

Item 233 – Diabète sucré de type 1 et 2
de l'enfant et de l'adulte.
Complications

Objectifs pédagogiques

Nationaux

- ▶ Diagnostiquer un diabète chez l'enfant et chez l'adulte.
- ▶ Identifier les situations d'urgence et planifier leur prise en charge.
- ▶ Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient.
- ▶ Décrire les principes de la prise en charge au long cours.

Définition et diagnostic

D'après les recommandations de l'OMS :

- glycémie à jeun normale $< 1,10$ g/L ;
- hyperglycémie modérée à jeun si la glycémie $> 1,10$ g/L et $\leq 1,26$ g/L, seuil d'augmentation du risque vasculaire ;
- diabète sucré si :
 - glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L (à 2 reprises), seuil d'apparition de la microangiopathie diabétique (rétinopathie),
 - ou glycémie aléatoire ≥ 2 g/L et signes cliniques d'hyperglycémie.

La différenciation des diabètes de type 1 et 2 selon leurs caractéristiques propres est résumée dans le tableau 13.I.

Tableau 13.I. Caractéristiques respectives des diabètes de type 1 et 2

| | Type 1 | Type 2 |
|-----------------------|--------|-----------|
| Antécédents familiaux | Rares | Fréquents |

| | | |
|---------------------|--------------------|--|
| du même type | | |
| Âge de survenue | Plutôt avant 35ans | Plutôt après 35ans |
| Début | Rapide ou explosif | Lent et insidieux |
| Facteur déclenchant | Souvent + | Souvent + |
| Symptomatologie | Bruyante | Pauvre ou absente |
| Poids | Normal ou maigre | Obésité ou surcharge adipeuse abdominale |

| | Type 1 | Type 2 |
|---|---------------------|---------------------------|
| Hyperglycémie au diagnostic | Majeure >3g/L | Souvent <2g/L |
| Cétose | Souvent présente | Le plus souvent absente |
| Complication dégénérative au diagnostic au moment du diagnostic | Absente | Présente dans 50% des cas |
| Cause principale de mortalité | Insuffisance rénale | Maladie cardiovasculaire |

Diabète de type 1

| | |
|---|--|
| I. ÉPIDÉMIOLOGIE II. PHYSIOPATHOLOGIE III. SIGNES CLINIQUES | IV. ÉVOLUTION V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE VI. CAS PARTICULIERS |
|---|--|

I. ÉPIDEMIOLOGIE

Il existe une notion de gradient, du nord vers le sud de l'Europe, avec une exception, la Sardaigne.

La prévalence en France est de 200 000 (soit 15 % de diabétiques).

L'incidence est de 7,8 pour 100 000 et par an.

Le diabète de type 1 survient habituellement avant 35 ans (pic à l'adolescence), mais peut survenir à tous âges.

Augmentation de l'incidence de + 4 % par an, surtout avant l'âge de 5 ans, suggérant des facteurs d'environnement propices.

Le sex-ratio est de 1.

II. PHYSIOPATHOLOGIE

Le diabète de type 1 (DT1) est caractérisé par une carence absolue en insuline, due à la destruction des cellules bêta-pancréatiques dont le mécanisme habituel est l'auto-immunité.

L'ancienne définition fondée sur des critères cliniques (diabète insulino-dépendant, ou DID) n'est pas opératoire car certaines formes cliniques n'exigent pas un traitement par l'insuline. Ainsi, le prédiabète de type 1, la phase de rémission et le diabète de type 1 lent, ou LADA (*latent autoimmune diabetes in adult*) sont d'authentiques diabètes de type 1 non « insulino-dépendants ».

On distingue dans la classification de l'*American Diabetes Association*, qui fait référence, deux sous-types :

- le diabète de type 1 auto-immun, le plus fréquent (il représente plus de 90 % des cas en Europe), incluant le type 1 lent ou LADA ;
- le diabète de type 1 idiopathique (caractérisé par l'absence d'auto-anticorps). Il s'agit d'un cadre nosologique mal défini, incluant les diabètes cétosiques du sujet noir originaire d'Afrique subsaharienne et les diabètes suraigus japonais.

A. Prédisposition génétique

La prédisposition génétique est toujours présente (tableau 13.II), même si dans 85 % des cas il n'existe pas d'antécédents familiaux de diabète de type 1.

Les principaux gènes de prédisposition appartiennent au complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) ; il s'agit de différents antigènes de classe 2 appelés HLA (*human leukocyte antigen*) : HLA-DR3, – DR4, – DQB1*0201 et DQB1*0302.

Il existe aussi des HLA protecteurs : – DR2, – DQ, – W1-2, – DQB1*0602.

En fait, il semble que la prédisposition au diabète de type 1 soit oligogénique, avec au moins une vingtaine de loci identifiés. Outre les gènes du CMH impliqués dans la prédisposition au diabète de type 1, il existe :

- des éléments variables au sein du gène de l'insuline, les VNTR (*variable number tandem repeat*), qui peuvent être responsables d'une sous-expression de l'insuline au niveau des cellules épithéliales thymiques ;
- le gène codant la molécule CTLA-4, récepteur lié au phénomène d'immunomodulation des lymphocytes T ;
- et le PTP-N22, codant une tyrosine phosphatase qui module l'activation du récepteur T et dont le lien avec cette mutation est retrouvé pour beaucoup de maladies auto-immunes.

Tableau 13.II. Risques de diabète de type 1 en France

| | |
|--|-------|
| Risque dans la population générale | 0,4 % |
| Apparenté de 1 ^{er} degré | 5 % |
| Deux parents diabétiques | 30 % |
| Apparenté de 1 ^{er} degré avec identité HLA | 12 % |
| Apparenté de 1 ^{er} degré avec identité HLA et HLA-DR3 ou DR4 | 16 % |
| Jumeaux | 50 % |
| Jumeaux + HLA-DR3 ou DR4 | 70 % |

B. Facteurs environnementaux

Leur existence est suggérée par le fait que 50 % des paires de jumeaux sont non concordants pour le diabète de type 1 et que l'incidence du diabète de type 1 augmente à une vitesse plus rapide que celle d'une pathologie qui serait causée par une éventuelle sélection génique.

De nombreux virus ont été incriminés (coxsackies, cytomégalovirus [CMV], virus de la rubéole, des oreillons) sans preuve formelle, d'autant que chez l'animal à risque de diabète certains virus peuvent être protecteurs.

Quelques substances alimentaires (introduction trop précoce des protéines du lait de vache) ou toxiques ont aussi été suspectées, mais là encore la preuve directe de leur implication dans le diabète commun manque.

Il ne faut pas confondre ces facteurs environnementaux avec les facteurs précipitants du diagnostic (grippe, stress, etc.).

Une théorie hygiéniste voudrait enfin que notre environnement trop propre, trop protégé par les mesures d'hygiène et les vaccinations, empêche un développement normal du système immunitaire et favorise l'émergence de l'atopie et des maladies auto-immunes, dont le diabète.

C. Processus auto-immun

Les principaux auto-antigènes ciblés par la réponse immune sont :

- l'insuline et la pro-insuline ;
- la GAD (décarboxylase de l'acide glutamique) ;
- IA2 (*islet antigen number 2*, apparenté à une tyrosine phosphatase).

Il existe des arguments pour suggérer que l'insuline puisse être le premier antigène (souris pro-insuline 2 *knock out* [ko], premier anticorps à survenir dans certaines études). Un nouvel auto-anticorps a été identifié. Il s'agit de la molécule Zn T-8 ou Slc30A8. Ce transporteur contrôle les mouvements du zinc, cation dont on connaît par ailleurs l'activité sur la

stabilisation de la molécule d'insuline. Les anticorps dirigés contre Zn T-8 sont retrouvés dans 60 à 80 % des cas de diabète de type 1, contre seulement 2 % chez les contrôles et 3 % dans le diabète de type 2. De surcroît, cette immunoréactivité est retrouvée chez environ un quart des patients souffrant de diabète de type 1, par ailleurs négatifs pour les auto-anticorps traditionnels.

La lésion pancréatique est l'insulite (inflammation de l'îlot de Langerhans), siège de la destruction des cellules bêta par les lymphocytes cytotoxiques (le diabète de type 1 est considéré comme une maladie à médiation cellulaire faisant intervenir le lymphocyte T), mais aussi par les cytokines macrophagiques.

Au moins l'un des auto-anticorps témoins circulants suivants est détectable dans 95 % des cas au diagnostic (+++) :

- les anticorps anti-îlots (ICA) ;
- les anticorps anti-GAD ;
- les anticorps anti-IA2 ;
- les anticorps anti-insuline.

Les auto-anticorps anti-insuline sont surtout observés chez les sujets âgés de moins de 15 ans. Les anticorps anti-GAD s'observent à tout âge et persistent pendant toute la durée de l'évolution.

Nous manquons de moyens standardisables et fiables pour explorer la réaction immune cellulaire dirigée contre des peptides insulaires.

La destruction des cellules bêta est un processus étalé dans le temps, avant et après l'apparition du diabète (*cf. infra*).

La fréquence des autres maladies auto-immunes associées (10 à 15 %) et/ou des anticorps spécifiques d'organes (30 %) fait entrer le DT1 dans le cadre des syndromes polyendocriniens auto-immuns (APS1 et APS2).

Les modèles animaux auto-immuns spontanés ont été riches d'enseignements sur les mécanismes auto-immuns impliqués (rôle du thymus, des cellules T régulatrices, etc.), mais ils ont été décevants pour le choix de futures thérapeutiques curatrices. Il y a tout lieu de penser qu'ils ne peuvent pas résumer la totalité des mécanismes impliqués dans le diabète humain, d'autant plus que ceux-ci pourraient varier d'un patient à l'autre.

III. SIGNES CLINIQUES

A. Présentation clinique initiale habituelle

Les signes cliniques initiaux habituellement rencontrés sont les suivants :

- début rapide ou explosif (quelques semaines), « *le coup de tonnerre dans un ciel calme* » ;
- syndrome cardinal (polyuro-polydypsie, amaigrissement, polyphagie) ;
- troubles visuels transitoires (anomalies de la réfraction, constatées surtout dans les jours qui suivent la normalisation glycémique après introduction de l'insuline) ;
- examen pauvre : fonte musculaire (quadriceps), exceptionnelle hépatomégalie, recherche de signes d'acidose (dyspnée de Kussmaul) ;
- diagnostic par mesure de la glycémie veineuse (souvent franchement élevée) ;
- autres éléments, tels que la glycosurie massive et surtout la cétonurie (+++) ;
- révélation possible par une acidocétose inaugurale.

Il faut noter que cette forme de début très classique ne résume pas les modes d'entrée dans la maladie, tels que l'hyperglycémie de découverte fortuite, le diabète gestationnel ou le bilan familial, par exemple. En outre, l'augmentation de l'obésité dans les sociétés industrialisées fait que la maigreur peut être absente.

B. Formes du diabète de type 1

1. Formes particulières

Toutes ces autres formes du diabète de type 1 sont résumées dans le tableau 13.III.

a. Diabète de type 1 lent ou LADA

Le début est tardif et progressif, voisin de celui du type 2, mais les anticorps sont positifs (anti-GAD surtout) et le recours à l'insulinothérapie va s'avérer nécessaire en 2 à 10 ans. Le LADA représenterait jusqu'à 10 % des diabètes apparemment de type 2 (données de l'étude *United Kingdom prospective diabetes study* [UKPDS]) (++).

b. Diabète cétosique de l'Africain

Il s'agit du diabète cétosique du sujet noir d'origine africaine subsaharienne (antillais, africain, noir américain). Le début se caractérise par une décompensation cétosique, suivie, après normalisation de la glycémie, d'une possibilité d'arrêt de l'insuline dans 50 % des cas. Les épisodes de cétose peuvent se répéter, entrecoupés de phases de rémission. L'obésité est inconstante. Les anticorps spécifiques du diabète de type 1 sont négatifs. Le mécanisme de ce diabète demeure méconnu. Une origine virale a été avancée.

2. Autres cas

Il existe le cas du diagnostic tardif au stade de coma acidocétosique, que l'on devrait ne plus voir.

Il peut s'agir également d'un diagnostic préclinique à l'occasion d'une évaluation du risque au sein des fratries. Le dosage additionnel des anticorps anti-ICA, anti-GAD, anti-IA2 et anti-insuline permet de quantifier le risque présenté par ces populations encore indemnes. Par exemple, la présence de 3 auto-anticorps positifs confère un risque proche de 100 % de développer un diabète dans les 5 ans (++) . L'analyse des groupes HLA est d'un moindre intérêt du fait de la fréquence des antigènes de susceptibilité dans la population générale (en revanche, l'identification de gènes protecteurs aurait plus d'intérêt pour le calcul du risque). Cette démarche de dépistage est réservée à des centres de recherche car actuellement aucune immunomodulation préventive ne s'est avérée efficace pour empêcher l'apparition du diabète (immunosuppresseurs, insulinothérapie sous-cutanée ou orale, nicotinamide, vaccination BCG, etc.). Une intervention préventive ne peut donc se concevoir que dans le cadre d'un protocole expérimental.

La « rémission » ou la « lune de miel » du diabète de type 1 est une période qui peut survenir à la suite du diagnostic d'un diabète de type 1 typique. Il est dans ce cas possible d'équilibrer les glycémies avec de très faibles doses d'insuline, voire d'arrêter transitoirement ce traitement. Cette période, qui peut durer quelques mois, traduit la persistance d'une sécrétion insulinaire et donc l'existence de cellules bêta fonctionnelles.

C. Affirmer le type 1 (+++)

Le diagnostic peut être clinique si l'hyperglycémie est associée à la triade classique « maigreur/cétose/âge < 35 ans ».

Si un des critères manque, il est préférable de s'aider de paramètres immunogénétiques : auto-anticorps surtout (+++) et, plus accessoirement, le typage HLA. La mesure du peptide C basal ou après stimulation (glucagon ou repas test) est rarement nécessaire, hors protocole de recherche, où la sécrétion endogène résiduelle doit être mesurée.

Si ces marqueurs sont négatifs, il faudra éliminer les autres formes de diabète pouvant ressembler au type 1, tels les *Maturity onset diabetes of the young* (MODY) 1 et 3, les diabètes secondaires à une mutation du gène de l'insuline, les diabètes mitochondriaux ou le syndrome de Wolfram. L'interrogatoire et l'histoire familiale, ainsi que l'existence de signes associés tels que les « associations illégitimes » permettront d'orienter la demande de confirmation au moyen du diagnostic moléculaire de l'anomalie génétique. Chez le sujet d'âge moyen, il faudra aussi penser aux diabètes secondaires (cancer du pancréas ou pancréatite chronique, en cas d'alcoolisme, nécessitant une imagerie de la glande ou bien encore l'hémochromatose au contexte évocateur).

Il existe le cas particulier du diabète dit « néonatal », apparu de façon aiguë au cours de la première année de vie (et même plus volontiers pendant les premiers 6 mois). Cette forme très rare doit être traitée lors de sa révélation par l'insuline. Elle peut présenter un caractère permanent ou transitoire mais avec réapparition plusieurs années plus tard. L'absence de marqueurs d'auto-immunité doit faire rechercher une mutation des protéines SUR1 ou Kir6.2, constitutives du canal potassique ATP-dépendant de la cellule bêta. Ces diabètes néonataux non

auto-immuns peuvent être traités par les sulfamides, permettant un sevrage complet ou partiel de l'insulinothérapie. Il existe aussi des formes liées à une anomalie homozygote du gène de la glucokinase ou à une mutation du gène de l'insuline.

Tableau 13.III. Les autres formes de diabète

| Autres diabètes | Commentaires |
|---|--|
| Diabète gestationnel | |
| Diabète génétique monogénique | MODY 1-6 Diabète mitochondrial Syndrome de Wolfram ou DIDMOAD (diabète insipide, diabète sucré, atrophie optique, surdité) |
| Atteinte anatomique du pancréas endocrine | Pancréatite chronique (calcifiée ou non) Pancréatectomie totale Cancer du pancréas Hémochromatose Mucoviscidose |

| Autres diabètes | Commentaires |
|---|--|
| Inhibition fonctionnelle de l'insulinosécrétion | Hypokaliémies (diurétiques sulfamides, laxatifs, hyperaldostéronismes, etc.) Diabète transitoire induit par un jeûne prolongé avec dénutrition Phéochromocytome (rare, l'hypersécrétion de catécholamines entraîne aussi une insulino-résistance) Somatostatine |

| | |
|---|---|
| | (rarissime) |
| Diabète du glucagonome (rarissime) | Il s'accompagne de lésions cutanées spécifiques |
| Défauts génétiques de l'action de l'insuline : insulinorésistance primitive profonde \pm <i>acanthosis nigricans</i> | Anomalie ou absence de récepteurs de l'insuline Diabète lipoatrophique Anomalies primitives post-récepteurs |
| Insulinorésistance secondaire | Hypercorticisme (corticoïdes, plus rarement hypercorticisme) Acromégalie Hyperthyroïdie |
| Diabètes iatrogènes | Corticoïdes (sous toutes les formes) et immunosuppresseurs (diabète post-transplantation) Diurétiques hypokaliémiants, laxatifs Progestatifs de synthèse de type norstéroïdes Sympathicomimétiques (Salbutamol [®]) Antiprotéases utilisées dans le traitement du Sida Vacor [®] , pentamidine Interféron (discuté) |

IV. ÉVOLUTION

A. Histoire naturelle du diabète de type 1

L'histoire naturelle reconstruite d'après l'étude des modèles animaux et des études de familles est illustrée par la figure 13.1, schéma dit de G. Eisenbach. Il fait se succéder les phases suivantes :

- une phase préclinique où les mécanismes immuns détruisent les cellules bêta ;
- un diagnostic clinique correspondant à la destruction de plus de 85 % de la masse des cellules bêta ;
- une phase clinique séquellaire où les quelques cellules restantes seraient appelées à disparaître complètement.

Rappelons que ce modèle laisse persister encore beaucoup d'inconnues sur la rapidité des phénomènes (en mois ou années), l'existence d'étapes de non-retour, le rôle des phénomènes de régénération des cellules bêta, etc.

C'est ce schéma théorique qui sous-tend tous les essais actuels de prévention ou de traitement radical du diabète de type 1 par des immunomodulations.

Fig. 13.1. Histoire naturelle du diabète de type 1.

B. Maladie chronique

Le diabète de type 1 est une maladie chronique nécessitant un engagement permanent du patient pour la gestion du traitement et sa participation active pour les soins quotidiens (+++).

L'acceptation (même si cela revient à accepter l'inacceptable) de la maladie est absolument nécessaire pour que le patient assume les grands principes du traitement et de sa surveillance, garants de l'obtention d'un contrôle glycémique permettant d'éviter ou de retarder les complications. Cette acceptation passe par plusieurs stades intermédiaires dont la sidération (« *sous le choc, je ne peux pas imaginer ce qui m'arrive* »), le marchandage (« *le corps médical doit se tromper, je ne peux pas être ainsi diabétique !* »), le déni (« *je refuse ce diabète qui m'ampute de mon insouciance* »), ou encore la dépression. L'arrêt au niveau de l'une de ces

étapes intermédiaires va singulièrement gêner la prise en charge thérapeutique.

Il existe aussi d'autres freins à une bonne adhésion du patient à son traitement. Nous citerons :

- la peur des hypoglycémies (surtout nocturnes) (++) ;
- la peur de prendre du poids ;
- la non-acceptation (pseudo-acceptation) de la maladie (*cf. supra*) ;
- le refus des contraintes (autosurveillance, régime, injection), en particulier au moment de l'adolescence ;
- les schémas d'insuline inadaptés à la physiologie ou aux modes de vie ;
- les erreurs techniques : injections trop profondes ou trop superficielles, réalisées toujours au même endroit et responsables de lipodystrophies (essentiellement lipo-hypertrophies) ;
- une maladie surajoutée méconnue (infection, candidose génitale).

À l'extrême, on peut citer le diabète dit « instable », qui se caractérise par :

- des épisodes itératifs de céto-acidoses et/ou d'hypoglycémies sévères ;
- des facteurs psychologiques au premier plan (manipulation de l'insulinothérapie, troubles du comportement alimentaire, sous-insulinisation volontaire pour contrôler le poids, etc.).

Il convient néanmoins d'éliminer les autres causes d'instabilité : la gastroparésie et le déficit des systèmes contra-insuliniques, telles les insuffisances endocriniennes essentiellement (thyroïde, surrénales, hypophyse), et plus rarement la présence d'anticorps anti-insuline bloquants à un titre élevé.

V. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

A. Principes généraux

Importance de l'éducation thérapeutique, visant à l'autonomisation maximale du patient :

- transfert des connaissances par l'enseignement collectif ou individualisé ;
- vérification des comportements ;
- importance des consultations infirmières et diététiques.

Définir des objectifs thérapeutiques personnalisés et acceptés (tableau 13.IV), y compris les objectifs de réduction du risque cardiovasculaire (*cf.* « Diabète de type 2 »). S'appuyer sur les principaux enseignements des études DCCT/EDIC (*cf.* encadré).

Tableau 13.IV. Objectifs glycémiques (+++)

| Objectifs glycémiques idéaux chez les diabétiques de type 1 non âgés | |
|--|--------------|
| Le matin à jeun | 1-1,20 g/L |
| Avant les repas | 0,8-1,2 g/L |
| 2 heures après les repas | 1,2-1,8 g/L |
| Au coucher | ≈ 1,2 g/L |
| À 3 heures du matin | > 0,8 g/L |
| HbA1c | ≤ 7 % |
| Hypoglycémies modérées | 0-5/semaine |
| Hypoglycémies « sévères » | 0 |
| Nombre d'autocontrôles | 3-6/jour |
| Nombre d'injections | 3-5 ou pompe |

Une insulinothérapie intensifiée réduit l'hémoglobine glyquée, retarde et réduit la gravité des complications micro et macroangiopathiques. Il existe une certaine mémoire du déséquilibre métabolique qui retentit sur l'histoire naturelle des complications, même après l'amélioration du contrôle glycémique. L'insulinothérapie intensifiée augmente le risque d'hypoglycémie sévère. L'objectif métabolique, la valeur cible de l'HbA1c, est une côte mal taillée entre ces deux risques. On remarquera toutefois que l'étude DCCT remonte aux années 1980-1990 et que les insulines utilisées étaient constituées exclusivement d'insuline humaine.

Les analogues de l'insuline de durée d'action courte ou longue ont le mérite de diminuer significativement le risque d'hypoglycémies sévères chez les patients avec diabète autoimmun, même s'ils ne l'annulent pas complètement. Cela conduit à des exigences actuelles renforcées en termes d'objectif d'HbA1c.

L'objectif idéal est ainsi une $HbA1c \leq 7\%$ pour un sujet adulte. Pour les enfants, un objectif supérieur est envisageable compte tenu du risque de retentissement des hypoglycémies sévères. Il en est de même à l'autre extrémité de la vie, chez le vieillard.

Ces objectifs pourront être obtenus grâce à l'établissement d'un contrat de confiance entre le patient et l'équipe soignante. Il faut signaler certaines attitudes médicales contre-productives assez fréquentes, telles que menacer le malade des complications (la peur n'est pas un bon moteur au volontarisme, elle paralyse plutôt), banaliser les contraintes (vivre avec un diabète n'est pas si simple que cela), répondre aux problèmes par une escalade technologique (la pompe n'améliorera pas un patient en plein déni de son diabète ou une femme présentant des troubles du comportement alimentaire), se résigner au déséquilibre sans avoir tout tenté encore et encore pour améliorer l'HbA1c, ignorer les demandes du patient en termes de contrôle du poids, de mode de vie, etc.

Études DCCT [4] et DCCT/EDIC [5] (++++)

Objectifs

Montrer la possibilité de diminuer la fréquence des complications microangiopathiques et neurologiques du diabète de type 1 en maintenant la glycémie à un niveau proche de la normale.

Plan expérimental

Étude prospective randomisée sur 6 ans, incluant 1 441 patients.

Patients

1 441 patients sur 29 centres aux États-Unis, recrutés pendant 6 ans avec un suivi moyen de 6,5 ans, présentant les critères classiques majeurs de diabète de type 1 : diabétiques depuis au moins un an, ayant une moyenne d'âge de 26 ans. Deux cohortes sont définies parmi ces patients : une cohorte est indemne de toute complication, donc suivie

en prévention primaire ; une cohorte avec présence de complications débutantes est suivie en prévention secondaire d'aggravation.

Intervention

Un groupe traité par insulinothérapie dite « conventionnelle », consistant en 1 ou 2 injections quotidiennes d'insuline sans adaptation des doses. Un groupe traité par insulinothérapie dite intensive, consistant en 3 à 4 injections quotidiennes ou la mise en place d'une pompe à insuline, avec autocontrôle glycémique quatre fois par jour et adaptation des doses d'insuline visant à obtenir une glycémie inférieure à 1,20 g/L à jeun, et inférieure à 1,80 g/L en postprandial.

Critères du jugement

Fond d'œil tous les 6 mois avec cotation de la rétinopathie sur une échelle de 25 points. Microalbuminurie annuelle, recherche clinique d'une neuropathie, évaluation clinique de la macroangiopathie, incidence des hypoglycémies sévères.

Principaux résultats

99 % des patients sont restés jusqu'au bout dans l'étude. La différence d'équilibre glycémique entre les 2 groupes est significative et stable pendant toute la durée de l'étude : 2 % d'HbA1c de différence, $p < 0,001$. L'insulinothérapie « intensive » réduit de manière significative le risque d'apparition d'une rétinopathie (incidence diminuée de 50 % sur 6 ans), ou d'aggravation de la rétinopathie (risque de progression diminué de 50 % sur 6 ans). L'insulinothérapie « intensive » diminue le risque d'apparition ou d'aggravation de la microalbuminurie de 30 à 40 %. De même, le risque d'apparition d'une neuropathie diminue de 70 % sur 5 ans. Les résultats ont conduit à l'arrêt prématuré de l'étude.

Le risque de complications macroangiopathiques était faible compte tenu de l'âge moyen bas des patients et de l'absence de facteurs de risque cardiovasculaire associés. Celui-ci ne diffère pas significativement d'un groupe à l'autre.

Le nombre d'hypoglycémies sévères est plus important dans le groupe traité de manière intensive mais sans séquelles neurologiques ni coma mortel.

Poursuite de l'étude DCCT : étude EDIC

Une grande partie des sujets de la première étude a continué à être suivie. Les patients du groupe contrôle ont intensifié leur insulinothérapie et ceux du groupe intensif, un peu moins sollicités, ont relâché leur effort. Les deux groupes se sont retrouvés avec des valeurs proches d'HbA1c autour de 7,8 %. Cette prolongation de l'étude a permis de montrer que l'incidence des complications de macroangiopathie avait aussi été influencée favorablement par la qualité de l'équilibre pendant la période DCCT dans le groupe intensif. Elle a aussi permis de mettre en évidence cette mémoire métabolique du déséquilibre qui retentit sur l'histoire naturelle des complications micro et macroangiopathiques, même après amélioration du contrôle glycémique.

Conclusion

Obtenir une moyenne glycémique proche de la normale permet de retarder l'apparition ou de ralentir la progression de la rétinopathie, de la néphropathie, de la neuropathie et de la coronaropathie dans le diabète de type 1. Un déséquilibre pendant plusieurs années pénalise le patient, même après amélioration du contrôle glycémique.

B. Autosurveillance

Les buts de l'autosurveillance sont :

- de suivre son diabète ;
- d'adapter ses doses ;
- d'avoir une idée de l'équilibre moyen ;
- de gérer les situations d'urgence.

La place de l'autosurveillance urinaire est faible : acétonurie matinale en cas d'hyperglycémie, de troubles digestifs, ou de maladie intercurrente. À noter qu'il est actuellement possible de mesurer les corps cétoniques sur le sang capillaire avec certains appareils.

L'autosurveillance glycémique doit être réalisée au moins 4 fois par jour (préprandial et coucher) et de temps en temps à 3 heures du matin et en

postprandial. Les lecteurs portables sont de plus en plus simples et rapides à la condition d'une bonne technique de production de la goutte de sang. Leur exactitude, environ 15 % de variation par rapport à la glycémie de laboratoire, suffit pour l'autocontrôle glycémique par le patient ou les soignants.

Il faut également noter l'utilité d'un carnet de surveillance du diabète bien tenu, et l'utilisation possible de logiciels d'analyse des données.

Les progrès des dispositifs de mesure du glucose sous-cutané en continu permettent actuellement de proposer à certains patients le port d'un tel appareil en ambulatoire, soit en guise de holter glycémique, soit d'outil d'auto-adaptation de l'insulinothérapie.

C. Surveillance

1. Hémoglobine glyquée

Fixation non enzymatique (glycation d'une protéine par la réaction de Maillard) et irréversible (réarrangement d'Amadori) du glucose sur toutes les hémoglobines.

Fraction la plus spécifique d'hémoglobine glyquée : HbA1c.

Les méthodes autorisées sont standardisées et certifiées pour donner des résultats similaires à ceux de l'étude DCCT. Il s'agit des méthodes HPLC (*high pressure liquid chromatography*), immunologiques, avec une valeur normale entre 4 et 6 %.

Le résultat d'HbA1c est habituellement exprimé en unités « NGSP/DCCT », c'est-à-dire en pourcentage de l'hémoglobine totale (mode d'expression des références dans ce chapitre). De nouvelles unités peuvent aussi figurer sur les bons de réponse : les unités « IFCC », exprimées en mmol HbA1c/mol Hb. Un tableau de correspondance entre valeur d'HbA1c et glycémie moyenne peut aussi être fourni à titre indicatif sur la feuille de résultat.

L'objectif pour le diabétique adulte est une valeur d'HbA1c inférieure ou égale à 7 %, tolérance jusqu'à 8 % pour l'enfant de 6 à 12 ans et 8,5 % pour le jeune enfant (< 6 ans). Chez le sujet âgé, l'objectif est à discuter en fonction de l'état clinique.

L'hémoglobine glyquée reflète l'équilibre des 2 à 3 mois précédents (7 % correspondant à une glycémie moyenne de 1,5 g/L ; 9 % correspondant à une glycémie moyenne de 2,1 g/L). Elle est le meilleur indicateur du risque de complications.

Les causes d'erreur de la mesure de l'HbA1c sont : anémie hémolytique, urémie, hémoglobinopathie, traitement par EPO, saignées. Dans ces cas, le dosage de fructosaminémie peut avoir un intérêt.

2. Autres éléments de surveillance

Consultation spécialisée au moins 3 à 4 fois par an et surveillance des éléments suivants :

- profil lipidique, créatinine, microalbuminurie, ECBU et ECG (une fois par an) ;
- examen ophtalmologique (FO ou rétinographie par caméra non mydriatique) au moins une fois par an pour ce qui est du dépistage. Dès qu'il y a des lésions de rétinopathie diabétique, la prise en charge par l'ophtalmologiste peut être plus rapprochée.

D. Traitement insulinique

Le traitement principal du diabète de type 1 est un traitement à vie, palliatif.

1. Variétés d'insuline

a. Insuline recombinante

L'insuline humaine recombinante est strictement identique à l'insuline humaine.

b. Analogues de l'insuline

Les analogues de l'insuline sont structurellement modifiés pour obtenir des propriétés pharmacodynamiques intéressantes. Les analogues rapides sont obtenus en modifiant la partie de la molécule participant à la formation des hexamères d'insuline. Les analogues lents sont obtenus soit

en modifiant le point isoélectrique de la molécule (Lantus[®], insuline parfaitement soluble à pH acide et précipitant au pH physiologique pour former un dépôt sous-cutané à libération lente), soit en formant un analogue acylé (adjonction d'un acide gras à courte chaîne), susceptible d'être adsorbé par l'albumine et ralenti dans sa solubilisation (Levemir[®]). Les analogues rapides ont l'avantage d'être rapidement actifs au moment de la prise alimentaire et de ne pas persister pendant la phase interprandiale. Ils seront injectés juste avant de passer à table. Les analogues lents ont une action prolongée, sans pic d'activité, et relativement reproductible d'un jour à l'autre. Ils seront administrés en 1 ou 2 injections à heure fixe. Ces analogues sont toujours concentrés à 100 U/mL.

Il existe donc une gamme de produits qui diffèrent par leur durée d'action :

- les analogues rapides (3 à 5 heures : Humalogue[®], Novo rapid[®], Apidra[®]) ;
- les insulines humaines rapides (4 à 8 heures : Actrapid[®], Insuline rapide Lilly[®] ou Insuman[®]) qui couvrent les besoins prandiaux ;
- les insulines humaines ralenties par la protamine, d'action intermédiaire (9 à 16 heures : NPH, pour *Neutral Protamine Hagedorn*), ou par un excès de zinc, d'action prolongée (environ 24 heures : Ultratard[®]) ;
- et les analogues lents (20 à 24 heures : Lantus[®], 12 à 24 heures : Levemir[®]), qui couvrent les besoins basaux.

Il existe aussi des mélanges préconditionnés d'analogues rapides et d'analogues ralentis par la protamine (Humalogue mix[®] 25 ou 50, Novomix[®] 30, 50 et 70), dont le numéro correspond à la proportion d'analogue rapide présent dans le mélange.

2. Facteurs de résorption sous-cutanée

Ces facteurs de résorption sont :

- la profondeur ;
- la zone ;

- la dose (variation intra-individuelle de 15 à 50 %) ;
- l’environnement thermique ;
- l’activité musculaire au niveau du membre où a été réalisée l’injection (la vasodilatation accélère le passage de l’insuline dans le sang).

3. Vecteurs

Les vecteurs sont de deux types :

- les stylos à insuline réutilisables ou jetables pour toutes les insulines solubles, plus pratiques que les seringues jetables ;
- les pompes portables pour l’administration continue, modulée et sous-cutanée d’insuline humaine, ou mieux d’analogue rapide. Plus efficaces, plus flexibles mais plus contraignantes et plus chères que le traitement basal – bolus par injections multiples ; à réserver aux échecs de l’insulinothérapie optimisée.

4. Schémas

Ces schémas, représentés dans la figure 13.2, sont à choisir suivant l’acceptation, l’autonomisation du patient et les objectifs thérapeutiques. Actuellement, le traitement le plus utilisé est un schéma type basal - bolus utilisant les analogues lents en 1 ou 2 injections pour assurer l’insulinisation basale - et des injections prandiales d’analogues rapides pour assurer la métabolisation des repas. Ce schéma à 4 ou 5 injections quotidiennes est bien accepté parce qu’il limite le risque d’hypoglycémie et permet de moduler l’insulinothérapie aux diverses circonstances de la vie (possibilité de retarder l’heure ou de sauter un repas, grasse matinée, etc.).

Fig. 13.2. Schémas du traitement insulinique.

5. Doses

En général, moins de 1 U/kg de poids, auto-adaptation en fonction des glycémies (rétrospective \pm instantanée), de l’activité physique et de l’alimentation prévues.

Une méthode personnalisée dite « insulinothérapie fonctionnelle » est développée dans de nombreux centres. Elle vise à éduquer le patient diabétique pour qu'il puisse adapter son insulinothérapie à son mode de vie. Elle est fondée sur une étude analytique des raisonnements d'adaptation des doses d'insuline, distinguant :

- l'insuline pour vivre (basale) ;
- l'insuline pour manger (schématiquement fondée sur un ratio d'unités d'insuline par unité alimentaire de 10 g de glucides) ;
- l'insuline pour traiter (l'adaptation de l'insuline rapide pour corriger une hypo ou une hyperglycémie) ;
- l'insuline pour l'activité physique et autres situations de vie.

Cette méthode vise à conférer plus d'autonomie et à libérer le patient de certaines contraintes qui retentissent défavorablement sur la qualité de vie.

6. Effets secondaires de l'insulinothérapie

Les effets secondaires sont les suivants :

- hypoglycémies (*cf.* chapitre 11 : « Hypoglycémie ») ;
- prise de poids (+ 5 kg dans l'essai DCCT) ; l'optimisation du contrôle glycémique a tendance à faire prendre du poids (augmentation de la masse maigre, suppression de la glycosurie, resucrage des hypoglycémies) ;
- allergie rarissime ;
- lipoatrophies d'origine immunologique ;
- lipohypertrophies si piqûres au même endroit.

E. Traitement non insulinique

Accompagnement et soutien psychologique comme pour toute maladie chronique.

Alimentation variée et sans interdits, mais horaires et apports glucidiques réguliers (notion d'équivalence, d'index glycémique, de collations même si celles-ci sont moins de mise avec les analogues rapides, *cf. infra*).

Exercice physique à recommander et à prendre en compte pour les doses d'insuline ; risque d'hypoglycémie (*cf. infra*).

Utilité des associations de patients (AFD : Association française des diabétiques, AJD : Aide aux jeunes diabétiques) pour le soutien psychologique et comme sources d'information, d'activités de groupe, de défense des intérêts communs auprès des pouvoirs publics, des compagnies d'assurances, etc.

F. Voies d'avenir

Parmi les voies d'avenir, nous proposons des notions générales à travers les points suivants :

- amélioration des capteurs de glycémie : implantabilité, lecture directe, lien au matériel d'injection, etc. ;
- insuline inhalée ou autres voies d'administration : orale, patch percutané ;
- nouveaux analogues de très longue durée d'action ;
- pompes « patch » jetables ;
- pompes implantables plus ou moins rétrocontrôlées (pancréas artificiel) ;
- greffes de pancréas (cette dernière est déjà la règle, sauf contre-indication chez le diabétique néphropathe) et d'îlots ;
- développement des programmes de transplantation de cellules souches ;
- prévention : immunothérapie, vaccination des sujets à risque ;
- action permettant la régénération des cellules bêta.

VI. CAS PARTICULIERS

A. Diabète de l'enfant et de l'adolescent

La fréquence des céto-acidoses est révélatrice. Risque d'œdème cérébral accru en cours de réanimation de ces épisodes (se méfier d'une normalisation trop rapide de la glycémie au cours de la réanimation).

Hypoglycémie : l'innocuité cérébrale des hypoglycémies sévères chez l'enfant de moins de 6 ans n'est pas prouvée.

Diabète difficile à équilibrer (augmentation des besoins en insuline pendant la puberté d'environ 50 %) et mal accepté psychologiquement pendant l'adolescence

Fréquence croissante de la part du diabète de type 2 chez l'enfant aux États-Unis du fait de l'épidémie d'obésité massive.

B. Diabète au féminin

1. Diabète gestationnel

Un véritable diabète de type 1 peut être dépisté pendant la grossesse (intérêt de la mesure des anticorps au cours du diabète gestationnel : voir chapitre 2, p. 57).

2. Contraception

Dans ce cas, les estroprogestatifs sont habituellement contre-indiqués, sauf si le diabète est récent, bien équilibré et sur une période courte. Les progestatifs dérivés des norstéroïdes sont contre-indiqués.

3. Grossesse

Ce point est particulièrement développé dans le chapitre 2 : « Diabète gestationnel ».

Le pronostic est quasi normal si l'équilibre est parfait dès la conception (grossesse programmée) et ce jusqu'à l'accouchement, et si le diabète n'est pas compliqué. En cas de désir de grossesse, utiliser des analogues de l'insuline, qui ont reçu l'agrément pour leur utilisation chez la femme enceinte.

Se souvenir que la grossesse peut retentir sur le diabète :

- baisse physiologique de l'hémoglobine glyquée ;

- augmentation des besoins en fin de grossesse et diminution dans le *post-partum* précoce ;
- risque d'aggravation de la rétinopathie et de la néphropathie si celles-ci ne sont pas parfaitement stabilisées auparavant.

Il existe une contre-indication absolue, l'insuffisance coronaire. D'où l'importance de réaliser un bilan des complications dans la période de « programmation » de la grossesse.

Les objectifs glycémiques sont très stricts (à jeun < 0,9 g/L, en postprandial < 1,20 g/L), l'autosurveillance est répétée, l'insulinothérapie optimisée et le suivi diabéto-obstétrical au moins mensuel.

4. Ménopause

Lors de la ménopause, l'hormonothérapie substitutive par voie percutanée ne sera envisagée que si elle s'avère médicalement indiquée (ostéoporose).

C. Diabète chez la personne âgée

L'insulinothérapie ne doit pas être crainte chez la personne âgée. Elle permet de diminuer le nombre des comprimés pris quotidiennement, d'éviter certains risques d'interférence médicamenteuse et surtout de permettre un accompagnement sûr de la personne âgée (la venue une ou plusieurs fois par jour d'une infirmière au domicile du patient pour réaliser la mesure de la glycémie et l'injection d'insuline).

D. Diabète en situation de jeûne (+++)

En cas d'intolérance gastrique, ne jamais arrêter l'insuline. Essayer des collations liquides fractionnées, sinon passer en hospitalisation pour l'administration de solutés glucosés IV. Toujours penser à vérifier la cétonurie ou la cétonémie car les troubles digestifs peuvent être révélateurs d'une cétose débutante.

Lorsqu'un examen nécessite d'être à jeun plus d'une heure, l'hospitalisation est prévue pour assurer une perfusion glucosée et

maintenir l'insuline sous-cutanée (pour certains, elle est réduite de 25 %). Encore que cela ne soit plus vraiment nécessaire pour les patients sous analogue lent, qu'il suffit de laisser agir.

Chirurgie avec réalimentation dans les 24 heures : apports glucosés habituels sous forme de perfusion IV. Maintenir l'insulinothérapie basale et prévoir des suppléments d'insuline ultrarapide sous-cutanée à la demande, en fonction des chiffres des glycémies capillaires.

Dans le cas d'une chirurgie plus lourde et d'un jeûne plus long, préférer l'infusion continue par voie veineuse à la seringue électrique, en association avec l'administration IV de solutés glucosés.

Points clés

- Le diabète de type 1 est lié à une carence absolue en insuline par destruction auto-immune des cellules bêta pancréatiques.
- Le principal gène de prédisposition est représenté par les antigènes de classe 2 du complexe majeur d'histocompatibilité: HLA-DR3, DR4, DQB1*0201 et DQB1*0302.
- Il survient habituellement avant 35ans (pic à l'adolescence) mais peut survenir à tout âge.
- Le diagnostic peut être clinique devant la triade classique «maigreur + cétose + âge <35ans ».
- Si un de ces critères manque, valeur diagnostique des auto-anticorps anti-ICA, GAD, IA2, insuline.
- Le diabète de type 1 est une maladie chronique qui demande une participation active du patient pour les soins quotidiens.
- Une insulinothérapie intensifiée réduit l'hémoglobine glyquée, retarde et réduit la gravité des complications microangiopathiques et macroangiopathiques.

Diabète de type 2

| | |
|--------------------------|---------------|
| I. ÉPIDEMIOLOGIE | IV. ÉVOLUTION |
| II. PHYSIOPATHOLOGIE | V. TRAITEMENT |
| III. SIGNES CLINIQUES ET | |

Objectifs pédagogiques

CEEDMM

- ▶ Connaître le seuil glycémique.
- ▶ Savoir différencier un diabète de type 2 d'autres causes d'hyperglycémie.
- ▶ Savoir définir et utiliser l'HbA1c, connaître les seuils d'HbA1c souhaitables et l'attitude thérapeutique appropriée selon les résultats.

I. ÉPIDEMIOLOGIE

Le diabète de type 2 représente 80 à 90 % des diabètes.

Sa prévalence est de 2,78 % de la population dépendant du régime général (traitement par hypoglycémifiants oraux et/ou insuline). La prévalence extrapolée à la population générale est de 3,95 % (2007), dont 0,41 % traités par l'insuline seule.

Il existe plus de 2 millions de diabétiques en France, et plus de 200 000 à 300 000 diabétiques sont traités par le régime seul.

La prévalence augmente avec l'âge : près de 10 % de la tranche 65-79 ans. L'accroissement de la prévalence en France est de 5,7 %/an (CNAM 2000-2007).

Les personnes à risque sont les personnes obèses, présentant une anomalie du métabolisme glucidique, ayant des antécédents familiaux de diabète de type 2. Certaines ethnies (noirs, hispaniques) sont plus touchées.

Le diabète de type 2 est découvert le plus souvent à l'âge adulte. L'insulinorésistance, qui prédomine au début de la maladie (figure 13.3), permet un traitement oral dans les premières années. Il existe probablement plusieurs causes différentes de ce type de diabète.

Fig. 13.3. Histoire naturelle du diabète de type 2 (d'après [6]).

II. PHYSIOPATHOLOGIE

La physiopathologie commune du diabète de type 2 est représentée dans la figure 13.4.

L'insulinorésistance se caractérise par :

- l'incapacité de l'insuline à obtenir une réponse maximale au niveau de ses organes cibles ;
- au niveau du muscle lors de la charge en glucose, elle aboutit à un défaut de captation musculaire du glucose ;
- au niveau hépatique, on note un accroissement de la production hépatique de glucose, à l'origine de l'hyperglycémie à jeun.

Il existe également une insulinorésistance adipocytaire.

L'insulinopénie relative est caractérisée par une insuffisance de sécrétion d'insuline, compte tenu du niveau de la glycémie. Ce trouble, qui est présent dès le début de la maladie, est évolutif, inéluctable et s'aggrave avec l'âge et la durée du diabète, jusqu'à conduire au maximum au diabète insulinonécessitant.

Fig. 13.4. Physiopathologie de la forme commune du diabète de type 2 (80 % des cas).

A. Facteurs génétiques

L'importance des facteurs génétiques peut s'apprécier dans le tableau 13.V.

Tableau 13.V. Fréquence estimée du diabète de type 2 chez les apparentés de diabétiques

| | |
|-------------------------------|------------|
| Population générale française | 2 à 4 % |
| Jumeaux vrais | 90 à 100 % |
| 2 parents diabétiques | 30 à 60 % |
| 1 apparenté au premier degré | 10 à 30 % |

Plusieurs gènes sont incriminés dans l'apparition d'un diabète de type 2, ces gènes ayant un rôle dans le développement pancréatique ou la synthèse de l'insuline.

B. Glucotoxicité

L'hyperglycémie aggrave le déficit de l'insulinosécrétion pancréatique ainsi que l'insulinorésistance, notamment par l'élévation du seuil du « glucose *sensor* » des cellules bêta.

C. Lipotoxicité

La non-freination de la lipolyse en raison de l'insulinopénie et de l'insulinorésistance des adipocytes est responsable d'une augmentation des acides gras libres. Cette augmentation des acides gras libres augmente le « seuil *sensor* » de l'insulinosécrétion et aggrave la diminution de l'insulinosécrétion. Elle augmente également l'utilisation du glucose stimulée par l'insuline.

D. Adipokines

L'insulinorésistance est en partie liée à la sécrétion d'adipokines par les adipocytes comme le TNF.

Physiopathologie du diabète de type 2 –
Ce que le patient doit savoir

Définie comme une réponse diminuée à l'administration d'insuline exogène, l'insulinorésistance (figure 13.5) est favorisée par l'obésité androïde, l'âge et la sédentarité.

Elle s'accompagne d'anomalies comme dans le cas du syndrome X (2005), caractérisé par une obésité androïde associée à deux des anomalies suivantes :

- une hypertriglycéridémie ;
- un niveau d'HDLc diminué ;
- une HTA ;
- une hyperglycémie à jeun ou un diabète.

Le profil est à haut risque cardiovasculaire.

Les causes de l'insulinorésistance sont les suivantes :

– non modifiables : la génétique ;

– modifiables :

- la sédentarité \Rightarrow activité physique ;

- l'excès pondéral \Rightarrow alimentation équilibrée et adaptée au poids.

Les conséquences de l'insulinorésistance sont un risque vasculaire accru du fait du diabète et des autres anomalies souvent associées : hypertension artérielle (HTA), dyslipidémie, etc.

Fig. 13.5. Insulinorésistance hépatique et périphérique (musculaire et adipocytaire) (d'après [7]).

III. SIGNES CLINIQUES ET DEPISTAGE

A. Signes cliniques

Ils sont secondaires à l'hyperglycémie. Cette forme de diabète passe souvent inaperçue car l'hyperglycémie se développe graduellement et les patients, bien qu'asymptomatiques, sont à risque de développer des complications micro et macrovasculaires. La décompensation sévère du diabète peut entraîner les symptômes suivants :

- polyurie ;

- polydipsie (soif) ;

- amaigrissement ;

- prurit vulvaire chez la femme et balanite chez l'homme ;

- infections récidivantes ou traînantes.

B. Dépistage par la glycémie veineuse à jeun

Quand doit-il être réalisé ?

- chez tous les sujets présentant des signes cliniques évocateurs de diabète ;

- chez tous les sujets âgés de plus de 40 ans (à répéter tous les 3 ans en l'absence de facteur de risque de diabète existant, et plus précocement en cas d'apparition d'un facteur de risque, le risque de développer un diabète de type 2 augmentant avec l'âge) ;
- chez les patients qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque (à répéter tous les ans en cas de bilan normal).

Le dépistage est réalisé dans les cas suivants :

- IMC ≥ 27 kg/m² ;
- un parent diabétique au premier degré ;
- antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale ;
- HTA $> 140/90$ mmHg ;
- hypertriglycémie > 2 g/L et/ou HDLc $< 0,35$ g/L ;
- hyperglycémie modérée à jeun connue (glycémie à jeun entre 1,10 et 1,25 g/L) ;
- antécédent de diabète cortico-induit ;
- obésité abdominale : selon les normes européennes, TT > 80 cm (femme) et TT > 94 cm (homme) (TT indiquant le tour de taille).

C. Arguments en faveur d'un diabète de type 2 lors d'une hyperglycémie

Les arguments sont les suivants :

- âge supérieur à 40 ans ;
- antécédent familial de diabète de type 2 ;
- facteurs de risque cardiovasculaire associés, dans le cadre d'un syndrome d'insulinorésistance, dyslipidémie, HTA ;
- IMC > 27 kg/m² ;
- localisation androïde des graisses (obésité abdominale) ;
- antécédent de diabète gestationnel ou de diabète cortico-induit ;
- cétonurie absente.

D. Diagnostics différentiels (++++)

1. Diabète de type 1 lent (LADA)

Ce diabète est caractérisé par la minceur du patient, l'absence d'antécédents familiaux et par la présence de taux d'IA2 et de GAD positifs.

2. Diabètes génétiques

Il s'agit de diabètes survenant dans un contexte d'antécédents familiaux et d'atypie :

- diabète MODY 2 : diabète modéré du sujet jeune ;
- diabète MODY 3 : diabète sévère du sujet jeune ou rapidement insulinorequérant ; pseudo-type 1 ;
- diabète mitochondrial à transmission maternelle, rétinite pigmentaire, surdité.

IV. ÉVOLUTION

L'insulinopénie s'aggrave avec le temps et le diabète de type 2 devient insulinorequérant dans la majorité des cas. Cette insulinopénie s'aggrave selon l'équilibre glycémique (glucotoxicité et lipotoxicité) décrit dans la figure 13.6.

Le pronostic de la maladie repose sur les complications, elles-mêmes dépendantes de l'équilibre glycémique, lipidique et tensionnel.

Fig. 13.6. Déclin aggravé de la fonction des cellules β lorsque le diabète est mal contrôlé.

V. TRAITEMENT

A. Principes généraux

Les objectifs du traitement sont (+++) :

- la normalisation de l'HbA1c (< 6,5 %) ;

- l'amélioration des glycémies et de l'insulinosensibilité ;
- la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire (tabac, HTA, dyslipidémie).

Les moyens pour traiter sont :

- l'activité physique ;
- le régime hypocalorique en cas de surcharge pondérale, sans sucres d'absorption rapide ;
- les traitements oraux ;
- les analogues du GLP1 ;
- l'insuline.

B. Surveillance glycémique

1. Surveillance de l'HbA1c

Elle est essentielle à la surveillance du traitement et à l'évaluation du risque de complications.

Un objectif personnalisé est à transmettre au patient.

Les recommandations concernent le dosage à faire tous les 3 mois.

Suivant le taux de l'HbA1c, le contrôle sera qualifié de la façon suivante :

- si $< 6,5-7\%$, le contrôle est bon ;
- si 7 à 8% , la qualité du contrôle est à interpréter selon le contexte clinique ;
- si $> 8\%$, le contrôle est mauvais, d'où une modification thérapeutique indispensable.

2. Autosurveillance glycémique (ASG)

a. Traitement oral

L'ASG n'est pas systématique ; elle est nécessaire en cas de pathologie déséquilibrant le diabète, ou de modification du traitement du diabète.

L'ASG est un outil précieux d'éducation :

- pour sensibiliser le patient à l'intérêt de la diététique et de l'exercice physique régulier ;

- pour déterminer la posologie d'un sulfamide hypoglycémiant au début ou lors d'un changement d'hypoglycémiant, ou après ajout d'un traitement pouvant modifier l'insulinosécrétion ou l'insulinosensibilité (inhibiteur de l'enzyme de conversion, par exemple) ;
- lors d'une maladie intercurrente ou de la prescription d'un médicament diabétogène ;
- pour suivre l'évolution de l'insulinopénie.

Le traitement est le plus souvent de 1 à 3 cycles hebdomadaires, à jeun au réveil, à 12 heures avant le déjeuner et à 17 heures.

b. Diabète insulinotraité

L'ASG est nécessaire pour l'adaptation des doses d'insuline.

Il faut au minimum autant de contrôles capillaires que d'injections (1 glycémie capillaire avant chaque injection d'insuline).

La surveillance glycémique –
Ce que le patient doit savoir

HbA1c : fraction de l'hémoglobine susceptible de se glyquer de façon stable ; elle permet d'estimer l'équilibre glycémique des 2 à 3 mois précédant le prélèvement. Ce n'est pas une moyenne des glycémies, le sucre collé à l'Hb ne se « décolle » pas en cas d'hypoglycémie.

Dosage à faire tous les 3 à 4 mois.

Objectif d'HbA1c défini pour chaque patient : objectif dont le patient doit être informé.

L'absence d'hypoglycémie est également un critère d'équilibre du diabète.

C. Prise en charge thérapeutique (+++)

1. 1^{re} étape : les règles hygiénodietétiques

a. 108.3.1.1 a. Activité physique

Elle nécessite au préalable une évaluation cardiologique.

Intérêt de l'exercice physique régulier

Les intérêts sont nombreux :

- diminution de l'incidence du diabète de type 2 dans une population à risque ;
- amélioration de l'insulinorésistance et des paramètres métaboliques (action brève de 24 à 30 heures) ;
- amélioration des chiffres tensionnels à l'effort ;
- augmentation de la masse maigre et diminution de la masse grasse, sans modification pondérale notable en l'absence de contrôle alimentaire associé.

Type d'exercice physique

Privilégier les activités d'endurance : marche, cyclisme, natation, golf, jogging, ski de fond, etc.

Profiter des actes de la vie courante, ludiques et professionnels.

L'intensité est progressive et adaptée au contexte personnel de sédentarité, sans dépasser 50 à 70 % de la FMT (fréquence cardiaque maximale théorique, qui se calcule selon la formule : $FMT = 220 - \text{âge}$) ; par exemple, pour un sujet de 50 ans, la fréquence cardiaque à l'effort ne doit pas dépasser 119 battements/min.

Durée de l'exercice physique

Au moins 30 min/jour, par tranches d'au moins 10 min.

Insister sur les déplacements à pied ou à vélo ; la montée des escaliers peut constituer une activité physique urbaine.

Contre-indications

Les contre-indications sont les suivantes :

- insuffisance coronarienne non stabilisée ;
- HTA d'effort ;
- rétinopathie proliférante non stabilisée.

Précautions

Il s'agira de faire attention :

- à la macroprotéinurie ;

- aux traitements hypoglycémiants (insulinosécréteurs, insuline) ;
- aux bêtabloquants ;
- aux pieds.

Noter que la prescription de l'exercice physique est un acte médical nécessitant une évaluation des risques du patient et de ses capacités.

Activité physique –
ce que le patient doit connaître

Faire connaître :

- l'effet bénéfique de l'exercice physique ;
- l'amélioration de la masse musculaire ;
- l'intérêt des activités quotidiennes telles que ménage, bricolage, jardinage, économiser sa voiture, monter les escaliers à pied, etc. ;
- la progression, la durée et l'intensité de l'exercice ainsi que l'adaptation à chacun selon l'avis médical.

b. Alimentation

Régime diabétique hypocalorique (si excès pondéral), équilibré, sans sucres d'absorption rapide.

Les objectifs sont la perte de 5 à 10 % du poids au diagnostic de la maladie, en cas de surcharge pondérale, et la correction avant tout des troubles du comportement alimentaire (grignotages).

Prescription diététique

La prescription diététique doit tenir compte :

- du poids du sujet ;
- de son activité physique ;
- de ses habitudes alimentaires ;
- de ses interdits éventuels (+) ;
- de ses coutumes ethniques (+) ;
- de ses contraintes professionnelles (+).

Principes généraux

Apport calorique adapté au poids.

La répartition est la suivante, à raison de trois repas journaliers :

- glucides : 50-55 % (moins en cas d'hypertriglycémie ou d'obésité morbide) ;
- lipides : 30-35 % ;
- protides : 20 %, représentant 1 g/kg (poids)/jour.

Particularités des glucides

Il s'agit de limiter les sucres purs sans les « diaboliser » : sucre, bonbons, miel, confiture, boissons sucrées.

Les glucides doivent être pris au sein d'un repas mixte (la consommation de légumes et de féculents permet une meilleure absorption des glucides et abaisse le pic prandial d'hyperglycémie), et les aliments à index glycémique bas seront privilégiés, tels que pâtes, légumes secs, céréales, pain complet.

À titre d'exemple, 100 g de féculents cuits (soit 20 g de glucides) sont l'équivalent de :

- 100 g de pommes de terre, pâtes, riz, semoule cuits ;
- 60 g de légumes secs (lentilles, haricots blancs) ;
- 40 g de pain ;
- 30 g de farine ou de céréales.

Autre exemple, un fruit de 150 g (soit 15 g de glucides) correspond à :

- 1 pomme, orange, poire, pêche ou brugnon ;
- 1/2 pamplemousse ;
- 2 clémentines ;
- 3 abricots ;
- 4 prunes ;
- 1/2 banane ;
- 250 g de fraises, framboises ou groseilles ;
- 100 g de raisins ;
- 12 cerises.

2. 2^e étape : les règles hygiénodététiques associées au traitement médicamenteux

a. Antidiabétiques oraux

Ils sont regroupés dans les tableaux 13.VI et 13.VII.

| SENSIBILISATEURS | | INSULINOSÉCRÉTEURS | | | |
|------------------|--|------------------------------------|---|--|--|
| +++) | Glitazones | Sulfamides | Glinides | Inhibiteurs de la DPPIV | INHIBITEURS DE L'α – GLUCOSIDASE |
| Prise de poids | Intérêt de l'association à la Metformine: synergie sur l'insulinorésistance moindre prise de poids Effet bénéfique sur la stéatose hépatique et sur la dyslipidémie (proglitazone) | Efficacité sur l'insulinosécrétion | Efficacité sur l'insulinosécrétion Utilisable chez le sujet âgé jusqu'à 75ans Pas de contre-indication rénale (extension d'AMM dans l'insuffisance rénale même sévère) Durée d'action courte avec absence de prise du cp si pas de prise alimentaire | Absence d'hypoglycémie Utilisable chez le sujet âgé Amélioration des glycémies postprandiales Absence de prise de poids | Utilisable chez le sujet âgé Utilisable dans le cas d'insuffisance rénale (clairance >25mL/ min) Utilisable dans le cas d'insuffisance hépatique |
| Prise de poids | ↓ 1 % HbA1c | ↓ 1 % HbA1c | ↓ 1 % HbA1c | ↓ 0,5 à 1% HbA1c | ↓ 0,5 % HbA1c |

Tableau 13.VI. Classification des antidiabétiques oraux

| SENSIBILISATEURS | | INSULINOSÉCRÉTEURS | | | |
|--------------------------------|--|--|---|--|---|
| | Glitazones | Sulfamides | Glinides | Inhibiteurs de la DPPIV | INHIBITEURS DE L'α – GLUCOSIDASE |
| es que | Agonistes des récepteurs nucléaires PPAR γ Diminuent l'insulinorésistance surtout au niveau adipocytaire et indirectement musculaire | Stimulent l'insulinosécrétion | Stimulent l'insulinosécrétion, durée d'action courte qui «couvre le repas» | Inhibition de l'activité de la DPPIV, enzyme détruisant le GLP1, augmentation de l'insulinosécrétion en fonction de la glycémie, diminution des glycémies postprandiales | Empêchent l'hydrolyse des glucides complexes (amidon) ⇒ retardent l'absorption du glucose ⇒ atténuent le pic postprandial (20%) |
| → à milieu repas mie, | Hépatiques: surveillance ASAT/ ALAT avant la mise en route et tous les 2 mois, la première année Prise de poids Anémie: surveillance de la NFS | Risque d'hypoglycémie surtout par dosage inadapté aux besoins et interaction médicamentieuse Allergie | Risque d'hypoglycémie moindre et durée plus courte qu'avec les sulfamides Absence d'allergie croisée avec les sulfamides | Infection ORL Allergie | Troubles digestifs: flatulences, diarrhées ⇒ augmentation progressive de la posologie |

| | | | | | |
|--------------|---|---|---|--|------------------------|
| que: tion | Edèmes des MI Possible aggravation de l'HTA et de l'insuffisance cardiaque Risque fracturaire | | | | |
| sauf guë | Insuffisance rénale sévère Insuffisance hépatique Insuffisance cardiaque ou antécédent Grossesse, allaitement | Grossesse et allaitement Insuffisance hépatique sévère Insuffisance rénale sévère Allergie aux sulfamides Association au myconazole | Grossesse Allaitement Insuffisance hépatique | Insuffisance rénale sévère ou modérée Insuffisance hépatique (taux d'ASAT ou ALAT 3fois la normale): surveillance tous les 3 mois la 1re année Insuffisance cardiaque | Maladies digestives |

b. Insulinothérapie

Quand ?

Plusieurs signes entrent en jeu pour déterminer la mise en place d'une insulinothérapie :

- signes d'insulinorequérance (amaigrissement, asthénie, amyotrophie) ;
- échec du traitement oral ;

- lorsque l’HbA1c reste supérieure à 8 % malgré un traitement oral maximal ou un traitement par GLP1, compte tenu du terrain, et lorsque la diététique et l’activité physique ne sont pas améliorables ;
- après avoir vérifié l’observance thérapeutique du patient ;
- lorsque l’HbA1c reste supérieure aux objectifs fixés avec le patient ;
- contre-indications ou intolérance aux hypoglycémiant oraux ou aux analogues du GLP1 ;
- dans certaines situations transitoires telles que des affections intercurrentes (plaie de pied, chirurgie, après un accident coronarien, grossesse, etc.).

Comment ?

Insulinothérapie combinée

Elle consiste en une injection d’insuline combinée à des hypoglycémiant oraux.

Elle est réalisée en l’absence de contre-indication aux hypoglycémiant oraux et lorsque l’insulinoréquence n’est encore que partielle.

La procédure est la suivante :

- commencer par une injection d’insuline intermédiaire (NPH) au coucher ou d’analogue lent (Lantus[®], Lévémir[®]) ;
- possibilité de faire l’injection à d’autres moments que le coucher en cas d’utilisation du Lantus[®] ;
- débiter par 0,2 U/kg de poids/jour, en adaptant progressivement la dose selon la glycémie capillaire à jeun (dose moyenne de 40 U/j et objectif glycémique habituel au réveil $\leq 1,10$ g/L).

Tableau 13.VII. Agonistes ou analogues du GLP1

| | |
|----------------|---|
| Administration | Par voie sous-cutanée |
| Mode d’action | Augmentation de l’activité GLP1 (figure 13.7) Augmentation de l’insulinosécrétion liée à la glycémie |
| Intérêt | Amélioration des glycémies pré et |

| | |
|------------------------------|--|
| | surtout postprandiales Absence d'hypoglycémie Perte de poids Amélioration des dyslipidémies, de l'HTA et de la stéatose |
| Effets secondaires | Digestifs : nausées, vomissements Hypoglycémies en cas d'association aux insulinosécréteurs Rares cas d'insuffisance rénale |
| Contre-indications | Insuffisance rénale Antécédents de pancréatopathie Absence d'expérience chez l'enfant |
| Effets métaboliques attendus | Diminution de 1 à 1,5 % de l'HbA1c |

Fig. 13.7. Différents sites d'action des antidiabétiques oraux.

Les intérêts d'une insulinothérapie combinée sont les suivants :

- simplicité de l'adaptation de la dose d'insuline sur la glycémie du matin ;
- efficacité comparable de ce schéma à 2 injections d'insuline par jour pour une moindre prise de poids ;
- nécessité d'une insulinosécrétion résiduelle ; ne peut donc être que transitoire.

Insulinothérapie exclusive

Elle consiste habituellement en 2 à 4 injections d'insuline. Avec l'aggravation progressive de l'insulinorequérance, l'insulinothérapie peut avec le temps nécessiter 3, voire 4 injections quotidiennes pour atteindre les objectifs fixés.

Différents schémas et différentes insulines peuvent être utilisés :

- mélange rapide/intermédiaire ;
- schéma basal/bolus.

Dans ces situations, l'autosurveillance glycémique pluriquotidienne est nécessaire et la gestion de l'insulinothérapie rejoint celle du diabète de type 1.

L'insulinothérapie est une contre-indication au renouvellement du permis poids lourd (C, D, E), sauf avis spécialisé favorable.

Traitement du diabète de type 2 –
Ce que le patient doit savoir

Prise en charge globale

Le patient doit connaître ses objectifs thérapeutiques personnalisés :

- pondéral
- HbA1c
- lipidiques
- tensionnels

Il doit connaître les moyens utilisés :

- sevrage tabagique
- activité physique
- diététique
- médicamenteux
- nécessité de l'observance thérapeutique

Il doit rapidement être informé de la nécessité probable d'utiliser l'insuline dans l'évolution naturelle de la maladie, du fait de l'aggravation de l'insulinopénie.

Points clés

Le diabète de type 2 correspond à la forme la plus fréquente d'hyperglycémie chronique.

La physiopathologie associe une anomalie de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité.

L'objectif du traitement repose sur des objectifs glycémiques (HbA1c <6,5%), mais également tensionnels, lipidiques et pondéraux; le diabète de type 2 nécessite une prise en charge globale de la pathologie et des ses complications.

À long terme, l'objectif est de limiter les complications qui sont l'enjeu de cette pathologie chronique.

Le traitement repose sur un trépied de moyens thérapeutiques: modifications alimentaires, activité physique régulière et intervention médicamenteuse (antidiabétiques oraux, analogues du GLP1 et/ou insuline).

L'évolution naturelle de la maladie se fait vers une insulino-pénie qui nécessitera à moyen ou long terme le recours à une insulinothérapie.

Complications dégénératives et métaboliques du diabète

| | |
|--|--|
| I. INTRODUCTION | VI. MACROANGIOPATHIE |
| II. PHYSIOPATHOLOGIE DES COMPLICATIONS VASCULAIRES | VII. PIED DIABETIQUE |
| III. RETINOPATHIE DIABETIQUE | VIII. AUTRES COMPLICATIONS |
| IV. NEPHROPATHIE DIABETIQUE | IX. SUIVI DU DIABETE DE TYPE 2 |
| V. NEUROPATHIE DIABETIQUE | X. COMPLICATIONS METABOLIQUES DU DIABETE |

I. INTRODUCTION

La souffrance vasculaire au cours du diabète concerne l'intégralité des vaisseaux de l'organisme, quels que soient leur taille et les tissus qu'ils irriguent. Cette souffrance a parfois une traduction clinique : on distingue classiquement les complications microangiopathiques (rein, œil, nerf) des complications macroangiopathiques, qui consistent en une athérosclérose

accélérée, avec certaines spécificités. La présence d'un diabète augmente considérablement plus le risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (augmentation de 6 à 10 fois), que celui de coronaropathie (augmentation de 2 à 4 fois) ou d'accident vasculaire cérébral ischémique (2 fois).

L'hyperglycémie chronique est la force motrice de ces complications, de façon majeure pour les complications microangiopathiques et de façon importante, au même titre que l'hypertension artérielle, la dyslipidémie ou le tabagisme, pour les complications macroangiopathiques (+++).

I. PHYSIOPATHOLOGIE DES COMPLICATIONS VASCULAIRES

Quel que soit le vaisseau considéré, un point semble essentiel : le glucose disponible en excès (du fait du diabète) entre en abondance dans les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les péricytes et les cellules apparentées, dont la captation de glucose, dépendante du transporteur GLUT1, n'est pas régulée par l'insuline (figure 13.8). Pour ces cellules, en particulier la cellule endothéliale, cette abondance de substrat énergétique est profondément anormale.

Fig. 13.8. Processus fondamental de la physiopathologie des complications du diabète (d'après [8]).

Le flux dans la voie de la glycolyse est très augmenté : des voies habituellement mineures (voie du sorbitol, voie des hexosamines, activation de la PKC [protéine kinase C], synthèse de produits avancés de la glycation, modifiant irréversiblement les molécules et notamment les protéines par le glucose) sont débordées et leurs produits nuisent à l'équilibre de la cellule.

Par ailleurs, ce flux dans la voie de la glycolyse aboutit à la mitochondrie, dont les systèmes de protection dans les transferts d'électrons (mécanismes antioxydants) sont inondés et insuffisants. Des espèces oxygénées réactives (ROS) sont générées et vont aléatoirement réagir avec telle ou telle molécule, la modifiant définitivement : c'est le stress oxydant lié à l'hyperglycémie. La cellule va être modifiée, ne pas assurer correctement sa fonction (dysfonction endothéliale, par exemple), voire

disparaître. Les conséquences ultérieures dépendent du vaisseau et du tissu dans lesquels elle se trouve.

En résumé, le vaisseau va avoir une paroi épaissie mais anormalement perméable aux cellules et à diverses protéines et lipoprotéines.

II. RETINOPATHIE DIABETIQUE

A. Épidémiologie

La rétinopathie diabétique est une complication chronique de l'hyperglycémie : elle n'est jamais présente au début du diabète de type 1, mais fréquemment au diagnostic du diabète de type 2 (tableau 13.VIII). Elle a pu être précédée par des années d'hyperglycémie modérée et ignorée.

Tableau 13.VIII. Prévalence de la rétinopathie diabétique

| | Au moment du diagnostic | Après 15ans d'évolution |
|----------------|-------------------------|-------------------------|
| Diabète type 1 | 0% | 80-90% |
| Diabète type 2 | 20 % | 50-80 % |

Sa prévalence augmente avec la durée du diabète, et avec le mauvais contrôle glycémique.

C'est la première cause de cécité en France chez les moins de 50 ans +++. L'évolution est perfide : les signes fonctionnels (baisse de l'acuité visuelle [BAV]) sont tardifs.

C'est une complication dont on peut éviter les stades tardifs, symptomatiques, par (+++) :

- un examen ophtalmologique au diagnostic puis annuel lors de la surveillance ;
- l'optimisation du contrôle glycémique et du contrôle tensionnel ;
- un traitement laser (photocoagulation) si la rétinopathie est proliférante ou préproliférante de façon sévère.

La menace de la rétinopathie est la prolifération de néovaisseaux. La maculopathie, qui n'est pas systématiquement associée à la rétinopathie sévère, est un œdème maculaire avec un retentissement fonctionnel (baisse d'acuité visuelle) souvent important.

B. Physiopathologie

Elle est assez mal comprise. La souffrance endothéliale (*cf. supra*) est à l'origine des lésions vasculaires, dont l'épaississement de la membrane basale. Cependant, d'autres types cellulaires comme les cellules gliales et neuronales sont atteintes précocement. On peut résumer simplement l'évolution des lésions comme illustré dans la figure 13.9.

Fig. 13.9. Physiopathologie de l'évolution de la rétinopathie diabétique.

C. Diagnostic

Il existe un atlas des lésions, très complet et interactif¹, dont certaines illustrations sont reprises dans le cahier couleur de cet ouvrage (Pr P. Massin, service d'ophtalmologie, hôpital Lariboisière, Paris).

Les examens cliniques consistent en un examen biomicroscopique du fond d'œil après dilatation pupillaire ou, de plus en plus souvent, en une photographie du fond d'œil sans dilatation (rétinographe), avec analyse différée des photographies en centre de référence.

1. Signes au fond d'œil (+++)

Les signes retrouvés généralement sont :

- microanévrismes : hémorragies punctiformes (lésions punctiformes rouges, très petites), prédominant au pôle postérieur et sans traduction fonctionnelle (photo 34, *cf.* cahier couleur) ;

¹ Sur le site d'accès libre <http://www.mrcophth.com/guidelinesindiabeticretinopathymanagement/diabeticretinopathyatlas.html> et sur le site <http://reseau-ophdiat.aphp.fr/Document/formation>.

- nodules cotonneux : lésions blanches superficielles de petite taille (occlusion des artéριοles précapillaires) (photo 35, *cf.* cahier couleur).

Les signes plus sévères sont les suivants :

- hémorragies intrarétiniennes en tache, de plus grande taille que les punctiformes (ischémie rétinienne) (photo 36, *cf.* cahier couleur) ;
- dilatation veineuse irrégulière « en chapelet » ou boucles veineuses (photo 37, *cf.* cahier couleur) ;
- anomalies microvasculaires intrarétiniennes (AMIR) : dilatations et télangiectasies vasculaires, sorte de néovaisseaux mais dans l'épaisseur de la rétine (photo 38, *cf.* cahier couleur).

Lorsque ces derniers signes sont présents et nombreux, ils définissent un stade de préprolifération.

Il existe également des signes de néovascularisation :

- néovaisseaux pré-rétiniens et prépapillaires, tels que lacis ou pelote vasculaire (photo 39, *cf.* cahier couleur) ;
- hémorragie pré-rétinienne ou intravitréenne (donnant une baisse de l'acuité visuelle brutale) qui, après résorption, va laisser une contraction du tissu fibreux de soutien des néovaisseaux, tirant sur la rétine au risque de la décoller.

An niveau maculaire, on peut également observer les signes suivants :

- épaissement rétinien : œdème maculaire (photo 40a, *cf.* cahier couleur) ;
- aspect cystoïde dans les cas sévères, par formation de microkystes intrarétiniens ;
- exsudats : dépôts de lipoprotéines, blanc jaunâtre, en couronne autour des anomalies microvasculaires. Aspect sévère de placard exsudatif centromaculaire.

2. Autres examens

Des examens complémentaires, spécialisés en ophtalmologie, peuvent être réalisés :

- une angiographie à la fluorescéine : un complément non systématique du fond d’œil, pour préciser le stade et l’évolutivité d’une rétinopathie au moment de son diagnostic. Elle permet de visualiser particulièrement bien les zones ischémiques et les problèmes de perméabilité capillaire (diffusion de la fluorescéine) (photo 40b, cf. cahier couleur) ;
- une tomographie en cohérence optique (OCT), qui permet de détecter l’œdème maculaire (photo 40c, cf. cahier couleur).

D. Classification

La classification des rétinopathies diabétiques est représentée dans le tableau 13.IX.

Tableau 13.IX. Classification des rétinopathies diabétiques

| Stade | Lésions | Altération de la vision | Traitement |
|---|---|-------------------------|--|
| Non proliférante* | Dilatation capillaire Microanévrismes Exsudats Hémorragies Rares AMIR | Non | Normalisation glycémique Contrôle tensionnel |
| Préproliférante, minime, modérée ou sévère, et proliférante | Zones d’ischémies nombreuses Hémorragies rétinienne en tache ou AMIR Néovaisseaux | Possible | Contrôle tensionnel Panphotocoagulation au laser Normalisation glycémique prudente |
| Proliférante | Hémorragie | Oui | Normalisation |

| | | | |
|--|--------------------------------------|-----|---|
| compliquée | du vitré Détachement de rétine | | glycémique Contrôle tensionnel Panphotocoagulation au laser Chirurgie |
| Maculopathie minime, modérée ou sévère | Cedème maculaire | Oui | Normalisation glycémique Contrôle tensionnel Photocoagulation au laser (grille maculaire) |
| * Non proliférante: prolifération minime si limitée à quelques microanévrismes ou hémorragies punctiformes, sinon modérée. | | | |

E. Dépistage

1. *Recommandations* (+++)

Il est recommandé pour le dépistage de réaliser un examen ophtalmologique dès le diagnostic, puis une fois par an afin d'examiner les points suivants :

- acuité visuelle ;
- pression intraoculaire (glaucome plus fréquent) ;
- cristallin (cataracte plus précoce) ;
- FO après dilatation ;
- angiographie dans le cas de lésions au FO.

De plus en plus souvent, la consultation ophtalmologique annuelle est remplacée par un dépistage (c'est donc vrai seulement pour les patients n'ayant pas déjà une rétinopathie connue) au rétinographe, manipulé par

un personnel paramédical. Les images sont ensuite adressées en télé-médecine, avec lecture spécialisée différée de quelques heures à quelques jours.

2. Situations à risque d'évolution rapide

Ces situations nécessitent une surveillance rapprochée.

a. Adolescence

Cette situation est un argument supplémentaire pour les schémas multi-injections ou la pompe, plus flexibles et plus efficaces.

b. Grossesse

La « programmation d'une grossesse » concerne également le bilan préalable des complications rétinienne et leur prise en charge avant la grossesse. Une fois celle-ci débutée, il faudra prévoir une surveillance trimestrielle.

c. Après des années de mauvais contrôle

Il s'agira de modérer les objectifs glycémiques à très court terme s'il existe une rétinopathie importante par un traitement préalable d'une zone ischémique avant l'intensification du traitement. Il faudra également rassurer le patient car l'aggravation initiale va disparaître et les effets à long terme sur la rétinopathie sont démontrés.

d. Chirurgie de la cataracte

Une aggravation est possible, mais également une meilleure évaluation d'une atteinte rétinienne dont l'intensité ne pouvait être correctement précisée du fait de la « barrière » de la cataracte.

F. Traitement

Il existe plusieurs modalités de traitement.

1. Équilibre glycémique et tensionnel (+++)

La figure 13.10 illustre le bénéfice du bon contrôle glycémique d'après une étude² qui compare, sur une période de 9 ans, l'incidence cumulée de l'aggravation de la rétinopathie chez des diabétiques de type 1, indemnes de rétinopathie initialement, avec un bon contrôle (groupe intensif, environ 7 % d'HbA1c) ou un mauvais contrôle (groupe dit conventionnel, HbA1c de 9 %).

Fig. 13.10. Incidence cumulée de la rétinopathie diabétique en fonction du contrôle glycémique (d'après le DCCT¹).

Les deux groupes de contrôle sont :

1) un groupe intensif avec environ 7 % d'HbA1c ; 2) un groupe dit conventionnel avec 9 % d'HbA1c.

2. Panphotocoagulation rétinienne

La panphotocoagulation rétinienne (PPR) est réalisée en ambulatoire, progressivement. Elle fixe la rétine et fait régresser la néovascularisation en périphérie des zones ischémiques. Le traitement par laser de l'œdème maculaire est plus difficile (figure 13.11).

Dans les formes sévères, florides, ou lorsque les saignements persistent, les traitements par injection intraoculaire d'inhibiteurs du VEGF ont connu un développement rapide et sont associés à une amélioration du pronostic visuel. Ils servent souvent à préparer la chirurgie : vitrectomie avec laser peropératoire.

Fig. 13.11. Fond d'œil après laser.

Rétinopathie – ce que le patient doit savoir

Le diabète est la première cause de cécité dans les pays industrialisés, avant l'âge de 50 ans.

Rôle péjoratif :

– du mauvais équilibre glycémique

²The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The Diabetes Control and Complications Trial research group (DCCT). N Engl J Med* 1993.

- de l'ancienneté du diabète
 - de l'existence d'une HTA mal contrôlée
- Le diabétique doit connaître les points suivants :
- un examen ophtalmologique doit être effectué tous les ans, dès le diagnostic du diabète
 - une acuité visuelle normale n'élimine pas une rétinopathie
- Par ailleurs, il doit savoir que les signes suivants, baisse de l'acuité visuelle, troubles de la vision des couleurs, déformations des images et sensation de voile ne sont pas des signes d'alerte mais qu'ils sont beaucoup trop tardifs.
- Les troubles de la réfraction sont fréquents quand la glycémie varie de façon importante et ne doivent pas conduire à la prescription intempestive de nouvelles lunettes.

G. Autres complications oculaires

Les autres complications oculaires rencontrées peuvent être :

- la cataracte, plus fréquente et plus précoce chez les diabétiques (+++);
- le glaucome néovasculaire, devenu très rare en France ; l'association entre diabète et glaucome chronique à angle ouvert est controversée ;
- les paralysies oculomotrices, isolées, qui peuvent concerner les nerfs oculomoteurs III, IV ou VI, ne s'accompagnent pas d'autre anomalie neurologique et régressent habituellement spontanément en quelques mois. Il s'agit d'une manifestation de mononeuropathie diabétique.

III. NEPHROPATHIE DIABETIQUE

A. Épidémiologie

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale en Europe (12 à 30 %) ; aux États-Unis, il représente plus de la moitié des cas. Cette

proportion de patients diabétiques dans les centres de dialyse va en croissant, du fait de l'augmentation de la prévalence du diabète de type 2 et de l'espérance de vie prolongée des diabétiques, grâce à une meilleure prévention cardiovasculaire primaire et secondaire.

Les diabétiques de type 2 représentent trois quarts des diabétiques dialysés.

Pour des raisons essentiellement génétiques, tous les diabétiques ne sont pas concernés. Seuls 30 % des diabétiques environ seront exposés à cette menace, à exposition comparable à l'hyperglycémie chronique.

La présence d'une néphropathie multiplie par 10 le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 1, et par 3 à 4 pour le type 2.

B. Physiopathologie (+++)

La néphropathie diabétique est une atteinte glomérulaire s'accompagnant d'une élévation de la pression intraglomérulaire, secondaire à la souffrance endothéliale décrite dans la partie traitant de la physiopathologie des complications (*cf. infra*), à savoir une vasoplégie prédominant sur les artères afférentes et des glomérules moins à l'abri de la pression artérielle systémique. Sous l'augmentation de la pression intraglomérulaire, les glomérules se dilatent (les reins des diabétiques sont gros) et filtrent mieux à court terme (les diabétiques ont initialement une hyperfiltration). Les glomérules réagissent, sur l'échelle de plusieurs années, par l'épaississement de leur membrane basale et par la prolifération des cellules mésangiales. Mais, progressivement, les qualités fonctionnelles du filtre glomérulaire s'altèrent : il laisse passer de plus en plus d'albumine, elle-même toxique pour les segments distaux du néphron. Les glomérules se sclérosent et la filtration glomérulaire, jusque-là élevée, s'abaisse. La figure 13.12 illustre le point d'inflexion entre l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine et l'élévation, puis le déclin de la filtration glomérulaire : ce point d'inflexion constitue le seuil définissant l'albuminurie pathologique, la « microalbuminurie ». Lorsque l'excrétion urinaire d'albumine atteint des niveaux détectables par de simples bandelettes urinaires, on parle de macroalbuminurie ou protéinurie.

Fig. 13.12. Relation observée entre l'excrétion urinaire d'albumine et le taux de filtration glomérulaire.

Observation de 84 patients diabétiques de type 1 consécutifs, sans traitement antihypertenseur : $r = 0,576$;

$p = 0,0001$.

Les coordonnées du sommet du modèle parabolique sont :

34 mg/24 heures

et 130 mL/min/1,73 m².

L'excrétion urinaire est une moyenne de trois recueils consécutifs des urines sur 24 heures.

Le taux de filtration est mesuré selon la technique de clairance du ⁵¹Cr-EDTA.

Il y a encore 15 à 20 ans, la protéinurie précédait de 3 à 10 ans l'insuffisance rénale. Aujourd'hui, les traitements néphroprotecteurs limitent cette évolution. La filtration glomérulaire et l'excrétion d'albumine varient longtemps et parallèlement jusqu'au stade de la protéinurie où le déclin de la fonction rénale s'accélère (figure 13.13).

Fig. 13.13. Évolution de l'excrétion urinaire d'albumine et de la filtration glomérulaire dans le diabète de type 1 (adapté d'après [9]) (++).

Cette évolution se fait spontanément ou sous l'influence de traitements néphroprotecteurs (trt : traitement ; IEC : inhibiteurs de l'enzyme de conversion).

Pour des raisons essentiellement génétiques, tous les diabétiques ne sont pas concernés par cette évolution péjorative. Seuls 30 % des diabétiques de type 1 environ seront exposés à cette menace, à exposition comparable à l'hyperglycémie chronique.

C. Dépistage (++++)

| |
|----------------------------------|
| Recommandations officielles [10] |
|----------------------------------|

concernant l'insuffisance rénale
chez le diabétique

- Il convient de pratiquer une fois par an, chez le diabétique de type 2, la recherche d'une protéinurie par la bandelette urinaire standard.
- Ce test a aussi pour but de rechercher une hématurie et/ou une infection urinaire qui demandent des explorations spécifiques et qui peuvent fausser l'interprétation de l'albuminurie.
- Il convient de mesurer une fois par an la microalbuminurie, si le test par la bandelette urinaire standard est négatif.
- Cette mesure de la microalbuminurie peut se faire sur un échantillon urinaire au hasard (exprimé en rapport de concentration albumine/créatinine) ou sur les urines de la nuit et/ou des 24 heures. Le résultat sera considéré comme pathologique s'il est confirmé à deux reprises (un dépistage, deux confirmations).
- Une microalbuminurie et/ou une protéinurie confirmées devront être quantifiées sur les urines des 24 heures.

Ces recommandations s'appliquent aux diabétiques de type 1. Il faut garder à l'esprit les conditions favorisant un résultat faussement positif qui sont énumérées dans le tableau 13.X.

Tableau 13.X. Conditions physiologiques ou pathologiques augmentant le risque de faux positifs du dépistage de la microalbuminurie

Orthostatisme prolongé
Activité physique intense
Variation marquée de la pression artérielle
Tabagisme
Fièvre
Poussée d'insuffisance cardiaque
Hyperglycémie marquée
Infection urinaire (faire une bandelette urinaire)
Menstruations

D. Diagnostic

Le diagnostic de la néphropathie diabétique est histologique. Cependant, la ponction-biopsie rénale (PBR) est rarement pratiquée : en présence d'une rétinopathie (affirmant l'exposition prolongée à l'hyperglycémie) et d'une excrétion urinaire d'albumine augmentée de façon répétée et progressivement croissante, on retient le diagnostic de néphropathie diabétique (*stricto sensu* à partir du stade de macroalbuminurie ; avant, la néphropathie est dite *incipiens* ou silencieuse).

La PBR sera réservée aux situations atypiques suivantes :

- absence de rétinopathie associée ;
- apparition précoce (< 10 ans après le diagnostic de diabète) de la néphropathie chez un diabétique de type 1 ;
- évolution rapide vers l'aggravation, vers l'insuffisance rénale ;
- HTA sévère (rechercher une pathologie rénovasculaire), ou protéinurie non sélective, ou œdèmes importants à un stade précoce ;
- hématurie : il n'y en a pas dans la néphropathie diabétique.

La démarche diagnostique est alors celle d'une glomérulopathie (*cf.* Partie Pratique).

Les caractéristiques histologiques sont :

- précocement, un épaississement de la membrane basale et une hypertrophie mésangiale, une hypertrophie glomérulaire ;
- ultérieurement, des dépôts mésangiaux nodulaires ou diffus ;
- une hyalinose artériolaire (touchant les artères glomérulaires afférente et efférente) ;
- tardivement, un aspect de glomérulosclérose nodulaire (nodules de Kimmestiel-Wilson).

Il s'agira de faire attention dans le cas d'HTA difficilement contrôlée et de majoration rapide de la dégradation rénale : suspicion de sténose de l'artère rénale (dépistage par échographie doppler et angio-IRM, confirmation éventuelle par artériographie). Ne pas oublier les précautions d'usage en raison de la toxicité des produits de contraste iodés pour l'artériographie, l'angioscanner ou l'urographie intraveineuse (UIV).

Il faut rechercher la sténose des artères rénales, qui est plus fréquente chez les diabétiques que dans la population générale, puis les autres causes d'HTA secondaires, si l'HTA est précoce ou résistante, ou si la fonction rénale s'aggrave sous IEC ou sartan (famille des antagonistes de l'angiotensine II appelés aussi ARAII) (+++). On tolère une élévation de 20 % environ de la créatininémie, qui signe simplement le mode d'action de ces traitements.

Le diagnostic de néphropathie *incipiens* est fondé sur les critères suivants :

- microalbuminurie entre 30 et 300 mg/24 h à plusieurs reprises (20 à 200 µg/ min ou 20 à 200 mg/L) ;
- en l'absence d'un déséquilibre aigu du diabète ;
- HTA normale (si > 160/95 → HTA idiopathique avec néphroangiosclérose) ;
- le plus souvent, rétinopathie sévère (mais son absence ne permet pas de récuser le diagnostic de néphropathie diabétique débutante) ;
- dans le diabète de type 2, signification double : souffrance glomérulaire, mais aussi marqueur de risque cardiovasculaire à prendre en compte dans l'évaluation du risque global (++) .

E. Classification

La classification des néphropathies diabétiques est représentée dans le tableau 13.XI.

Tableau 13.XI. Classification des néphropathies diabétiques

| | Stade 1 | Stade 2 | Stade 3 | Stade 4 | Stade 5 |
|--------|---|-------------------|-------------------------------|--------------|---------------------|
| | Hypertrophie rénale, hyperfiltration glomérulaire | Phase silencieuse | Néphropathie <i>incipiens</i> | Néphropathie | Insuffisance rénale |
| Années | 1 | 2 à 6 | 7 à 15 | 15 à 20 | 20 à 30 |

| | | | | | |
|-------------------------|-------------------------------|------------------|---|--|--|
| après le diagnostic | | | | | |
| Albuminurie | Normale | Normale | Microalbuminurie (30-300mg/j ou 20-200mg/L) | Protéinurie (albuminurie >300mg/j ou 200mg/L) | Protéinurie massive à faible lorsque la fonction rénale est profondément altérée |
| Pression artérielle | Normale | Normale | Peut être discrètement augmentée, perte de la baisse nocturne | Souvent élevée | Souvent élevée |
| Filtration glomérulaire | Élevée (de l'ordre de + 20 %) | Élevée à normale | Normale ou discrètement abaissée | Baisse de 10mL/min/an en l'absence de traitement | Basse à effondrée |

F. Traitement (+++)

Le traitement suit les recommandations de l'ANAES³.

1. Dès le stade de microalbuminurie

L'essentiel est d'effectuer :

- le contrôle de la glycémie : HbA1c < 6,5 % ;
- le contrôle de la pression artérielle : PA < 130/80 mmHg ;

³<http://www.has-sante.fr>.

- l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou d'antagonistes des récepteurs de type 1 à l'angiotensine II (*cf. supra* « sartan ») ; pour le diabète de type 1, préférer l'IEC ; pour le diabète de type 2, préférer le sartan.

Mais il faudra aussi veiller à :

- prendre en charge tous les facteurs de risque associés. La prescription de statine repose sur l'évaluation du risque cardiovasculaire global, mais chez les diabétiques avec micro ou macroalbuminurie, elle est presque toujours indiquée, ainsi que l'aspirine (75 à 150 mg/j) ;
- suivre un régime hypoprotidique de 0,8 g/kg/j ;
- limiter strictement les produits néphrotoxiques, en premier lieu les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et prendre des précautions avant l'injection de produits de contraste iodés (+++).

2. Au stade de macroalbuminurie

La priorité absolue est le contrôle tensionnel, avec pour objectif : < 130/80 mmHg. On associe aux bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ou sartan) un diurétique thiazidique, et souvent également un bêtabloquant et/ou un inhibiteur calcique.

Au stade d'insuffisance rénale, les mêmes principes s'appliquent, mais il faut aussi prendre en charge (+++) :

- les anomalies phosphocalciques ;
- l'anémie arégnérative, plus précoce dans le diabète que dans les autres étiologies d'insuffisance rénale (traitement par érythropoïétine après correction du bilan martial et visant une concentration d'hémoglobine $\leq 11,5$ g/dL) ;
- la préparation de la suppléance rénale (vaccination contre le virus de l'hépatite B [VHB], fistule ou dialyse péritonéale) : se référer au néphrologue, si ce n'est déjà fait.

Le bénéfice vital et cardiovasculaire d'une double transplantation précoce rein-pancréas est en cours d'évaluation.

Néphropathie – ce que le patient doit savoir

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale dans les pays

industrialisés.

Rôle péjoratif :

- du mauvais équilibre glycémique
- de l'ancienneté du diabète
- de l'existence d'une HTA

Le diabétique doit savoir qu'un examen des urines doit être effectué tous les ans, dès le diagnostic du diabète, et que si son médecin l'oublie, il doit le lui rappeler.

L'atteinte rénale du diabète ne fait pas mal, et on urine normalement.

Il n'y a pas de signe d'alerte, sauf l'analyse des urines.

G. Autres complications rénales

1. Infections urinaires

Leur fréquence est multipliée par 3 à 4, et 90 % des infections urinaires basses sont *asymptomatiques*. Elles sont favorisées par la neuropathie vésicale.

Le dépistage est réalisé par des bandelettes urinaires 1 fois/an.

On peut noter deux types de conséquences :

- le risque est essentiellement la contamination du haut appareil urinaire, avec :
 - la pyélonéphrite, elle-même compliquée, en particulier chez le diabétique,
 - la nécrose papillaire (à soupçonner si l'évolution sous antibiotiques n'est pas favorable, avec un aspect échographique évocateur),
 - une exceptionnelle pyélonéphrite emphysémateuse, avec douleurs lombaires violentes, syndrome septique sévère (intérêt de l'échographie et surtout du scanner abdominal, sans injection si la fonction rénale est altérée) ;
- le risque à moyen terme d'aggravation d'une néphropathie glomérulaire débutante, ou d'aggravation avancée.

2. Traitement

Le traitement est de deux types :

- selon les mêmes modalités que chez les autres patients, si l'infection urinaire est symptomatique ;
- si l'infection est asymptomatique, le dogme du traitement systématique chez le diabétique est remis en question, la stérilisation des urines étant de courte durée, et la fréquence ultérieure des infections, symptomatiques cette fois, n'étant pas modifiée. Il n'y a donc pas de consensus actuel.

Les récurrences sont fréquentes : 70 % des cas.

IV. NEUROPATHIE DIABÉTIQUE (++++)

A. Épidémiologie

La neuropathie diabétique est une complication plutôt tardive, au moins cliniquement. Il est rare qu'elle précède la rétinopathie. Dans le diabète de type 2, comme pour la plupart des complications, elle peut cependant être découverte précocement après le diagnostic, en raison de la fréquente et longue phase silencieuse d'hyperglycémie, mais aussi d'autres toxiques neurologiques associés, comme le tabac ou l'alcool. Sa prévalence est très variable selon les études, et croît avec la durée du diabète, de 10 à 60 %. On peut retenir qu'elle concerne 50 % des diabétiques après 20 ans d'évolution de la maladie.

À exposition identique à l'hyperglycémie, la présence et l'expression de la neuropathie sont très variables. Des facteurs favorisants ont été identifiés, dont parmi eux :

- une grande taille (sans doute en raison de la plus grande longueur des fibres) ;
- le tabagisme ;
- l'âge (la fréquence est très grande au-delà de 65 ans) ;
- la présence d'une artérite des membres inférieurs ;
- des carences nutritionnelles, vitaminiques ;

– l'alcool.

B. Physiopathologie

L'hyperglycémie chronique est le déterminant du développement de la neuropathie. Il s'agit d'une atteinte métabolique qui ne semble pas se distinguer histologiquement d'autres étiologies métaboliques telles que l'alcoolisme ou l'urémie. S'y associe une atteinte vasculaire, par oblitération du fin réseau des *vasa nervorum* qui est intimement mêlé aux différentes fibres nerveuses présentes dans le nerf périphérique.

C. Dépistage (+++)

Il repose sur l'examen clinique, en particulier l'interrogatoire (sensibilité, douleurs des membres inférieurs), mais aussi sur des plaintes fonctionnelles comme les troubles du transit ou la dysfonction érectile.

L'examen des pieds, à la recherche en particulier d'une hypoesthésie à l'aide d'un monofilament, parfois d'hyperkératose anormale aux points d'appui, est systématique.

Les anomalies constatées sont détaillées ci-dessous.

D. Classification

La classification des neuropathies diabétiques est représentée dans le tableau 13.XII.

Tableau 13.XII. Classification de la neuropathie diabétique

| |
|--|
| Neuropathie sensorimotrice |
| Polynévrite sensitive distale symétrique |
| Mononévrite (paralysie oculomotrice) |
| Polynévrite |
| Polyradiculopathie thoracique |
| Neuropathie autonome |
| Neuropathie cardiaque autonome |
| Neuropathie vasomotrice |

| |
|--|
| Dysrégulation de la sudation |
| Neuropathie autonome gastro-intestinale |
| – gastroparésie |
| – alternance diarrhée/constipation |
| – incontinence fécale |
| Neuropathie autonome génito-urinaire |
| – dysfonction vésicale |
| – dysfonction sexuelle, troubles de l'érection |

E. Diagnostic, présentation clinique (+++)

Plusieurs présentations sont possibles et peuvent coexister. Quoi qu'il en soit, la neuropathie débutante est souvent silencieuse, et doit être recherchée activement. En particulier, l'examen des pieds est aussi important et systématique en consultation de diabétologie que l'auscultation cardiaque en cardiologie (+++).

1. Neuropathie sensorimotrice

Les fibres les plus longues sont altérées les premières : les symptômes ont une topographie « en chaussettes et en gants ». Beaucoup plus rarement, des douleurs abdominales « en bande » sont possibles. Elles sont alors de diagnostic difficile et peuvent faussement orienter vers un abdomen chirurgical.

Il existe deux types de fibres :

- les fibres les plus petites concernent les sensations thermiques, algiques et du toucher fin (tact épicrotique) ;
- les fibres les plus grosses concernent les sensations de position des articulations (proprioception), la sensibilité vibratoire et éventuellement la force motrice.

L'examen clef du diagnostic est l'examen clinique ; l'électromyogramme (EMG) est inutile le plus souvent, mais pourra être prescrit lorsqu'il existe un doute quant à l'étiologie des signes neurologiques.

a. Polynévrite symétrique distale

Cette forme de neuropathie diabétique, la plus fréquente, concerne plus de 40 % des diabétiques de plus de 25 ans d'évolution. Elle est chronique et progressive ; la régression est rare, même après normalisation glycémique prolongée. Elle se manifeste par :

- des paresthésies distales, initialement orteils et plantes des pieds, puis plus proximales (fourmillements, sensation de cuisson, de peau cartonnée, de douleurs « électriques », de crampes) ;
- parfois des douleurs, pouvant être atroces, sensation d'« arc électrique », sensation d'écrasement, de brûlure ;
- une hypoesthésie, qui se manifeste quand une plaie reste indolore, ou lorsque des cors volumineux sont parfaitement tolérés ;
- des réflexes achilléens abolis, ainsi que les rotuliens ;
- tardivement, par des déformations de la voûte plantaire, des orteils, le maintien de positions vicieuses, l'acquisition de points d'appui anormaux. La forme caricaturale est rare et tardive : le pied « cubique » de Charcot, où le pied a acquis une forme quasi parallépipédique, avec un aspect radiologique du tarse impressionnant de déminéralisation et d'impactions des articulations, pouvant en imposer pour une ostéite étendue.

Les autres formes sont plus rares (5 à 15 %). Leur début est brutal, faisant suspecter une pathologie ischémique, mais parfois il s'agit seulement de la compression radiculaire ou tronculaire d'un nerf « fragilisé par le diabète ». Ces mononeuropathies se traduisent essentiellement par des signes moteurs déficitaires, des douleurs évocatrices par leur exacerbation nocturne.

b. Polynévrite asymétrique proximale ou amyotrophie diabétique

Il s'agit d'une forme beaucoup plus rare, dont la présentation caractéristique est celle d'une radiculopathie touchant L2, L3 et parfois L4, avec une cruralgie suivie d'une fatigabilité douloureuse proximale, stable pendant des mois. Il s'agirait peut-être d'une forme intermédiaire entre la polynévrite diabétique et une vascularite, impressionnante par l'amyotrophie et la cachexie associées.

c. Polyradiculopathie thoracique

Rare, elle se présente comme des douleurs abdominales correspondant à un ou plusieurs niveaux entre D4 et D12, faisant longtemps errer le diagnostic vers une étiologie gastro-intestinale, hépatique, etc.

d. Mononévrite et multinévrites

La mononévrite représente 5 à 10 % des neuropathies sensorimotrices. Manifestée sur un mode aigu, elle est asymétrique par définition. Aucun nerf n'est théoriquement épargné (bien moins fréquent que la polynévrite), mais les situations rencontrées généralement sont les paralysies des nerfs crâniens, notamment la paralysie du VI, voire du III, du IV ou du facial, d'un côté.

Les membres supérieurs sont moins souvent touchés. Il s'agit alors souvent d'une neuropathie compressive, telle une compression du médian dans le canal carpien. Le syndrome du canal carpien est le plus souvent bilatéral, même s'il est asymétrique, comme dans le cadre de l'hypothyroïdie et de l'acromégalie.

Les membres inférieurs peuvent être touchés sur le mode sensitif (cruralgies intenses).

Les multinévrites quant à elles, caractérisées par plusieurs nerfs et souvent d'un seul côté, sont rares et le diagnostic différentiel est surtout constitué des vascularites, à rechercher.

2. Neuropathie autonome diabétique

C'est également une complication d'un diabète ancien et mal équilibré, où les nerfs vague et du système sympathique ont été lésés. La régression est rare, même après normalisation glycémique prolongée.

a. Neuropathie autonome cardiovasculaire

Elle se manifeste par l'un ou l'autre des signes suivants :

- une tachycardie sinusale quasi permanente, dont la fréquence, de l'ordre de 110/min, ne varie que très peu pendant l'effort ; elle participe à l'intolérance à l'effort ;
- rarement, une bradycardie permanente ;

- allongement du QT à l'ECG, participant peut-être au sur-risque, et certainement à la mort subite chez les diabétiques.

Elle est peut-être la cause de l'absence de douleur angineuse à l'occasion d'une ischémie myocardique : l'ischémie silencieuse.

b. Neuropathie autonome vasomotrice

Elle se manifeste par les signes suivants :

- hypotension orthostatique, sans accélération du pouls : la PAS baisse physiologiquement de 5 à 15 mmHg, avec une accélération du pouls < 20/min. L'hypotension orthostatique se définit par une baisse de 30 mmHg ou plus de la PA systolique, et survient dès les premières minutes d'orthostatisme. Elle peut aussi être iatrogène chez des patients souvent polymédicamentés (antihypertenseurs) ;
- trouble de la microcirculation périphérique, sous dépendance nerveuse, dont les symptômes sont : hyperémie, rougeur, œdème. Ces symptômes, et les troubles de la sudation, ont fait qualifier la neuropathie diabétique évoluée d'« auto-sympathectomie ».

c. Troubles de la sudation

Par anomalie de la régulation nerveuse, la sudation est altérée au niveau des membres inférieurs (anhidrose), avec une sécheresse cutanée qui va favoriser l'hyperkératose, les cors et les plaies.

On constate parfois une hypersudation de la partie supérieure du corps (hyperhidrose), ou de territoires plus limités, de topographie « neurologique » comme une hémiface.

La sécheresse cutanée peut s'accompagner de prurit, avec lésions de grattage facilement impétiginisées, et de perte de la pilosité.

d. Neuropathie digestive gastro-intestinale

Elle peut se manifester par les signes suivants :

- parésie du tractus digestif, à quelque niveau que ce soit ;
- dysphagie (motricité œsophagienne réduite), rare ;
- gastroparésie fréquente : satiété rapide, pesanteur abdominale, régurgitations ou vomissements alimentaires, par exemple le lendemain matin du dîner de la veille ; souvent elle est peu

- symptomatique et soupçonnée sur la survenue d'hypoglycémies paradoxales car observées en postprandial (on découvre parfois un bézoard, qu'il faudra rechercher par une fibroscopie œsogastrique) ;
- diarrhée d'allure banale ou diarrhée motrice, mais toujours d'évolution capricieuse ; rare dans le type 2, plus fréquente dans le type 1 mais toujours avec une longue durée de diabète et d'autres complications neurologiques autonomes. C'est un diagnostic d'élimination. Il faut éliminer en premier la maladie cœliaque (qui s'accompagne d'une malabsorption, absente dans la neuropathie digestive) et une pullulation microbienne, mais aussi d'autres causes de diarrhée chronique, notamment endocrines. Une cause également fréquente est la pancréatite chronique ;
 - constipation, alternant ou non avec la diarrhée. Cependant, la durée de la phase diarrhéique s'étend sur plusieurs semaines ou mois, et diffère donc du rythme plus rapide de l'alternance diarrhée/constipation du constipé chronique. Les explorations sont les mêmes que chez un sujet non diabétique, l'étiologie diabétique étant retenue après la recherche d'autres causes, dont une tumeur colique recherchée par coloscopie ;
 - incontinence fécale, rare, à la fois due aux troubles du transit cités et à une baisse du tonus sphinctérien. Elle peut être déclenchée par une hypoglycémie.

e. Neuropathie vésicale

Elle est caractérisée par un défaut de perception de la plénitude vésicale et par une hypoactivité du détrusor, mais elle est aussi favorisée par la polyurie de l'hyperglycémie. De nombreux médicaments peuvent aggraver la symptomatologie.

Un résidu postmictionnel permanent va favoriser l'incontinence urinaire, la rétention aiguë d'urines et surtout les infections urinaires, avec un risque de retentissement sur le haut appareil et la fonction rénale.

Il faut souligner ici l'importance de l'évaluation clinique et échographique de la prostate, du bilan urodynamique et de l'échographie vésicale postmictionnelle (quantifier le résidu, de valeur supérieure à 100 mL).

f. Dysfonction érectile

Elle est souvent multifactorielle :

- la participation psychogène est constante ;
- de rares syndromes de Leriche avec artériopathie sténosante aorto-iliaque peuvent être impliqués.

Sont incriminés le rôle de la fibrose des corps caverneux et une forte composante de neuropathie (plexus pelvien).

La dysfonction érectile est caractérisée par une difficulté à initier l'érection, à la maintenir, également par une anéjaculation ou une éjaculation rétrograde.

Il s'agit peut-être de l'un des premiers signes de neuropathie autonome, à rechercher à l'interrogatoire systématiquement. Là aussi, le diagnostic différentiel est à envisager, avec examen génital, testostéronémie, prolactinémie.

C'est une complication fréquente, dont le retentissement sur la qualité de vie est important, et que l'on peut presque toujours traiter efficacement, notamment par les injections intracaverneuses d'inducteurs de l'érection. Cependant, elle n'est que rarement évoquée spontanément : il faut interroger les patients sur leur sexualité.

3. Examens diagnostiques utiles (+++)

Le seul examen impératif est clinique :

- interrogatoire (signes d'hypotension orthostatique, diarrhée, etc.) ;
- inspection des pieds ;
- recherche des réflexes ostéotendineux, abolis au même niveau que la symptomatologie sensitive (par exemple, les achilléens sont abolis dans la polynévrite en chaussettes) ;
- un test global simple et standardisé est validé, le monofilament : il s'agit d'un fil de nylon rigide (10 g), que l'on applique en appuyant doucement jusqu'à ce qu'il se plie, sur la face plantaire des pieds (figure 13.14). On cote le résultat en fonction du nombre d'applications détectées ;

- test de la sensibilité épicroticienne (pique-touche, sans blesser les pieds, etc.), thermoalgique, vibratoire (diapason), proprioceptive.

】Fig. 13.14. Examen des pieds au moyen du monofilament. 】

De plus, un ECG est réalisé annuellement au minimum chez tout diabétique.

Les examens complémentaires éventuels sont :

- l'EMG, seulement en cas d'atypie, indication relevant du spécialiste : symptomatologie précoce, sans autre complication présente telle qu'une rétinopathie, une asymétrie, etc. En effet, après 10 à 15 ans de diabète, l'EMG est anormal chez tout diabétique et il a donc une valeur diagnostique médiocre. Les anomalies typiques sont une axonopathie distale démyélinisante ; les VCN (vitesse de conduction nerveuse) et l'amplitude des potentiels d'action des nerfs sensitifs, puis moteurs, sont réduites ;
- l'étude de la variation du rythme cardiaque au cours de manœuvre telle qu'un effort, ou certains tests dans la neuropathie autonome cardiaque ;
- la gastroparésie, parfois évidente à la fibroscopie en raison de la persistance du bol alimentaire ou d'un lac muqueux de grande abondance ou bien d'un bézoard, peut être authentifiée par une scintigraphie d'un bol alimentaire marqué dont le transit est ralenti (images itératives montrant une stagnation du marqueur radioactif dans la poche gastrique) ;
- la mesure par échographie du résidu vésical postmictionnel, bilan urodynamique dans la neuropathie vésicale.

4. Tests permettant de rechercher une dénervation cardiaque parasympathique

a. Variations de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde

Le malade est laissé au repos pendant 15 minutes, puis un enregistrement d'une dérivation de l'ECG lors de la respiration profonde est réalisé (6 expirations et 6 inspirations en une minute).

La différence entre fréquence inspiratoire maximale et fréquence cardiaque expiratoire minimale est normalement supérieure à 15 ; elle est considérée comme anormale lorsqu'elle est inférieure à 10.

La variation de la fréquence cardiaque lors de la respiration profonde est le test le plus sensible, permettant de dépister une dénervation cardiaque parasympathique partielle. Mais il n'est pas interprétable chez les patients ayant une pathologie broncho-respiratoire et après l'âge de 60 ans.

b. Épreuve de Valsalva

Après une inspiration profonde, le malade réalise une expiration forcée à glotte fermée pendant 15 secondes. Une dérivation de l'ECG est enregistrée pendant l'épreuve et dans la minute qui suit l'épreuve. On mesure le rapport entre l'espace RR le plus long après l'épreuve (bradycardie réflexe) et l'espace RR le plus court en fin d'épreuve (tachycardie). Le rapport est normalement supérieur à 1,20. Il est considéré comme anormal s'il est inférieur à 1,20.

La manœuvre de Valsalva est contre-indiquée en cas de rétinopathie proliférante, en raison de la poussée hypertensive qu'elle induit, qui serait susceptible de provoquer une hémorragie rétinienne.

c. Variations de la fréquence cardiaque lors du passage de la position couchée à la position debout

Une dérivation de l'ECG est enregistrée, malade couché puis malade debout pendant 1 minute. On mesurera le rapport de l'espace RR le plus long vers la 20^e seconde (ou le 30^e battement) après le lever (bradycardie réflexe) sur l'espace RR le plus court à la 10^e seconde (ou 15^e battement) après le lever (tachycardie initiale). Ce rapport est normalement supérieur à 1,03. Il est considéré comme anormal lorsqu'il est inférieur à 1.

5. *Diagnostic différentiel de la neuropathie chronique sensitive*

Il faut toujours analyser la situation avec précaution et se poser la question d'une autre étiologie que le diabète. En effet, les traitements spécifiques existent parfois et peuvent transformer le tableau clinique. Dans le tableau 13.XIII sont répertoriées les autres étiologies.

Tableau 13.XIII. Autres étiologies que le diabète dans le diagnostic d'une neuropathie

| |
|---|
| Neuropathies métaboliques |
| Insuffisance rénale Amylose Hypothyroïdie |
| Neuropathies toxiques |
| Alcool, tabac Iatrogène : vincristine, cisplatine, isoniazide |
| Neuropathies paranéoplasiques |
| Cancers bronchiques Carcinome gastrique Lymphome |
| Neuropathies carencielles |
| Thiamine Pyridoxine Vitamine B6 Vitamine B12 |
| Neuropathies inflammatoires |
| Syndrome de Guillain-Barré Polynévrite chronique inflammatoire démyélinisante idiopathique |
| Neuropathies infectieuses |
| Lèpre Maladie de Lyme |
| Autres neuropathies |
| Maladie de Charcot-Marie-Tooth PAN (péri-artérite noueuse) |

F. Traitement

Le seul traitement réellement efficace à ce jour est préventif : l'équilibre glycémique. Il convient également d'éviter les autres facteurs favorisants, tels que :

- l'alcool ;
- le tabac ;
- l'insuffisance rénale ;
- les effets secondaires de certains médicaments.

Une fois la neuropathie installée, on ne peut guère plus que la stabiliser, à nouveau par l'équilibre glycémique. L'enjeu est alors la prévention des complications de la neuropathie, avec en premier le **mal perforant plantaire** (*cf. infra*) (+++).

Le reste du traitement est symptomatique :

- antalgiques, dont les antalgiques banals, mais surtout les benzodiazépines (clonazépam [Rivotril[®]]), certains antiépileptiques (gabapentine [Neurontin[®]], prégabaline [Lyrica[®]]), certains antidépresseurs (tricycliques, fluoxétine, paroxétine, duloxétine [Cymbalta[®]]), les phénothiazines ;
- hydratation des tissus cutanés (crème, pommade) ;
- traitement mécanique des hyperkératoses (pédicurie).

V. MACROANGIOPATHIE

L'atteinte vasculaire concerne également les artères musculaires, de calibre > 200 microns. Elle est qualifiée de macroangiopathie et se distingue dans le diabète par sa précocité (athérosclérose accélérée), sa plus grande fréquence et sa sévérité (par exemple, les infarctus du myocarde sont plus souvent mortels). De plus, la paroi artérielle subit un vieillissement accéléré, avec calcification diffuse de la média (médiacalcoses). À la radiographie standard, les artères sont alors visibles spontanément, en rail.

A. Épidémiologie

La prévention cardiovasculaire est le problème majeur des diabétiques de type 2 : trois quarts d'entre eux mourront d'une cause cardiovasculaire, la moitié d'un infarctus du myocarde. Le risque cardiovasculaire est multiplié par 2 à 3 par le diabète, indépendamment des autres facteurs de risque fréquemment associés comme l'HTA. Chez la femme, il est multiplié par 4 à 5. En effet, le diabète réduit considérablement le bénéfice du genre féminin face au risque cardiovasculaire.

Le sur-risque associé au diabète varie selon le lit artériel :

- risque coronarien multiplié par 2 à 4 ;
- risque d'accident vasculaire ischémique multiplié par 1,5 à 2 ;
- risque d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs multiplié par 5 à 10.

La mortalité des AVC et des infarctus du myocarde est supérieure dans le diabète (risque de décès multiplié par 2 environ).

B. Physiopathologie

Les processus de l'athérosclérose, détaillés dans le chapitre 9 : « Facteurs de risque cardiovasculaire et prévention », sont potentialisés par l'hyperglycémie qui entraîne une souffrance endothéliale liée à l'afflux de substrats glucidiques dans la cellule et au stress oxydant généré (*cf. supra*).

C. Dépistage et évaluation du risque

Le risque est évalué selon une approche globale, comme détaillé précédemment (*cf. chapitre 9*) ou dans les recommandations de la HAS. On évalue ainsi le risque de décès cardiovasculaire à 10 ans. Un risque supérieur à 1 %/an, ou de 10 % sur les 10 ans, est généralement retenu comme élevé (ou un risque supérieur à 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans). Un moteur de calcul du risque spécifique du diabète de type 2 a été élaboré à partir de l'étude UKPDS. D'autres moteurs sont disponibles, comme le programme européen SCORE. Le

risque obtenu est alors à multiplier par 2 à 4, puisqu'il ne tient pas compte de la présence du diabète.

1. 1^{re} étape : identifier les facteurs de risque

a. Facteurs de risque cardiovasculaire

Voici la liste des éléments d'estimation du risque cardiovasculaire global, qui permettent de calculer l'objectif du LDLc :

- l'âge (> 50 ans chez l'homme et > 60 ans chez la femme) ;
- la durée du diabète : au-delà de 10 ans, le sur-risque s'accroît et ce de façon très marquée si le diabète a été mal contrôlé (révélé alors par la présence de la rétinopathie) ;
- les antécédents familiaux d'accident cardiovasculaire précoce : infarctus du myocarde ou mort subite avant 55 ans chez le père ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe masculin ; infarctus du myocarde ou mort subite avant 65 ans chez la mère ou chez un parent du 1^{er} degré de sexe féminin ;
- les antécédents familiaux d'AVC constitué précoce (< 45 ans) ;
- le tabagisme (tabagisme actuel ou arrêté depuis moins de 3 ans) ;
- l'HTA permanente, traitée ou non ;
- un taux de HDLc < 0,4 g/L quel que soit le sexe ;
- un taux de LDLc > 1,60 g/L (soit 4,1 mmol/L) ;
- une microalbuminurie > 30 mg/24 h (double signification de la microalbuminurie : rénale et cardiovasculaire).

À l'inverse, une concentration de HDL > 0,6 g/L retire un facteur de risque dans l'équation.

b. Autres facteurs à prendre en compte (mais qui n'entrent pas dans le calcul du LDLc)

Il s'agit des facteurs suivants :

- l'obésité abdominale (périmètre abdominal > 102 cm chez l'homme, et 88 cm chez la femme), ou l'obésité (IMC > 30 kg/m²) ;
- la sédentarité (absence d'activité physique régulière : soit environ 30 minutes, 3 fois par semaine) ;

- la consommation excessive d’alcool (plus de 3 verres de vin/jour chez l’homme, et 2 verres/jour chez la femme) ;
- les aspects psychosociaux (activité professionnelle, problèmes psychologiques, psychosociaux, troubles de l’alimentation, dynamique familiale, facilité d’adaptation, éducation, emploi).

2. 2^e étape : mettre en évidence une atteinte artérielle patente

a. Coronaropathie

Mise en évidence par un ECG de repos annuel systématique.

Réalisation d’une scintigraphie myocardique couplée à une épreuve d’effort, voire à une coronarographie d’emblée si les signes cliniques ou l’ECG sont évocateurs (se référer au cardiologue).

Recherche ciblée vis-à-vis des patients à risque élevé d’une ischémie myocardique silencieuse par une épreuve d’effort, si un effort d’intensité élevée et amenant à la fréquence cardiaque maximale théorique est possible, sinon on effectue une épreuve d’effort couplée à la scintigraphie myocardique (se référer au consensus ALFEDIAM/ SFC⁴).

b. Atteinte carotidienne

Auscultation des carotides à chaque consultation.

Effectuer une échographie doppler des carotides (\pm angio-IRM si anomalie auscultatoire) en cas de symptomatologie évocatrice d’AIT à l’interrogatoire. Pour certains, elle sera systématique tous les 2 à 3 ans si le risque cardiovasculaire est élevé (en particulier si une HTA est associée). Dans ce cas, il semble utile de disposer d’une mesure de l’épaisseur intima-média, dont il est démontré qu’elle apporte un éclairage valide sur l’état des autres artères périphériques, et notamment des artères coronaires.

c. Artériopathie des membres inférieurs

On effectuera les examens suivants :

- inspection soigneuse des pieds ;

⁴http://www.alfediam.org/media/pdf/ischemie_silencieuse.pdf.

- recherche des pouls, auscultation des trajets artériels à chaque consultation ;
- recherche d'une symptomatologie de claudication ;
- mesure de l'indice de pression systolique (IPS) cheville/bras : c'est le rapport entre la pression artérielle systolique mesurée au bras et celle mesurée à la cheville (avec une sonde doppler pour mesurer la pression occlusive, ou plus simplement avec un appareil de mesure automatique de la pression artérielle), chez un patient en décubitus parfait ; une valeur supérieure à 0,9 est rassurante, inférieure à 0,7 elle oriente vers une artériopathie, intermédiaire de l'artériopathie probable. Des valeurs supérieures à 1,1 évoquent une rigidité artérielle excessive aux membres inférieurs (médiacalcose) et ne permettent pas de conclure sur la présence ou non de sténoses ;
- recherche de claudication ou de plaie des pieds, IPS abaissé, échographie doppler des artères des membres inférieurs (à partir de l'aorte abdominale) ;
- angio-IRM ou artériographie ne seront demandées que si une revascularisation est envisagée.

D. Diagnostic et présentation clinique

On se reportera aux questions 131, 132 et 133 des ECN. Quelques spécificités liées au diabète peuvent être retenues.

On notera une grande fréquence de l'ischémie myocardique silencieuse (multipliée par 3 par rapport au non-diabétique), ce qui signifie que le myocarde peut souffrir d'une perfusion insuffisante, sans qu'une douleur de type angineux (c'est-à-dire constrictive) ne soit présente. Cela a deux traductions :

- un infarctus peut être classiquement douloureux, mais il faut aussi y penser systématiquement devant la survenue soudaine de symptômes par ailleurs inexplicables :
 - troubles digestifs et parfois douleurs épigastriques,
 - asthénie en particulier à l'effort,
 - troubles du rythme cardiaque, embolie,

- et parfois simple déséquilibre inexplicé du diabète,
 - ou baisse de la pression artérielle ;
- le dépistage de cette ischémie silencieuse est systématique chez les sujets à risque cardiovasculaire élevé.

Certaines situations sont à risque vasculaire extrême, telles que :

- le diabétique de type 1 ou 2 avec une microangiopathie sévère, dont une glomérulopathie avec protéinurie $> 1 \text{ g/L}$;
- le diabétique ayant déjà une atteinte vasculaire : davantage encore que chez le non-diabétique, l'athérosclérose est une maladie systémique ; autrement dit, un souffle fémoral fera *aussi* rechercher une atteinte coronarienne ou carotidienne, par exemple.

On notera également une autre spécificité : l'artériopathie des membres inférieurs chez le diabétique. Outre l'association fréquente à une neuropathie responsable du caractère indolore de l'ischémie, l'artérite des membres inférieurs du diabétique est caractérisée par sa topographie :

- 1 fois sur 3 elle est proximale, bien corrélée aux facteurs de risque classiques (HTA, hyperlipidémie, tabagisme) ;
- 1 fois sur 3 elle est distale, siégeant en dessous du genou, bien corrélée à l'équilibre glycémique et à la durée du diabète ;
- et 1 fois sur 3 elle est globale, proximale et distale.

Par chance, même lorsqu'elle est distale, une artère au-dessous de la cheville reste le plus souvent perméable. La palpation d'un pouls pédieux n'élimine donc en rien l'existence d'une artérite sévère des axes jambiers sous-jacents, mais il est sûrement un des meilleurs arguments pronostiques de l'artérite diabétique. En effet, cette persistance permet de réaliser des pontages distaux (utilisant la veine saphène interne dévalvulée *in situ*, ou inversée) dans le cadre d'un sauvetage de membre nécessité par une gangrène du pied. La gangrène, même limitée, n'est jamais secondaire à une microangiopathie diabétique ; elle témoigne toujours d'une atteinte des artères musculaires, même s'il s'agit d'artères de petit calibre, et elle doit donc bénéficier, à chaque fois que cela est possible, d'une revascularisation. Un geste d'amputation *a minima*, réalisé sans

exploration vasculaire, risque de ne jamais cicatriser et d'entraîner une aggravation secondaire de l'ischémie avec amputation majeure.

E. Traitement

La prévention est essentielle, primaire ou secondaire. Les stratégies de revascularisation sont similaires à celles des non-diabétiques, avec quelques spécificités pour l'atteinte coronaire :

- étant donné le risque accru chez le diabétique de resténose, la pose de stents, si possible actifs (stents couverts), est la règle ;
- atteinte tritonculaire : chirurgie (pontage aortocoronarien) plutôt qu'angioplastie percutanée.

1. Contrôle glycémique

L'association entre contrôle glycémique et risque de macroangiopathie est nette, mais on peine à identifier un seuil d'HbA1c en dessous duquel le risque est réduit à celui des non-diabétiques. On a longtemps pensé que viser le meilleur contrôle glycémique était bénéfique pour le patient. Les études récentes, ACCORD, ADVANCE et VADT, suggèrent qu'en dessous de 7 % d'HbA1c moyenne sur le long terme, le bénéfice est faible, cependant que le risque thérapeutique (hypoglycémies, iatrogénie) devient significatif. Ainsi, si un objectif de 6,5 % est souhaitable pour un patient jeune et en prévention primaire, 7 % paraît plus raisonnable chez des patients plus âgés ou à plus fort risque.

Rappelons que la metformine est de prescription systématique chez le diabétique de type 2 en surpoids, ce qui est généralement le cas. C'est sans doute encore plus vrai chez le diabétique coronarien +++.

En phase aiguë (syndrome coronarien aigu, mais peut-être aussi AVC ischémique), le contrôle glycémique le plus proche de la normale semble être un élément pronostique important ; or la crainte phobique de l'hypoglycémie fait souvent laisser les patients en hyperglycémie marquée, alors que le risque d'hypoglycémie est très limité par la simple surveillance rapprochée des glycémies capillaires.

2. *Activité physique*

Elle est systématiquement recommandée, à un niveau adapté au patient. Typiquement, elle est réintroduite dans un mode de vie qui l'avait exclue, au rythme d'une activité de type marche soutenue (mettre des chaussures souples, sortir pour marcher, pas pour faire les courses par exemple, il faut avoir le sentiment de se dépenser) d'une demi-heure, trois fois par semaine au minimum.

Sa reprise est l'occasion de s'interroger sur le risque de coronaropathie latente et de pratiquer un test d'effort, couplé ou non à une scintigraphie myocardique.

Par ailleurs, les recommandations ci-dessous ont été publiées par l'HAS en 2006 pour le diabète de type 2.

3. *Contrôle lipidique (+++)*

En référence aux recommandations de l'ANAES⁵, voici les objectifs de concentration du LDL-cholestérol :

- < 1,9 g/L est réservé au petit nombre de patients sans autre facteur de risque additionnel, dépourvus de microangiopathie (sans signe de rétinopathie et sans microalbuminurie) et dont le diabète évolue depuis moins de 5 ans ;
- < 1,6 g/L chez les autres patients présentant au plus un facteur de risque additionnel ;
- < 1,3 g/L chez les patients présentant au moins deux facteurs de risque additionnels à un diabète évoluant depuis moins de 10 ans ;
- < 1 g/L chez les patients en prévention secondaire ou à risque équivalent : patients ayant une atteinte rénale (albuminurie > 300 mg/24 h ou débit de filtration glomérulaire estimé par la formule de Cockcroft-Gault < 60 mL/min) ou patients ayant un diabète évoluant depuis plus de 10 ans et au moins deux facteurs de risque cardiovasculaire ; patients ayant un risque supérieur à 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans (risque calculé à partir d'une équation de risque).

⁵<http://www.has-sante.fr>.

Afin d'atteindre ces objectifs, il est recommandé d'intensifier le traitement du diabète, de recourir à un régime restreint en graisses d'origine animale et, si nécessaire, de prescrire un hypolipidémiant (statine).

Parmi les statines, le plus haut niveau de preuve a été obtenu pour la simvastatine à 40 mg/j, la pravastatine à 40 mg/j et l'atorvastatine à 10 mg/j. Les statines doivent être prises le soir (meilleure efficacité).

L'objectif d'hypertriglycéridémie exclusive est : LDLc < 1 g/L, TG > 2 g/L et HDLc < 0,4 g/L, ou hypertriglycéridémie importante (TG > 4 g/L).

Il est recommandé d'intensifier le traitement du diabète, de recourir à un régime restreint en graisses d'origine animale, de proscrire l'alcool et, si nécessaire, de prescrire un hypolipidémiant (l'utilisation d'un fibrate apparaît rationnelle).

4. Contrôle de la pression artérielle

Les objectifs tensionnels sont : PA < 130/80 mmHg (à adapter suivant les patients, suivant le risque d'hypotension orthostatique chez la personne âgée, chez les personnes atteintes de neuropathie cardiaque autonome et suivant les traitements associés).

Application de mesures hygiénodietétiques et association à un antihypertenseur en cas d'échec (cinq classes : bêtabloquant cardiosélectif, diurétique thiazidique, IEC, ARAII, inhibiteur calcique). Après échec de la monothérapie, proposer la bithérapie puis la trithérapie.

5. Prévention du risque thrombotique

L'administration de faibles doses d'aspirine (75 à 150 mg) est recommandée chez le diabétique ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire associé.

6. Contrôle du poids

Les objectifs sont : IMC < 25 kg/m² ; tour de taille optimal < 94 cm (chez l'homme), et < 80 cm (chez la femme).

L'application de mesures hygiénodiététiques est systématique.
Le recours aux traitements pharmacologiques, de type orlistat et sibutramine, reste optionnel.

7. Sevrage tabagique

Arrêt du tabac, associé si besoin à un accompagnement du sevrage tabagique.

En première intention, chez les patients dépendants : substituts nicotiques (patch, gomme, pastille, inhalateur).

En deuxième intention : bupropion.

Une prise en charge spécialisée est recommandée chez les personnes fortement dépendantes ou souffrant de coaddictions multiples ou présentant un terrain anxiodépressif.

Il est nécessaire d'anticiper les risques de déséquilibre du diabète par la polyphagie réactionnelle et la modification transitoire de la sensibilité à l'insuline.

VI. PIED DIABETIQUE

A. Épidémiologie

Au cours de sa vie, un diabétique sur dix subira au moins une amputation d'orteil. Il y a 10 000 amputations non traumatiques par an en France chez des diabétiques. Au moins la moitié pourrait être évitée.

B. Physiopathologie

La neuropathie et l'artériopathie participent à l'apparition des lésions podologiques, seules ou en combinaison. L'éventail des lésions va du mal perforant plantaire (neuropathie pure) à l'ischémie aiguë d'orteil ou de membre (artériopathie pure). L'infection peut survenir sur l'un ou l'autre de ces processus, et constitue un facteur aggravant.

C. Dépistage

Les patients à risque podologique élevé sont :

- les diabétiques artéritiques : pouls abolis ou faibles ;
- les diabétiques ayant un trouble de la statique du pied ;
- les diabétiques ayant des troubles de la sensibilité algique, vibratoire, thermique et profonde ;
- tout diabétique ayant des antécédents d'ulcération au niveau des pieds.

La classification internationale du risque podologique de plaie chez le diabétique indique les grades suivants :

- grade 0 : absence de neuropathie sensitive et d'artériopathie ;
- grade 1 : présence d'une neuropathie sensitive isolée ;
- grade 2 : association de la neuropathie à l'artériopathie ou aux déformations des pieds ;
- grade 3 : antécédents d'ulcération ou d'amputation.

D. Présentation clinique

1. *Formes cliniques*

a. Mal perforant plantaire ou MPP

La neuropathie entraîne une hypoesthésie et favorise les déformations ostéoarticulaires. Les points d'appui du pied normal sont au nombre de 7, dont :

- les 5 têtes des métatarsiens ;
- la styloïde du 5^e métatarsien au bord externe du pied ;
- le talon.

C'est au niveau de ces points d'appui que se développent les durillons qui feront le lit des maux perforants plantaires (figure 13.15).

Fig. 13.15. Facteurs favorisant l'apparition du mal perforant.

Après ces déformations, les points d'appui subissent une pression permanente excessive, ou d'autres points d'appui apparaissent. La

réaction de l'organisme, favorisée par la sécheresse cutanée ou au contraire par la macération, est l'*hyperkératose*. Elle peut être majeure et constituer un durillon, équivalent de corps étranger. C'est l'absence de douleur (c'est-à-dire de signe d'alerte) qui va être responsable de la deuxième étape : à chaque pas, à chaque appui, le durillon s'appuie dans les tissus mous sous-jacents qui sont pris en tenaille entre le durillon et le plan osseux plus profond. Cette souffrance répétée mille fois par jour va conduire à une dilacération des tissus mous, et à la formation de collections stériles entre le cor et le plan osseux. La sécheresse du durillon, ou des soins inadaptés, vont créer des fissures dans le durillon, une porte d'entrée pour les germes cutanés vers la collection, milieu de culture idéal. À cette étape, on est en présence d'une collection infectée, c'est-à-dire un abcès sous le durillon, mais extérieurement, on ne voit que le durillon. Cette étape peut durer des mois, où l'abcès sera mis en tension à chaque appui, le pus fusant le long des plans osseux, éventuellement dans les zones tendineuses, et pourra un jour vaincre le périoste et se compliquer d'ostéite.

Le mal perforant va alors se révéler un jour par l'une des manifestations suivantes :

- du pus va sourdre par l'une des fissures du durillon, tachant la chaussette ;
- la région autour du durillon va être enflammée, rouge, chaude et œdémateuse, parce que le pus aura diffusé ;
- une zone allongée partant du durillon sera rouge, chaude et œdémateuse : c'est une fusée plantaire, le pus ayant filé le long d'une gaine aponévrotique ;
- plus rarement, une infection plus marquée de type cellulite avec fonte purulente des tissus adipeux et musculaires sera une révélation bruyante, avec signes systémiques (fièvre, frissons, syndrome inflammatoire biologique et hyperleucocytose), absents dans les autres cas. Souvent cette situation se voit chez un diabétique très déséquilibré ($HbA1c > 9\%$), un véritable « immunodéprimé ».

Pourquoi exprimer cette forme clinique par « mal perforant plantaire » ?

Le terme *mal* est utilisé non pas parce que ça fait mal, puisque c'est indolore, mais car il s'agit d'un mot d'ancien français médical.

Le terme *perforant* est utilisé car le durillon a creusé un cratère dans les chairs sous-jacentes, qu'il bouche jusqu'à ce qu'il se révèle par la fonte purulente ou par les soins : il s'agit d'un creux profond entouré d'une zone d'hyperkératose (photo 41, cf. cahier couleur).

Le terme *plantaire* est utilisé parce que, par définition, il est causé par un point d'appui anormal ou anormalement sollicité. Ainsi, sur le dos du pied, en périphérie ou au niveau de la cheville, il ne s'agit pas d'un mal perforant plantaire en général, c'est une plaie plus probablement d'origine artériopathique. Exceptionnellement, il peut s'agir du même mécanisme lésionnel qu'un mal perforant plantaire, avec point d'appui inhabituel, comme sur le dos du pied chez des patients pratiquant assidûment des rituels de prière. Une autre situation « extraplantaire » est celle de l'œil-de-perdrix, durillon interdigital en regard de l'articulation interphalangienne, avec là aussi appui anormal, hyperkératose non douloureuse, etc.

b. Ischémie ou nécrose noire

La physiopathologie est une oblitération ou une sténose des artères de moyen à petit calibre. La peau sera froide, fine, dépilée, avec un aspect de livedo, parfois plutôt pourpre.

Si une petite plaie survient, les besoins pour lutter contre la micro-infection locale et pour cicatriser sont multipliés par 10 à 20, la moindre petite plaie (piqûre de la peau lors du coupage des ongles, couture un peu saillante dans la chaussure, fissure au fond d'un banal intertrigo candidosique) va déséquilibrer la situation, et cette petite zone va être en ischémie relative, elle va noircir. Le processus est alors engagé et peut aller très vite (quelques heures à quelques jours) : l'organisme devrait fournir encore plus d'oxygène pour cette zone, et comme il ne peut le faire, cette boucle vicieuse se répète jusqu'à ce que l'orteil entier, l'avant-pied ou le pied entier soit noir. Le plus souvent, l'urgence est de *revasculariser*.

c. Lésions complexes

Parfois, en particulier chez des diabétiques âgés avec une longue évolution du diabète et en présence d'autres complications, telles qu'une insuffisance rénale, la neuropathie et l'artériopathie coexistent. Le mal perforant peut alors s'accompagner de nécrose. L'urgence est la *revascularisation*. La surinfection peut nécessiter une antibiothérapie « de refroidissement ».

d. Gangrène ou cellulite extensive

Dans de très rares cas, il s'agit d'une urgence infectieuse vitale : la gangrène. Le terrain est presque toujours artériel. Le tableau septique est au premier plan, le teint est gris, l'hémodynamique altérée, l'odeur de la plaie fétide.

Un cas particulier est la gangrène gazeuse, dont le germe responsable est en général le *Clostridium perfringens*. La présence de gaz dans les chairs se manifeste par des crépitations à la palpation (crissement de la marche dans la neige) et des clartés (taches de 1 mm environ) dans les parties molles, à la radiographie standard. Il s'agit d'une urgence vitale, l'amputation est nécessaire dans les heures qui suivent, ainsi qu'une réanimation comprenant une antibiothérapie parentérale par pénicilline.

2. Conduite à tenir en urgence

devant un pied diabétique + + + +

Voici ce que doit faire l'interne de garde aux urgences devant un pied diabétique :

- ne pas avoir étiqueté le patient sans l'avoir vu, sur l'indication de « pied pourri » de l'infirmier(ère) d'accueil ;
- recueillir les données de l'interrogatoire et de l'examen permettant de dater l'apparition de la lésion du pied, et de qualifier celle-ci de neuropathe (antécédents podologiques, sensibilité atténuée du pied controlatéral, hyperkératose, déformations) et/ou d'artériopathie (facteurs de risque et antécédents cardiovasculaires, pouls distaux abolis, souffles vasculaires) ;
- localiser la plaie : plutôt en regard d'un point d'appui très sollicité, d'un durillon, neuropathique ;

- vérifier la couleur de la plaie, l’odeur, etc. ;
- vérifier les signes locaux de diffusion : lymphangite, œdème, fusée plantaire, érysipèle, etc. ;
- vérifier les signes généraux, présents (fièvre, frissons, teint gris) ou non ;
- coter la douleur.

Au terme de cette approche, il sera en mesure :

- d’apprécier :
 - l’étiologie : neuropathie et/ou artériopathie et/ou infection,
 - la sévérité : urgence vitale (gangrène, tableau de septicémie) ou non ;
- de prendre les décisions ;
- de savoir quel avis demander :
 - presque jamais l’orthopédiste (sauf en cas de gangrène extensive avec des signes généraux nécessitant l’amputation en urgence),
 - toujours le chirurgien vasculaire en cas de doute sur une participation ischémique,
 - rarement le réanimateur si le tableau septique est sévère ;
- de savoir quel examen prescrire le soir même :
 - radiographie des pieds, centrée sur la zone atteinte, bilatérale pour comparaison,
 - NFS, ionogramme sanguin avec créatininémie, CRP, hémocultures s’il y a lieu ;
- de savoir quelle surveillance prescrire : pouls, pression artérielle, température/8 h, diurèse, glycémie/h, initialement ;
- de savoir quel traitement prescrire :
 - la décharge (suppression totale de l’appui) est systématique (jamais le pied au sol),
 - parage de la lésion avec excision de l’hyperkératose pour apprécier l’importance de la perforation, vérifier l’existence ou non d’une suppuration avec réalisation d’un prélèvement en profondeur (écouvillon et cathéter souple utilisé pour les prélèvements sanguins, visant à aspirer une sérosité et du pus caché en

- profondeur), et rechercher un contact osseux avec un stylet à pointe mousse,
- *antibiothérapie non systématique* : uniquement si infection clinique,
 - anticoagulation à dose préventive,
 - traitement antalgique,
 - réhydratation en fonction de l'état hémodynamique,
 - protocole de normalisation de la glycémie par insulinothérapie à la seringue électrique (par exemple) si le diabète était déséquilibré,
 - matelas anti-escarre ou coussin relève-jambe en cas de participation ischémique,
 - mise à jour de la vaccination antitétanique.

L'antibiothérapie est indiquée en urgence en cas de signes généraux ou d'infection locale sévère. Elle doit couvrir les cocci Gram + et les anaérobies. Pour exemple, citons l'amoxicilline-acide clavulanique (*per os* ou IV, selon la situation), avec une première dose d'aminoside rapidement administrée.

E. Grandes lignes du traitement

1. Décharge pour toutes les plaies (+++)

Pour l'obtenir, il est nécessaire d'interdire l'appui. La marche est limitée au strict nécessaire (aller aux toilettes, etc.) avec des chaussures de décharge adaptées (type BaroukTM), parfois d'autres systèmes comme des AircastTM (sorte de grosse botte gonflée) ou, encore assez expérimental, des plâtres de décharge (jamais en cas de participation artériopathique). Cette décharge, associée à une détersion manuelle de l'hyperkératose entourant les maux perforants plantaires non infectés, peut suffire à obtenir leur cicatrisation en un mois environ.

2. Revascularisation

Il s'agit de revasculariser par tous les moyens pour les plaies à participation artériopathique. Nécessité de préserver le capital veineux (saphène) pour les pontages.

3. Antibiothérapie

Elle n'est pas systématique, mais réservée aux plaies infectées cliniquement (inflammation, pus, etc.). Pour une plaie récente, on doit couvrir les cocci Gram + (infection à staphylocoque ou streptocoque). Pour une plaie ancienne, on doit couvrir les bacilles Gram – courants (*Proteus mirabilis*). Les patients fréquentant l'hôpital peuvent avoir une infection à staphylocoque résistant à la méticilline. Les patients immunodéprimés (greffe rénale) avec une infection sévère doivent avoir une antibiothérapie initiale à large spectre. Après récupération des résultats microbiologiques, on cherchera à restreindre le spectre si la plaie va cliniquement mieux. Le traitement de l'infection des tissus mous est de 15 jours.

4. Ostéite

Le diagnostic repose le plus souvent sur la radiographie standard, qu'il faut savoir répéter car les signes sont retardés. Une radiographie typique en regard de la plaie avec un contact osseux positif recherché à l'aide d'une pointe mousse a une très bonne valeur prédictive positive. En cas de doute, on peut avoir recours à des examens plus complexes (voir encadré) ou à la biopsie osseuse, passant en peau saine et effectuée après 15 jours d'arrêt des antibiotiques. Le traitement repose soit sur une résection chirurgicale de l'articulation infectée, soit sur une antibiothérapie de 12 semaines avec suppression totale de l'appui.

F. Ce que le patient doit savoir du pied diabétique

1. Patient diabétique sans risque

Il doit savoir comment le rester :

- avec un bon équilibre glycémique ;
- avec une prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaire, en particulier l'arrêt de l'intoxication tabagique.

2. *Patient à risque* (*neuropathie et/ou artériopathie*)

Il doit savoir comment protéger ses pieds :

- éviter les situations qui mettent le pied en danger :
 - ne pas marcher pieds nus, par exemple à la plage,
 - ne pas couper les ongles, mais plutôt les limer,
 - ne pas enlever les cors ou les callosités avec des instruments tranchants, mais les poncer,
 - ne pas utiliser de substances corrosives telles que des coricides,
 - ne pas utiliser de bouillotte ou de coussin électrique pour se réchauffer les pieds ;
- favoriser les méthodes qui protègent le pied :
 - inspecter les pieds chaque jour, avec l'aide d'un miroir si nécessaire,
 - vérifier en y passant la main, ou en les secouant, l'absence de corps étranger dans les chaussures avant de les enfiler, surtout si le patient est à risque de pied diabétique,
 - laver les pieds chaque jour à l'eau tempérée et les sécher soigneusement, surtout entre les orteils,
 - hydrater les pieds quotidiennement en cas de sécheresse de la peau (crème hydratante),
 - recourir régulièrement à des soins de pédicurie auprès d'un professionnel ayant l'habitude de suivre les patients diabétiques (si risque podologique de niveau 2, 4 consultations par an sont prises en charge, si risque de niveau 3, 6 consultations par an),
 - porter des chaussures adaptées en cuir, larges, avec des semelles souples, sans brides ou lanières, sans coutures intérieures, et fermées ; le fait que la chaussure soit confortable n'est pas une garantie de qualité,

- changer de paire de chaussures dans la journée ; ne porter les nouvelles chaussures que durant une heure les premiers jours et inspecter les éventuels points de frottement,
- porter des chaussettes de coton, de laine, ou de soie, si possible ; les changer tous les jours,
- éviter les élastiques qui serrent le mollet.

VII. AUTRES COMPLICATIONS

A. Diabète et dents

La nécessité des soins des dents est une généralité particulièrement pertinente chez le diabétique, qui encourt essentiellement la maladie parodontale.

Il s'agit d'une pathologie destructive, forme grave d'inflammation des gencives, qui est la principale cause de la perte des dents chez l'adulte. La dent saine est retenue dans la structure osseuse maxillaire par des tissus parodontaux. La gencive qui entoure le collet de la dent forme un sillon profond, le sillon gingival. Des bactéries provenant de la nourriture, des cellules et de la salive s'y accumulent. À moins de fréquents nettoyages, ces bactéries causent la formation de plaque dentaire, produisent des toxines et favorisent le tartre dentaire. L'accumulation de ces facteurs va conduire à la désolidarisation de la gencive et de la dent, le sillon gingival va se creuser, avec la formation de poches parodontales. Le processus se poursuit par la désagrégation de l'os voisin, et le déchaussage des dents.

Une autre complication du diabétique au niveau dentaire concerne la survenue d'infections et d'abcès dentaires, d'autant que le diabète est déséquilibré.

1. Pourquoi ce risque de pathologie parodontale ?

Plusieurs raisons peuvent être citées :

- le diabétique produit plus de plaque dentaire ;

- l’hyperglycémie modifie la flore buccale et favorise la production de toxines ;
- la matrice extracellulaire, et en particulier le collagène, est altérée dans l’hyperglycémie chronique ; ses propriétés mécaniques en sont modifiées ;
- la vascularisation de la gencive est altérée comme dans tous les tissus.

2. *Comment prendre en charge ?*

La prise en charge nécessite :

- le contrôle du diabète ;
- une hygiène buccale : brossage pluriquotidien, utilisation de fil dentaire, de produits de rinçage dentaire réduisant la plaque dentaire ;
- des soins dentaires de prévention primaire (lutte contre la plaque, le tartre, les caries) et secondaire (prise en charge des poches parodontales).

3. *Connaître les signes*

Ces signes sont les suivants :

- dents branlantes ;
- saignements gingivaux au brossage ou à la mastication.

À retenir

- Hygiène buccale.
 - Consultation de prévention primaire chez le dentiste tous les 6 mois.

VIII. SUIVI DU DIABETE DE TYPE 2

Nous nous fondons sur les recommandations de la HAS.

A. Recherche d’atteinte d’organes cibles

La recherche d'éventuelles complications (symptomatiques ou non) oculaires, rénales, neurologiques, cardiovasculaires (insuffisance myocardique, artériopathies), et de lésions du pied doit être effectuée de manière systématique au travers de l'interrogatoire, de l'examen clinique et d'actes et examens spécifiques. Le bilan peut nécessiter plusieurs consultations et, dans certains cas, le recours à des avis spécialisés.

B. Examens complémentaires

Les actes techniques suivants sont réalisés :

- fond d'œil annuel avec dilatation systématique ;
- ECG de repos annuel, systématique ;
- bilan cardiologique approfondi pour dépister l'ischémie myocardique asymptomatique chez le sujet à risque cardiovasculaire élevé ;
- échographie doppler des membres inférieurs avec mesure de l'index de pression systolique pour dépister l'artériopathie des membres inférieurs : chez les patients âgés de plus de 40 ans, ou ayant un diabète évoluant depuis 20 ans, à répéter tous les 5 ans, ou moins dans le cas de facteurs de risque associés. En pratique, la clinique prime et si tous les pouls sont perçus et qu'il n'y a pas de trouble trophique, cette échographie doppler est superflue, puisqu'elle n'aura aucune sanction thérapeutique.

C. Suivi biologique

Le suivi biologique concerne :

- l'HbA1c qui est suivi systématiquement (4 fois par an) ;
- la glycémie veineuse à jeun (contrôle de l'autosurveillance glycémique, chez les patients en autosurveillance glycémique, une fois par an) ;
- le bilan lipidique (cholestérol total [CT], HDLc, TG, calcul du LDLc) une fois par an ;
- la recherche de microalbuminurie, une fois par an ;
- la créatininémie à jeun, une fois par an ;

- le calcul de la clairance de la créatinine (formule de Cockcroft), une fois par an ;
- la TSH (en présence de signes cliniques).

IX. COMPLICATIONS METABOLIQUES DU DIABETE

A. « Coma » céto-acidosique

La définition du « coma » céto-acidosique est la suivante :

- acétonurie $\geq 2 +$;
- glycosurie $> 2 +$;
- glycémie $\geq 2,5$ g/L ;
- pH veineux $< 7,25$;
- bicarbonate < 15 mEq/L.

Il s'agit d'un coma vrai, au sens nosologique du terme, rare : inférieur à 10 %.

L'incidence est de 2 à 4 % par an et par patient.

1. *Étiologie*

Il peut s'agir :

- d'un déficit absolu en insuline, inaugural dans le diabète de type 1 (10 % des cas) ou d'un arrêt, volontaire ou non, de l'insulinothérapie.
- d'un déficit relatif en insuline : association d'un diabète non obligatoirement insulino-dépendant et d'un facteur surajouté (infarctus, infection, corticothérapie).

L'étiologie est inconnue dans 25 % des cas.

2. *Diagnostic et évolution*

a. Phase de cétose

Un syndrome cardinal aggravé est observé, associé à des troubles digestifs (nausées, vomissements, douleurs abdominales).

b. Phase de céto-acidose

Elle est caractérisée par une dyspnée de Kussmaul associée à des troubles de la conscience (état stuporeux) et à une déshydratation mixte à prédominance extracellulaire. Un diagnostic rapide peut être établi par bandelettes et pH veineux et artériel (GDS).

L'ionogramme en urgence est réalisé pour le dosage de la kaliémie. En cas d'absence d'urine, les nouvelles bandelettes pour le dosage des corps cétoniques sanguins peuvent être utiles.

c. Critères de gravité

Les critères de gravité imposant l'hospitalisation en réanimation sont les suivants :

- sujet âgé ;
- pH < 7 ;
- kaliémie < 4 ou > 6 mmol/L ;
- coma profond ;
- instabilité tensionnelle ;
- non-reprise de diurèse après 3 heures ;
- vomissements incoercibles.

d. Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel s'établit selon :

- l'urgence abdominale (augmentation physiologique des enzymes) ;
- le coma hyperosmolaire (calcul de la natrémie corrigée).

e. Évolution

On note l'évolution suivante :

- régression sous traitement en 24 à 48 h ;
- complication iatrogène : œdème cérébral, surcharge hydrosodée.

3. Traitement

a. Traitement préventif

Le traitement préventif consiste à établir des règles éducatives en cas de cétose (maintien des injections même si inappétence, supplément en insuline rapide, acétonurie systématique si glycémie > 2,5 g/L).

b. Premiers gestes

Ils concernent le scope et la surveillance sang-urine.

Les gestes **non** systématiques concernent la sonde gastrique (sauf si vomissement), la sonde urinaire (sauf si absence de diurèse après 3 heures), le bilan infectieux et les enzymes (sauf orientation), et le cathéter central (sauf si désordre majeur).

c. Traitement curatif

Le traitement curatif requiert :

- l'insuline rapide ou ultrarapide à la seringue électrique IV en débit constant, tant que dure la cétose (10 à 15 unités/heure) ;
- la recharge volumique par sérum salé isotonique, 4 à 7 L au mieux au perfuseur électrique ;
- les apports potassiques importants, si possible à la seringue électrique, à ajuster à la kaliémie répétée ;
- les apports glucosés intraveineux à la demande (G 10 %) pour maintenir la glycémie à 2,5 g/L ;
- le traitement du facteur déclenchant éventuel.

B. Coma hyperosmolaire

Il s'agit de la décompensation classique du sujet âgé diabétique de type 2, ou inaugurale du diabète, lorsque la polyurie a été compensée par des boissons sucrées, ou insuffisamment compensée (rôle de l'inaccessibilité aux boissons).

Ce coma induit 20 à 40 % de mortalité chez le sujet âgé.

Les signes cliniques sont la déshydratation intense avec des troubles de la vigilance qui sont parfois révélateurs d'un diabète de type 2 méconnu.

1. Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique s'établit selon les critères suivants :

- glycémie > 6 g/L ;
- osmolalité > 350 mmol/kg ; calculée selon la formule : $(Na^+ + 13) \times 2 + G$, où la concentration en sodium Na^+ et la glycémie G sont en mmol/L ;
- natrémie corrigée > 155 mmol/L ; calculée selon la formule : $Nap + [(G - 1) \times 1,6]$, où Nap représente le sodium plasmatique, et la glycémie G est en g/L ;
- absence de cétose et d'acidose.

2. Étiologie

Les facteurs de risque sont :

- l'âge > 80 ans ;
- l'infection aiguë ;
- les diurétiques ;
- la mauvaise accessibilité aux boissons : maisons de retraite, état de démence, etc. ;
- la corticothérapie.

3. Traitement

Le traitement concerne :

- une mise en conditions : voie veineuse, éventuellement centrale, prévention des complications de décubitus ;
- une réhydratation **prudente et lente**, selon le terrain, avec 6 à 10 litres de sérum salé isotonique dans les premières 24 heures :
 - la 1^{re} h : 1 litre,
 - 1 à 4 h : 2 à 3 litres,
 - 4 à 24 h : 4 à 6 litres ;
- l'insulinothérapie intraveineuse continue à la seringue électrique : 2 à 3 unités/h en maintenant la glycémie $> 2,5$ g/L, selon les glycémies capillaires horaires ;

- la surveillance clinique (conscience, pouls, PA, température, diurèse), et biologique (ionogramme sanguin et créatininémie) ;
- l’héparinothérapie préventive ;
- le traitement de l’affection causale, si nécessaire ;
- les soins des yeux, de la bouche, les aérosols, l’aspiration bronchique.

À distance de cet épisode aigu, il est souvent possible de reprendre un traitement hypoglycémiant oral.

C. Hypoglycémies

Nous invitons à voir le chapitre 11 « Hypoglycémie » correspondant, et nous rappelons les points suivants :

- l’hypoglycémie est inévitable chez tout diabétique de type 1 « bien équilibré » : 3 à 5 hypoglycémies modérées en moyenne par semaine ;
- nécessité de combattre les fausses croyances : l’hypoglycémie n’est pas mortelle et ne laisse pas de séquelles cérébrales (sauf cas extrêmes et hypoglycémie très profonde et prolongée) ; elle ne participe pas aux complications du diabète, ne déclenche pas d’accident vasculaire ou cardiaque, elle ne provoque pas de rebond d’hyperglycémies et ne fait pas prendre de poids ;
- nécessité de connaître les vrais dangers de l’hypoglycémie : peur n° 1 du diabétique +++ l’incitant à se maintenir en hyperglycémie, déstabilisation du diabète, prudence chez le sujet âgé, danger réel en cas d’alcoolisme concomitant, danger dans certaines situations ou sports à risque ;
- la non-perception et/ou la perception tardive des signes d’hypoglycémie accroît le risque d’hypoglycémie sévère ; les facteurs favorisants sont : les hypoglycémies mineures répétées plus ou moins ignorées (nocturne), la neuropathie végétative (longue durée du diabète) ;
- les causes les plus fréquentes sont : les repas sautés, insuffisants ou retardés, l’effort physique non pris en compte dans les doses d’insuline, l’erreur d’injection d’insuline ;

- utilité de l'éducation individuelle (sucre sur soi, etc.) et de la famille (glucagon, etc.).

Points clés

- Le facteur étiologique commun à toutes les complications du diabète est l'hyperglycémie chronique.
- Il s'associe à d'autres facteurs modifiables aussi importants, comme l'hypertension artérielle.
- Il est prouvé que lutter contre ces facteurs est efficace.
- Les pathologies cardiovasculaires sont plus fréquentes chez le diabétique, et quand elles sont patentes, elles sont plus graves: 2/3 des diabétiques en mourront.
- Les complications ont toutes une longue phase asymptomatique: le dépistage est un impératif.
- L'examen des pieds fait partie de toute consultation chez un diabétique.
- Le premier traitement d'une lésion podologique est la décharge, c'est-à-dire l'absence d'appui.