

CHAPITRE II. RAPPEL THEORIQUE

II.1.DEFINITION DU DIABETE SUCRE

Le diabète sucré est un syndrome regroupant un ensemble de maladies métaboliques ayant en commun une hyperglycémie. Celle-ci fait suite à une anomalie de sécrétion et/ou d'action de l'insuline. Cette hyperglycémie est responsable à long terme du développement des complications vasculaires et/ou neurologiques. (9, 8)

II.2. CONFIRMATION DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de diabète sucré est posé exclusivement sur le dosage de la glycémie. Chez un sujet à jeun les valeurs seuil de 126mg/dl (7mmol/l) traduisent l'existence d'un diabète sucré. Au cours d'une hyperglycémie provoquée per os (HGPO), ces valeurs sont de 200mg/dl deux heures après ingestion de 75g de glucose chez un patient qui présente des symptômes cliniques d'hyperglycémie chronique (polyurie, polydipsie, perte de poids), une glycémie aléatoire (à n'importe quel moment de la journée et quel que soit l'intervalle par rapport au dernier repas) supérieur à 200mg/dl est suggestive d'un diabète sucré. (8, 10,11)

La situation dans laquelle la glycémie est entre 100 et 126mg/dl à jeun et entre 140-200mg/dl deux heures après ingestion de 75g de glucose sont qualifier respectivement d'anomalies de glycémie en jeun ou d'anomalie de la tolérance au glucose. (8, 10)

Les valeurs seuils de 126mg/dl et de 200mg/dl basées sur des études prospectives, correspondent à des valeurs à partir des quelles apparaissent des complications microangiopathiques spécifiques du diabète. Au-dessus de ces valeurs, ces complications se développent avec une fréquence proportionnelle au degré d'hyperglycémie. (7)

Pour les valeurs intermédiaires d'anomalie, de la glycémie à jeun ou de la tolérance au glucose ; les études prospectives ont montré aussi que les risques de macro angiopathies coronariennes surtout, accroît de façon quasi linéaire à partir d'une glycémie de 100mg/dl à jeun et de 200mg/dl à 2 heures lors d'une HPGO. Ces valeurs favorisent la progression de l'athérosclérose même si elles ne s'accompagnent pas de complications spécifiques d'une hyperglycémie chronique. Pour cette raison, elles sont également considérées comme des facteurs de risque cardio-vasculaires. (8, 12)

II.3.CLASSIFICATION DU DIABETE

La classification actuelle du diabète repose sur l'étiopathogénie et la physiopathologie du diabète. Ainsi on distingue:

1. Diabète sucré de type 1
2. Diabète sucré de type 2
3. Diabète sucré secondaire à une maladie déterminée.

4. Diabète gestationnel.

II. 3.1 le diabète type 1

→ etiopathogénie

Ce type de diabète survient chez des individus génétiquement prédisposés. Chez ces sujets, un processus auto-immunitaire, vraisemblablement déclenché par des facteurs environnementaux, détruit de façon sélective des cellules β pancréatiques. (8)

→ symptomatologie

En résumé : le Diabète type 1 est remarquable par son début brutal : syndrome cardinal associant polyurie polydipsie, polyphagie, amaigrissement et asthénie physique chez un sujet jeune, avec cétonurie associé à la glycosurie. On ne trouve d'antécédent familial que dans un cas sur dix. Il survient essentiellement avant 20 ans, mais connaît 2 pics d'incidences vers 12 et 40 ans. Il peut être associé à d'autres maladies auto-immunes, (vitiligo, maladie de Basedow, Thyroïdites, maladie de Biermer etc.). (9, 8, 12).

II.3.2 le diabète type 2

→ Etiopathogenie

Le diabète de type 2 résulte de la conjonction de plusieurs gènes de susceptibilité, dont l'expression dépend de facteurs d'environnement, au premier rang desquelles, la consommation excessive de graisses saturées et de sucres rapides et la sédentarité. L'insulino-déficience responsable de l'hyperglycémie du diabète de type 2 est précédée par 10 ou 20 ans d'hypersécrétion insulinique (hyperinsulinisme) secondaires à une Insulino-résistance des tissus périphériques. L'anomalie métabolique fondamentale qui précède le diabète de type 2 est l'Insulino-résistance. (9)

→ physiopathologie

Les mécanismes physiopathologiques du diabète type 2 sont complexes. L'hyperglycémie est la conséquence de l'association de deux anomalies interdépendantes : une insulino-résistance et une perturbation de l'insulino-sécrétion ; mais on ne sait pas affirmer avec certitude quelle est l'anomalie primitive (9)

→ symptomatologie

En résumé : le diabète de type II est caractérisé typiquement par la découverte fortuite d'une hyperglycémie chez un sujet de plus de 40 ans avec surpoids ou ayant été obèse, avec surcharge pondérale de prédominance abdominale (rapport taille hanche à 0,8 chez la femme, supérieur à 0,95 chez l'homme). Le plus souvent on retrouve une hérédité familiale de diabète non insulino-dépendant. Il est le plus souvent associé à une hypertension artérielle essentielle et/ou à une hypertriglycéridémie. (9, 8, 12,7)

II.3.3 le diabète gestationnel

Le diabète gestationnel est un trouble de la tolérance glucidique, de gravité variante, apparaissant le plus souvent entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine de grossesse. Il est identifié chez 4 à 7% chez les femmes enceintes et est associé à des complications maternelles (pré-éclampsie, éclampsie, risque infectieux accru,...) et fœtales (fausses couches spontanées, malformations fœtales, macrosomie, mort fœtale in utéro, hypocalcémie, hypoglycémie...). Il est la conséquence d'une insulino-résistance physiologique sur lequel se greffe une insulino-déficience relative ou absolue.

II.3.4. Autres types de diabète sucre

Le diabète sucré est un syndrome qui peut découler de plusieurs autres étiologies :

1. Les maladies du pancréas : Du point de vue physiopathologique, il s'agit de la destruction partielle ou totale du pancréas entraînant une diminution de l'insulino-sécrétion (hémochromatose, pancréatite chronique, cancer du pancréas,...).
2. Les maladies endocriniennes : acromégalie, hypercorticisme, hyperaldostéronisme, phéochromocytome,...
3. Certains médicaments : les glucocorticoïdes, les hormones thyroïdiennes, les anti-protéases,...
4. Le diabète d'origine génétique (MODY) : est causée par une mutation du gène codant pour la glucocynase.

II.4. Complications du diabète sucre

Elles sont de 3 ordres :

- Infectieuses
- Complications aiguës ou les décompensations diabétiques.
- Complications chroniques

II.4.1. Complications infectieuses

Il existe une susceptibilité accrue aux infections communes dans le diabète sucré. Certaines maladies infectieuses surviennent plus fréquemment ou de manière plus sévère chez les patients diabétiques. (23)

II.4.2. Les complications aiguës

Elles sont dues soit à une augmentation brusque et rapide de la glycémie (acidocétose diabétique, syndrome d'hyperglycémie hyperosmolaire, acidose lactique, ...), soit à une baisse de la glycémie (hypoglycémie).

II.4.3. Complications chroniques

Ces complications appartiennent à 2 grands groupes : les microangiopathies et les macroangiopathies.

i. Les microangiopathies

Ce terme désigne l'atteinte des petits vaisseaux (artérioles et capillaires). L'épaississement de la membrane basale des capillaires en est la lésion fondamentale. Les expressions cliniques des microangiopathies sont surtout évidentes au niveau de l'œil, du rein et des nerfs. Du point de vue physiopathologique, l'hyperglycémie chronique entraîne l'accumulation du glucose dans les cellules non-insulinodépendant (neurones, cellules neurosensoriels de la rétine, néphrons, les cellules endothéliales,...). Cette accumulation aura comme conséquence des mécanismes biochimiques (voie de glucation non enzymatique, voie des polyols) et des anomalies hémodynamiques (hyper volémie, vasodilatation) qui déterminent la pathogenèse des microangiopathies diabétiques.

- a) Rétinopathie : C'est une complication oculaire avec atteinte des vaisseaux capillaires rétinien. La classification moderne distingue la rétinopathie simple de la forme proliférante et de la maculopathie. Elle se développe habituellement après 5 à 10 années d'évolution de diabète. Le diabète est la première cause de cécité acquise avant 50 ans. Après 10 ans de diabète de type 2, on estime à 4 % le risque de cécité, 23 % le risque de malvoyance. (24 et 25).
- b) La néphropathie : Elle est définie par une protéinurie persistante supérieure à 500mg/24h est une complication grave du diabète. Après 20 à 25 années d'évolution, 20 à 30 % environ des patients diabétiques auront développé une néphropathie. Par ailleurs la néphropathie diabétique reste une des premières causes d'insuffisance rénale terminale.
- c) Les neuropathies diabétiques:

La neuropathie périphérique : plus fréquente, elle est symétrique, le plus souvent localisée à l'extrémité des membres inférieurs et parfois aux mains. La prédominance sensitive est habituelle (hypoesthésie, anesthésie, dysthésie,).

La neuropathie autonome : la dysautonomie diabétique a des répercussions dont les plus évidentes atteignent les systèmes cardio-vasculaires, digestifs et urogénitales.

Les mononévrites et multinévrites : Les atteintes locales atteignent un seul (mononévrite) ou des manières asymétrique plusieurs nerfs (multinévrite). L'étiologie est habituellement ischémique. La plus fréquente des mononeuropathies est celle des nerfs crâniens

Le pied diabétique : Le « pied diabétique » est favorisé par les troubles neurologiques et/ou vasculaires de membres inférieures. Une infection locale est le facteur aggravant. Il s'agit d'une complication fréquente du diabète qui reste une des premières causes d'hospitalisation prolongée.

ii. Les macroangiopathies

Les principales formes de macro angiopathie (arthéromatose) sont l'atteinte coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux et l'artériopathie des membres inférieurs. Les macro angiopathies sont des complications très fréquentes dans le cadre d'un syndrome métabolique. Elles sont d'ailleurs la première cause de mortalité des diabétiques de type 2.

Du point de vue physiopathologique, l'insulinorésistance, directement ou indirectement par les autres facteurs de risque qui lui sont associés, occupe dans la genèse de la macro angiopathie une place de choix. Les mécanismes lésionnels de l'hyperglycémie rendant compte de la macro angiopathie sont intrigués : l'accumulation des produits de glycation avancés associés au stress oxydatif et à la surexpression des facteurs de transcription modulant l'expression génique des protéines joue sans doute un rôle essentiel.

En pratique c'est une dysfonction endothéliale faisant suite à un ensemble d'agressions cliniques, hémodynamiques et métaboliques qui initie ce processus. Elle permet une augmentation de la perméabilité vasculaire avec effraction dans le sous-endothélial de LDL-cholestérol qui s'y oxyde sous l'effet des radicaux libres. En parallèle, les molécules d'adhésion captent les monocytes qui se chargent de cholestérol oxydé et se transforment en cellules spumeuses. Elles déclenchent une réaction immunitaire et inflammatoire qui conduit à la formation de la plaque athéromateuse consolidée par les cellules musculaires issues du média.

On peut trouver également des complications rhumatologiques (ostéopénie modérée, ostéoarthropathie) et dermatologiques (nécrose lipoïdique, granulome annulaire, les infections cutanées,...).

APERÇU SUR LA NÉPHROPATHIE DIABÉTIQUE (ND): Épidémiologie:

La ND est actuellement la première cause d'insuffisance rénale dans la plupart des pays occidentaux (entre 10 à 50%) des patients selon les pays. Environ 25 à 30% des sujets diabétiques de type1 développent une ND tandis que la prévalence serait plus faible, de l'ordre de 10 à 20% chez les diabétiques de type2. En raison du nombre très important des sujets diabétiques de type2 (90% de type2 contre 10% de type1), leur contribution au nombre de diabétiques arrivant au stade d'insuffisance rénale terminale (IRT) est très importante(5).

L'incidence de l'IRT d'origine diabétique progresse le plus vite d'environ 10 à 15% par an. Cette augmentation d'incidence est attribuée à plusieurs facteurs dont notamment le vieillissement de la

population (l'incidence du diabète type2 avec l'âge), à des facteurs socio nutritionnels (obésité) et enfin à une diminution de la mortalité cardio-vasculaire notamment liée à l'infarctus du myocarde (IDM) et aux accidents vasculaires cérébraux (AVC), permettant ainsi l'expression de la ND (2). Enfin il est vraisemblable qu'à la fois le diabète de type2 et sa complication rénale sont actuellement plus souvent identifiés que par le passé.

Histoire naturelle :

L'histoire naturelle de l'atteinte rénale du diabète de type1 ou de type2 est dans de nombreux aspects similaires et la classification traditionnelle (dite de Mogensen) en cinq stades reste valable.

1. Diabète de type1:

⇒ Stade I: néphropathie fonctionnelle

A la suite de la polyurie initiale et de l'acidocétose qui habituellement annonce le début brutal du diabète de type1, la fonction rénale sur des bases cliniques standards est habituellement normale. Cependant, les mesures précises du débit de filtration glomérulaire (DFG) montre qu'une fraction importante (25 à 30%) des patients diabétiques de type1, ont une augmentation du DFG appelée (hyper filtration glomérulaire).A ce stade initial du diabète de type1, ces patients ont tendance à avoir des reins augmentés de taille, de façon parallèle avec le DFG.Cette hyperfiltration glomérulaire dépend en partie du degré de contrôle glycémique.

⇒ Stade II : lésions rénales histologiques sans traduction clinique

Au cours des années suivantes, la fonction rénale appréciée par les mesures standards de même que la pression artérielle ne sont pas significativement différentes de celle des individus normaux de même âge. Les lésions histologiques (épaississement des membranes basales et hypertrophie) apparaissent à ce stade.

⇒ Stade III: néphropathie incipiens

Vers la fin de la première décennie de diabète de type1, 25% environ de patients manifestent des anomalies urinaires, la plus précoce est habituellement la mise en évidence d'une augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine détectable uniquement par des techniques sensibles immunologiques (normalement inférieure à 10mg/j). Cette augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine au-dessus de 30mg/j est appelée « micro-albuminurie ».Outre son importance en tant que marqueur précoce de l'atteinte rénale, la présence de micro albuminurie représente également chez ces patients un marqueur d'un excès de risque extra-rénale notamment de complications cardiovasculaires liées au diabète. En l'absence de traitement efficace l'albuminurie s'aggrave et l'HTA apparaît. Le délai entre l'apparition de la micro-albuminurie et celle de la protéinurie est typiquement de 1 à 5ans.

⇒ Stade IV: néphropathie clinique

Le développement d'une excrétion d'albumine plus importante (supérieure à 300mg/j) détectable par des techniques de recherche standard (bandelettes et dosage colorimétrique) définit ce stade. Elle associe généralement

- une protéinurie parfois nommée macro-protéinurie (supérieure à 500 mg par jour) et/ou une albuminurie (supérieure à 300 mg par jour), un syndrome néphrotique est présent chez environ 20% des patients diabétiques atteints de néphropathie diabétique ;
- une HTA présente chez presque la totalité des malades à ce stade ;
- Des signes de rétinopathie hypertensive sont associés à ceux de la rétinopathie diabétique
- une élévation subnormale de la créatininémie.

⇒ **Stade V : insuffisance rénale terminale (IRT)**

C'est l'aboutissement de la ND, ainsi entre la mise en évidence d'une protéinurie supérieure à 500mg/j avec une élévation subnormale de la créatininémie, et le stade terminal d'IRC, le délai est de 3 à 8ans.

2. Diabète de type2:

Les diabétiques de type2 tendent également à avoir une élévation du DFG dans la période initiale après le diagnostic du diabète.

Le degré d'augmentation de la FG est cependant moins important que chez certains diabétiques de type1 ou la FG peut atteindre 180 à 200ml/min. A la différence des diabétiques de type1, les diabétiques de type2 ont une prévalence plus importante (10 à 25%) de micro-albuminurie et d'HTA présentes d'emblée lorsque le diabète est identifié pour la première fois. Cette différence est attribuée aux effets des périodes d'hyperglycémie asymptomatique plus longues sans diagnostic formel de diabète de type2.

La micro-albuminurie dans le diabète de type2 reflète également une prédisposition à développer une maladie rénale progressive, de même qu'il s'agit d'un marqueur très puissant de prédiction d'une maladie cardio-vasculaire généralisée. La progression des complications rénales dans le diabète de type2 suit globalement la même course évolutive qu'au cours du diabète type1.

Présentation clinique

Pendant la période initiale puis celle de la FG les patients restent le plus souvent asymptomatique jusqu'à ce qu'ils aient perdus 70 à 90% de leur fonction; ND débutante, l' HTA est fréquente même si elle est asymptomatique et la protéinurie peut augmenter jusqu'à des valeurs définissant le syndrome néphrotique avec ses conséquences cliniques et biochimiques habituelles (œdème, hypoalbuminémie, hypercholestérolémie);

Lorsque la FG diminue en dessous de 30% des valeurs normales des symptômes d'urémie commencent à apparaître avec une variabilité individuelle considérable Plusieurs éléments du diabète et ces complications peuvent exacerber les symptômes urémiques ou ne peuvent pas être distinguables de ceux-ci.

Par exemple : les nausées et les vomissements qui témoignent de la phase urémique peuvent être aggravés ou simuler une neuropathie diabétique autonome avec des anomalies de vidange gastrique liées à la gastroparesie.

De plus la neuropathie diabétique périphérique et ses anomalies sensitives peuvent dans certaine mesure simuler la neuropathie urémique quoique d'une façon générale, les symptômes douloureux et hyperesthésiques sont plus volontiers attribuables au diabète de longue durée qu'à l'urémie chez la plupart des patients. La présence de cette neuropathie peut également compliquer le traitement de l'HTA.

Les patients diabétiques ont souvent des anomalies de la perméabilité capillaire périphérique avec constitution d'œdèmes dont l'importance est disproportionnée par rapport au degré d'hypoalbuminurie. Cette tendance à la formation d'œdème est liée à la rétention hydrosodée secondaire à la réabsorption du sodium rénale sous l'influence de l'hyperinsulinisme et à l'augmentation de la perméabilité des capillaires rénaux et périphériques attribuée à un excès d'IL2 secondaire à l'intervention des produits avancés de glycation (AGE) avec les macrophages.

La rétinopathie diabétique est pratiquement constante chez les diabétiques de type1 qui développent une atteinte rénale mais elle est absente chez une fraction non négligeable (30 à 40%) de diabétiques de type2 présentant une ND avancée.

Les complications cardio-vasculaires sont particulièrement fréquentes à la fois chez les diabétiques type1 et type2 mais sont généralement plus sévères chez les patients de type2. D'une façon générale pour les deux types de diabète, l'IDM, les AVC et l'insuffisance vasculaire périphérique sont considérablement plus fréquents chez les patients diabétiques avec néphropathie que chez les patients sans atteinte rénale.

Traitement de la néphropathie diabétique

Il y a actuellement un traitement préventif connu de la néphropathie diabétique. Cette prévention peut être assurée par l'utilisation combinée de plusieurs approches.

- Le contrôle de l'équilibre glycémique

Il se fait par des injections d'insulines multiples. Cela diminue le risque de néphropathie chez les patients de type1. L'intérêt d'un contrôle rigoureux de la glycémie n'a pas été démontré de façon formelle sur la prévention de la néphropathie diabétique type2 mais semble cependant souhaitable en raison de son effet bénéfique démontré sur la prévention d'autres complications micro-antipathiques (rétinopathie). L'indication d'un traitement antidiabétique oral doit être portée de manière individuelle et critique chez le diabétique de type2 urémique. Les biguanides ne doivent pas être prescrits au-delà de $133\mu\text{mol/l}$ de créatininémie pour des raisons réglementaires.

- Le traitement antihypertenseur

Est un élément extrêmement crucial pour prévenir la néphropathie diabétique ou du moins pour ralentir sa progression. Chez le diabétique type1, la mise en route d'un traitement par inhibiteur d'enzyme de conversion stade de micro-albuminurie même en absence de toute hypertension artérielle systémique ralentit et parfois prévient totalement la survenue d'une protéinurie avérée.

Au stade de néphropathie diabétique avérée, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) doivent être utilisés chez les diabétiques de type1, y compris chez les sujets normotendus (25% des cas). Les traitements par IEC ont fait la preuve de leur efficacité par rapport aux agents antihypertenseurs conventionnels pour ralentir la progression de la néphropathie diabétique de type1 avérée. L'efficacité antihypertenseur des IEC est également démontrée dans la néphropathie du diabète de type2. Cependant, l'effet sur la progression de la maladie rénale n'est pas jusqu'à maintenant démontré.

Des précautions doivent être prises de façon systématique avant la prescription d'IEC à la recherche d'une sténose de l'artère rénale particulièrement chez le sujet diabétique de type2 et/ou s'il existe des signes de macro-angiopathie et/ou une insuffisance rénale même débutante. Une surveillance biologique régulière doit être effectuée à la recherche d'hyperkaliémie d'une aggravation fonctionnelle de la filtration glomérulaire.

Le but optimal n'est pas définitivement établi mais de nombreux arguments convergent en faveur des pressions artérielles plus basses possibles inférieures à 135/85mmhg avec un IEC.

- Le bénéfice de la restriction protidique :

Est marginal et controversé, la restriction protidique est contre indiquée lorsque la filtration glomérulaire est inférieure à 30ml/mn en raison du risque de dénutrition, risque aggravé chez les diabétiques en cas de protéinurie abondante et/ou de gastroparesie.