néphropathie et Maladie rénale diabétique
 - IV-4/ Rétinopathie diabétique (RD)
- V/ Neuropathie diabétique
- VI/ Autres complications
- VII/ Prévention primaire des complications chroniques
- VIII/ Dépistage des complications dégénératives
- IX/ Bibliographie

I/ Introduction

Les complications dégénératives du diabète sont des complications vasculaires, elles concernent l'intégralité des vaisseaux de l'organisme. On distingue la macroangiopathie (Atteinte des gros vaisseaux) non spécifique, plus fréquente chez le diabète sucré type 2 (DT2) et la microangiopathie (Atteinte des artérioles et des capillaires) spécifique du diabète sucré, plus fréquente chez le diabète sucré type 1 (DT1) et qui se manifeste principalement au niveau du rein, de la rétine et des nerfs.

Actuellement la mortalité par infection est très faible dans la population diabétique grâce au progrès de l'antibiothérapie, et les complications aiguës du diabète sucré sont moins fréquentes et moins graves grâce aux programmes d'éducation des diabétiques et des moyens thérapeutiques et de suivi plus performants. Toute la gravité de la maladie diabétique réside donc dans les complications dégénératives en termes de mortalité et de morbidité. L'importance de leur dépistage et de leur prévention se trouve ainsi justifiée et prouvée par de grandes études telles que l'étude UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) pour le DT2 et celle de la DCCT (Diabetes Control Complications Trial) pour le DT1.

II/ Données épidémiologiques

Quelques données épidémiologiques rendent compte de la gravité du diabète sucré. La démographie du diabète ne cesse d'augmenter par tout dans le monde, dans un rapport de l'IDF, le nombre des DT2 de 20-79 ans a atteint 463 millions en 2019 (9,3 %) et il augmentera de 51 % en 2045 soit 700 millions, alors que le nombre de DT1 < 20 ans atteint 1,110 millions. En 2045 la démographie diabétique explosera en Afrique du nord et au moyen orient avec 96 % d'accroissement contre 15 % pour l'Europe. En Algérie la situation est dramatique, actuellement la prévalence du diabète est de 14,4 % (Rapport STEPwise 2016-2017).

II-1/ Mortalité et Espérance de vie : Le diabète multiplie le risque de décès par 2 à 3/population non diabétique, on estime qu'il est responsable de 11,3 % de décès dans le monde (IDF 2019). L'espérance de vie diminuée de 10 à 15 ans chez la femme et de 6 à 9 ans chez l'homme, essentiellement à cause des problèmes cardiovasculaires.

II-2/ Rétinopathie diabétique (RD) : 1ere cause de nouveaux cas de cécité non traumatique de l'adulte de moins de 50 ans. Le risque de cécité est multiplié par 10 par rapport à la population générale. Elle est déjà présente au moment du diagnostic du DT2 dans 20 % des cas. Après 15 ans d'évolution la prévalence de la RD est de 50 à 80 % pour le DT2 et de 80 à 90 % pour le DT1, 12 % des diabétiques type 1 et 7 % des types 2 sont aveugles. L'HTA est un grand facteur de risque de la RD.

II-3/ Maladie rénale chronique (MRC) et Néphropathie diabétique (ND) : elle la seule cause croissante de l'insuffisance terminale (IRC) et tend à être la 1^{ère} cause de néphropathie mortelle, la survie en dialyse est de 2 ans dans moins de 60 % des cas. Sa prévalence est de 30 % chez le DT1 et de 40 % chez le DT2, elle est de 30 à 35 % après 15 ans d'évolution. La MRC est fortement associé aux maladies cardiovasculaires, elle multiplie le risque de décès par 10 pour le DT et par 7 pour le DT2.

A partir de 5 ans d'évolution, son incidence augmente jusqu'à 10 ans pour diminuer et 50 % des patients décèdent par IRC ou insuffisance cardiaque dans les 20 ans qui suivent l'apparition de la protéinurie. 3 facteurs exposent au risque de ND : l'HTA, la durée d'évolution, et l'équilibre glycémique.

II-4/ Macroangiopathie : Le diabète sucré est un facteur de risque d'athérome :

*30 à 40 % de la population diabétique présentent une HTA.

*la coronaropathie est plus fréquente et plus précoce.

*le risque de cardiopathie et d'AVC est multiplié par 2 à 4 et 1,5 à 2 respectivement : 75% des diabétiques meurent d'accidents cardiovasculaires, dont 50 % de cardiopathie ischémique.

*le risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs est multiplié par 6 à 10 et le risque de gangrène et d'amputation est multiplié par 20 par rapport à la population générale (50 % des amputations par artérite des membres inférieurs sont diabétiques).

II-5/ Neuropathie : présente dans 20 à 30 % des cas, invalidante dans 2 % des cas, participe à la surmorbidity et la surmortalité.

II-6/ Complications périnatales lors d'une grossesse diabétique : prématurité, mort in utero, malformations, hypotrophie, macrosomie

II-7/ Coût économique élevé : Le diabète est une maladie grave qui coûte très chère à la santé, à la sécurité sociale et la famille, les dépenses mondiales de santé sont estimées à 760 milliards USD/an.

*Hospitalisations fréquentes et longues

*Arrêts de travail souvent de longue durée

*Polymédication

*Chirurgie.

*Handicap physique (amputation, cécité...etc.)

*Mobilisation du personnel important

III/ Macroangiopathie

III-1/ Etiopathogénie

Les lésions macroangiopathiques ne sont pas spécifiques du diabète sucré car l'artériosclérose du diabétique paraît semblable à celle du sujet non diabétique, tant sur le plan des facteurs étiopathogéniques principaux que sur celui des lésions anatomo-pathologiques fondamentales. Cependant la fréquence accrue de la macroangiopathie chez le diabétique est dû à l'existence de facteurs de risque particuliers. L'hyperglycémie chronique est responsable de dysfonction endothéliale avec le stress oxydant qu'elle entraîne. Associé à certains facteurs cardiovasculaires, l'intolérance glucidique constitue le syndrome dit métabolique.

Son dépistage et son évaluation est systématique. Des moteurs de calcul du risque cardiovasculaire (RCV) existent qui aident le médecin traitant à évaluer le risque d'évènement cardiovasculaire notamment de décès à 1 an et à 10 ans. Un risque de faire un évènement coronarien > 20 % ou de décès > 10 % dans les 10 ans est considéré comme élevé. Cette évaluation du risque permet de calculer l'objectif du LDLc à atteindre pour chaque patient.

III-2/ Manifestations cliniques

III-2-1/ HTA : elle est plus fréquente, plus grave, plus précoce, et plus difficile à traiter chez le diabétique. Elle concourt avec les autres facteurs de l'athérosclérose à l'éclosion de la cardiopathie ischémique et elle est susceptible d'aggraver la microangiopathie.

Intérêt de la prévenir, de la dépister précocement et de la traiter énergiquement.

Principaux Facteurs de risque cardiovasculaire	Autres facteurs de RCV
1. Age > 50 ans chez l'homme 2. Age > 60 ans chez la femme 3. Durée du diabète sucré : ≥ 10 ans 4. Antécédents familiaux d'accidents cardiovasculaires précoces 5. Antécédents familiaux d'accidents vasculaires cérébraux précoces 6. Tabagisme 7. HTA 8. HDL bas 9. LDL élevé 10. Albuminurie positive et MRC	1. Obésité abdominale 2. Sédentarité 3. Consommation excessive d'alcool 4. Stress et conditions vie psychosociale

III-2-2/ Insuffisance coronaire et IDM : symptomatologie souvent atypique, voire asymptomatique, d'où l'intérêt de pratiquer systématiquement un ECG. Des tests comme l'épreuve d'effort ou la scintigraphie myocardique ou l'échographie de stress, peuvent être indiquées chez certains patients à haut risque.

III-2-3/ Cardiomyopathie diabétique : de diagnostic échographique, pouvant se compliquer d'insuffisance cardiaque.

III-2-4/ AVC : plus fréquent, plus précoce, et de pronostic plus grave chez le diabétique, souvent associé à d'autres localisations artérioscléreuses, de nature essentiellement ischémique. L'échodoppler des troncs supra-aortiques explorera l'état des carotides.

III-2-4/ Maladie artérielle des membres inférieurs : insuffisance artérielle des membres inférieurs, intéressant surtout les pieds, exposant au risque de nécrose et d'amputation. A rechercher cliniquement de façon systématique, la mesure de l'indice de pression systolique bras-cheville (IPS) et l'échodoppler des membres feront le diagnostic positif.

IV/ Microangiopathie

IV-1/ Etiopathogénie

- L'hyperglycémie : un faisceau d'arguments expérimentaux et cliniques suggèrent que l'hyperglycémie chronique est le grand inculpé dans le développement de la microangiopathie. Cependant la normalisation glycémique ne permet pas de limiter l'évolution de certaines complications suggérant ainsi l'intervention d'autres facteurs et l'hyperglycémie ne joue qu'un rôle initiateur et permissif. Le flux dans les voies de la glycolyse est augmenté (voie du sorbitol, des hexosamines...) avec synthèse de produits avancés de la glycation, responsables de modifications irréversibles des molécules comme les protéines avec altérations de la fonction cellulaire. Les mécanismes antioxydatifs d'épuration de la mitochondrie sont dépassés et on aura une accumulation de produits oxygénés réactifs (ROS) qui vont réagir avec les molécules aggravant l'altération de la fonction cellulaire et donc un dysfonctionnement endothélial.
- HTA : elle est certainement un facteur contributif important dans l'évolution d'une microangiopathie installée.
- Anomalies hémorhéologiques
 - *Hyper viscosité sérique et plasmatique
 - *Elévation de l'alpha macroglobuline et du fibrinogène
 - *Hypodéformabilité des hématies

- Anomalies plaquettaires
 - *Hyper adhésivité
 - *Hyper agrégabilité liée à l'augmentation de la thromboxane A2 et la diminution de la prostacycline
- Glycosylation non enzymatique des protéines contribuant aux anomalies histologiques et fonctionnelles comme la Glycosylation de l'hémoglobine
- Radicaux libres : stress oxydant ou oxydatif
- A noter le rôle fort probable de l'hormone de croissance et de l'IGF-1 dans le développement de la rétinopathie.

IV-2/ Histoire naturelle

On reconnaît 2 stades évolutifs de la microangiopathie.

IV-2-1/ Microangiopathie fonctionnelle

- *Hyper perméabilité capillaire avec fuite protéique
- *Perte de l'auto régulation du flux capillaire avec ouverture des shunts capillaires artério-veineux et hypoxie tissulaire
- *Absence des lésions histologiques
- *Réversible après un équilibre glycémique parfait

IV-2-2/ Microangiopathie organique

- *Présence de lésions histologiques : la lésion fondamentale correspond à un épaissement de la membrane basale vasculaire
- *Longtemps asymptomatique, les signes apparaissent en général 10 à 15ans après l'installation de la première lésion fondamentale
- *En règle irréversible et tous les efforts auront pour but de stopper, de ralentir, ou de faire régresser les lésions

IV-3/ Néphropathie et Maladie rénale diabétique

La néphropathie, plus fréquente chez le DT1, est une glomérulopathie s'accompagnant d'une élévation de la pression intraglomérulaire, secondaire à la souffrance endothéliale. Sous l'effet de l'hyperpression, les glomérules se dilatent et filtrent plus qu'il ne faut dans un 1^{er} temps. Après quelques années, les glomérules réagissent par l'épaississement de leur membrane basale et la prolifération des cellules mésangiales, leur fonction s'altèrent très progressivement et vont laisser passer de l'albumine. Ils se sclérosent à la fin et leur filtration s'effondre.

IV-3-1/ Facteurs de risque

- | | |
|-------------------------------------|---|
| 1. Durée d'évolution du diabète | 5. Déshydratation |
| 2. Niveau de l'équilibre glycémique | 6. Infections urinaires |
| 3. Niveau de la tension artérielle | 7. Vessie neurogène |
| 4. Insuffisance rénale aigüe | 8. Médicaments et produits néphrotoxiques |

IV-3-2/ Histoire naturelle : 05 stades évolutifs, tous les diabétiques ne sont pas concernés par cette évolution défavorable, à cause des facteurs génétiques et d'environnement.

- Stade 1 : Néphropathie fonctionnelle

Néphromégalie, hyperfonctionnement (débit de filtration glomérulaire ou DFG élevé), pas de lésions histologiques, absence de fuite protéique, réversible après un équilibre parfait

➤ **Stade 2 : Lésions glomérulaire sans signes cliniques**

Souvent latent, s'installe 2 à 5 ans après le diagnostic du diabète, DFG élevé, épaissement de la membrane basale, pas d'albuminurie au repos mais présente à l'effort, peut être réversible

➤ **Stade 3 : Néphropathie débutante**

S'installe 10 à 15 ans après le diagnostic du diabète, micro albuminurie pathologique (30-300mg/24h) persistante et croissante, début d'HTA, intérêt de dépister la ND à ce stade afin de stopper l'évolution par un bon équilibre métabolique et tensionnel. La présence de protéinurie est un facteur prédictif de mortalité par affection cardiovasculaire.

➤ **Stade 4 : Néphropathie patente**

S'installe après 10 à 30 ans d'évolution, protéinurie clinique (> 300 mg/24h) permanente avec parfois un syndrome néphrotique, DFG diminué avec insuffisance rénale, HTA systolo-diastolique plus sévère, lésions histologiques plus importantes : altération mésangiale évoluant la glomérulosclérose nodulaire, la plus spécifique étant la glomérulosclérose de Kimmestiel Wilson. On trouve une rétinopathie associée. Non traitée, le diabétique perdra 10 ml/min et par an. A ce stade, les anomalies phosphocalciques, ainsi que l'anémie vont s'installer.

➤ **Stade 5 : Insuffisance rénale terminale (stade de la dialyse)**

S'installe 20 à 40 ans après le diagnostic et 3 à 7ans après le stade 4, clearance de la créatinine effondrée, HTA de plus en plus sévère et de plus en plus difficile à traiter, glomérulosclérose plus importante et oblitération glomérulaire.

Chez le DT2, la maladie rénale (MR) peut entraîner une néphropathie (MR diabétique) comme elle peut résulter d'autres pathologies (MR non diabétique) qui altèrent la fonction rénale (HTA, Infections urinaires récurrentes, lithiases rénales, médicaments...etc.). Les 2 entités peuvent coexister.

IV-4/ Rétinopathie diabétique (RD)

De mécanisme complexe, à côté de la souffrance endothéliale responsable des lésions vasculaires, d'autres anomalies d'ordre métaboliques sont incriminés (voir neuropathie)

IV-4-1/ Facteurs de risque : HTA, Hyperglycémie chronique, Durée di diabète, Dyslipidémie, Néphropathie.

IV-4-2/ Autres anomalies associée : Cataracte, Glaucome, Dyschromatopsie et Kératopathie

IV-4-3/ Histoire naturelle

Les capillaires rétiens atteints sont :

-fragiles avec apparition de micro-anevrysmes et installation de l'hyper perméabilité capillaire et donc œdème et exsudats.

-le siège de micro-thrombus responsables d'ischémie et apparition ultérieure de néo-vaisseaux qui donneront par la suite les hémorragies et le glaucome

La baisse de l'acuité visuelle ou la cécité est liée à la maculopathie œdémateuse, exsudative ou ischémique.

On décrit 2 principaux stades évolutifs :

➤ **RD non proliférante**

- **Minime :** quelques micro-anevrysmes et microhémorragies

- Modérée : nombreux micro-aneurysmes, hémorragies rétiniennes avec petits territoires d'ischémie
- Sévère ou pré-proliférante : vastes zones d'hémorragie et d'ischémie sans des néo-vaisseaux qui apparaissent à l'angiographie rétinienne à la fluorescéine sous formes de zones de non perfusion.
- RD proliférante : Apparition de néo-vaisseaux fragiles. Elle est classée en minime, modérée à sévère selon la surface qu'occupent les néovaisseaux et selon leur localisation (prépapillaires ou prérétiniens). Elle se complique d'hémorragie du vitré, de décollement de rétine et de glaucome néovasculaire pouvant entraîner une cécité.

V/ Neuropathie diabétique

C'est la cause la plus commune d'une neuropathie dans le monde. Sa fréquence augmente avec la durée du diabète : 4 % après 5 ans de diabète et 15 % après 20 ans de diabète.

Elle ne dépend pas du sexe et elle est rare chez l'enfant : 2%

V-1/ Etiopathogénie

La neuropathie diabétique relève d'autres mécanismes physiopathologiques de nature essentiellement métabolique (accumulation du sorbitol, diminution du myo-inositol, glycosylation des protéines, activation de la protéine kinase C, stress oxydant, système rénine-angiotensine, cytokines, facteurs de croissance) mais aussi vasculaire (microangiopathie, macroangiopathie, hypoxie, anomalies hémorrhéologiques). Deux anomalies principales sont cernées : Démyélinisation (anomalies de la cellule de Schwann) et Dégénérescence axonale (axonopathie).

La physiopathologie reste mal élucidée pour 3 raisons :

- la physiologie nerveuse est mal connue
- l'impossibilité d'études globales à cause des lésions variables selon le nerf
- la difficulté d'exploration chez l'homme (problème de biopsies nerveuses profondes)

V-2/ Manifestations cliniques

La neuropathie diabétique peut être :

- périphérique englobant :
 - la poly neuropathie sensitive et symétrique
 - la neuropathie motrice proximale
 - la neuropathie focale et multifocale
- végétative : cardiaque, digestive, uro-génitale...etc.

V-2-1/ Polyneuropathie sensitive et symétrique

- Atteinte symétrique et bilatérale de plusieurs troncs nerveux, à topographie distale
- Symptomatologie sensitivo-réflexe, à début souvent insidieux
 - Paresthésie
 - Troubles de la sensibilité superficielle
 - Troubles de la sensibilité profonde
 - Abolition des réflexes : achilléen +++

- Evolution : progressive et de façon centripète
- Complications : pied diabétique (voir TD)
 - Mal perforant plantaire
 - Ostéo-arthropathie de Charcot

V-2-2/ Neuropathie focale et multifocale

- Terrain : adulte au-delà de 50 ans présentant un diabète sucré type 2
- Type de l'atteinte
 - Nerfs crâniens : nerfs oculomoteurs, nerf facial ou atteinte multiple
 - Nerfs des membres : nerf crural, médian (syndrome du canal carpien), cubital, radial, sciatique et le poplité externe
 - Nerfs du tronc : neuropathie thoraco-abdominale
- Maître symptôme : douleur à début brutal et d'évolution souvent favorable en quelques semaines à quelques mois

V-2-3/ Neuropathie motrice proximale

- Terrain : adulte > 50 ans avec diabète type 2
- Sièges : souvent les membres inférieurs
- Début : subaigu
- Clinique : diminution de la force musculaire, amyotrophie, douleur, ROT abolis et déficit sensitif distal souvent associés
- Diagnostic différentiel avec les myopathies

V-2-4/ Neuropathie autonome ou végétative

Elle touche le système sympathique et parasympathique, souvent associée à la neuropathie périphérique et sa fréquence est sûrement sous-estimée à cause de la latence clinique. Son diagnostic doit être un diagnostic d'élimination.

- Neuropathie autonome cardiaque : associant hypotension orthostatique et tachycardie permanente et se compliquant d'IDM, de troubles du rythme et d'arrêt cardio-respiratoire. Elle peut être recherchée grâce à certains tests tels que la manœuvre de Valsalva et la table à bascule.
- Neuropathie digestive : Gastroparésie, Constipation et/ou Diarrhée motrice, incontinence fécale (rare).
- Neuropathie uro-génitale : Vessie neurogène avec risque d'infections urinaires à répétition et rétention aigüe d'urines, Dysfonction érectile, Ejaculation rétrograde (stérilité) et incontinence urinaire (rare).
- Autres : Troubles vasomoteurs, Troubles de la sudation, Anomalies pupillaires, Œdème neurogène déclive des membres inférieurs.

VI/ Autres complications : peu ou pas spécifiques

- Pathologies dentaires
- Dermopathie diabétique
- Infections chroniques
- Complications ostéoarticulaires

VII/ Prévention primaire des complications chroniques

1. Traitement métabolique selon les objectifs glycémiques préétablis pour chaque patient : Rôle du traitement intensif
2. Contrôle de la tension artérielle, rôle des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et des inhibiteurs de l'angiotensine II dans la néphropathie au stade 3.
3. Mesures hygiéno-diététiques pour contrôler le poids, limiter la ration protidique et l'apport en sel
4. Perdre du poids en cas d'obésité
5. Contrôler le LDLc (rôle des statines)
6. Prévention du risque thrombotique (rôle des antiagrégants plaquettaires)
7. Lutter contre la sédentarité
8. Pratiquer une activité physique régulière
9. Arrêt du tabac
10. Bonne observance et bonne éducation thérapeutique
11. Programmer les grossesses chez la femme diabétique

VIII/ Dépistage des complications dégénératives du diabète sucré (voir tableau ci-dessous)

BILAN PERIODIQUE DES COMPLICATIONS CHRONIQUES DU DIABETE SUCRE	
Examen	Description
Mesures anthropométriques	Poids, Taille, BMI, Tour de taille, examen des pieds à chaque consultation
Statut cardiovasculaire (au moins 1 fois/an)	Intoxication tabagique ? Tension artérielle couchée et debout Pouls périphériques, fréquence cardiaque Auscultation cardiaque et sur le trajet des gros vaisseaux Précordialgies ? Signes d'insuffisance artérielle des membres inférieurs ? Mesure de l' indice de pression systolique (IPS) cheville/bras pour la médiacalcose ± Echodoppler ECG standard ± Epreuve d'effort...
Statut neurologique (au moins 1 fois/an)	Tester la sensibilité superficielle et profonde (monofilament, diapason), les réflexes, la force musculaire, la coordination et l'équilibre, Tests pour chaque neuropathie végétative
Statut oculaire (au moins 1 fois/an)	Acuité visuelle, lampe à fente, pression intraoculaire, fond d'œil à 3 miroirs : Cataracte ? Glaucome ? Rétinopathie diabétique ou hypertensive ? Angiographie rétinienne si lésions au fond d'œil, OCT selon indications. Rétinographie, gold test pour le dépistage lorsque le FO est normal ou subnormal, peut être pratiquée par un paramédical
Statut rénal (au moins 1 fois/an)	Chimie des urines, ECBU, Ionogramme sanguin, Créatinine sanguine, Clairance de la créatinine, Albuminurie des 24 heures (mg/24h) ou sur échantillon d'urines (mg/gr de créatinine)
Bilan lipidique	Cholestérol total, Triglycérides, HDLc, LDLc, non HDLc
Statut hépatique	Bilan hépatique : Transaminases +++

IX/ Bibliographie et Webographie

1. André Grimaldi. Traité de diabétologie. Eds Flammarion. 2nd édition, Paris 2009.
2. L. Monnier. Diabétologie. Elsevier Masson Paris .3^{ème} édition 2019
3. Tien Y. Wong et al. Guidelines on Diabetic Eye Care. Ophthalmology Volume 125, Number 10, October 2018.
4. Hans- Joachim Anders et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. Nephrology volume 14; JUNE 2018.
5. Eva L. Feldman et al. Diabetic neuropathy. Nature Reviews Disease Primers Volume 5, Number: 41, 2019.