

Diabète de type 2 : l'essentiel sur la pathologie

François PILLON^{a,*}

Pharmacologue

Kimny TAN^b

Professeur de chimie
thérapeutique

Priscilla JOUTY^c

Diététicienne

Yannick FRULLANI^d

Docteur en pharmacie

^a17 boulevard de Brosses,
21000 Dijon, France

^b7 boulevard Jeanne-d'Arc,
21000 Dijon, France

^c1 rue Guynemer,
21600 Longvic, France

^d80 rue du Dr-Albert-Barraud,
33000 Bordeaux, France

Le diabète de type 2, qui touche 85 % des diabétiques, est une pathologie fréquente à laquelle le pharmacien d'officine est confronté quotidiennement. Trop souvent, la maladie n'est découverte qu'à la faveur de la survenue de complications graves comme la rétinopathie diabétique, cause majeure de cécité, et les neuropathies, pouvant être à l'origine d'une amputation. Son dépistage doit donc être optimal tout comme son suivi.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés - diabète de type 2 ; glycémie à jeun ; insulino-résistance ; macroangiopathie ; néphropathie diabétique ; neuropathie diabétique ; pied diabétique ; rétinopathie diabétique ; suivi biologique

Type 2 diabetes: the essential aspects of the pathology. Type 2 diabetes, which affects 85% of diabetics, is a common pathology with which the community pharmacist is faced on a daily basis. Too often, the disease is only discovered through the occurrence of serious complications such as diabetic retinopathy, a major cause of blindness, and neuropathies, which may result in amputation. Its screening must be optimal as must its follow-up.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords - biological monitoring; diabetic foot; diabetic nephropathy; diabetic neuropathy; diabetic retinopathy; fasting blood sugar; insulin resistance; macroangiopathy; type 2 diabetes

Le diabète de type 2 est de loin le diabète le plus fréquent. La France compte plus de 2 millions de diabétiques dont 200 000 à 300 000 sont traités par régime seul. La prévalence de la maladie, de 5,7 % par an, augmente avec l'âge. Les sujets à risque sont les personnes obèses, présentant une anomalie du métabolisme glucidique, ayant des antécédents familiaux de diabète de type 2. Par ailleurs, certaines ethnies (noires, hispaniques) sont particulièrement concernées. Le diabète de type 2 est une source de complications cardiovasculaires.

Rappels de physiopathologie

La physiopathologie commune du diabète de type 2 est gouvernée par l'insulino-résistance, caractérisée par :

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

Elle s'accompagne d'anomalies comme dans le cas du syndrome X (ou syndrome métabolique), caractérisé par une obésité androïde associée à une hypertriglycéridémie, un niveau de lipoprotéines de haute densité (HDLc) diminué, une hypertension artérielle (HTA), une hyperglycémie à jeun ou un diabète.

Les causes de l'insulino-résistance sont modifiables (sédentarité, excès pondéral) ou non (patrimoine génétique). L'insulino-résistance expose à un risque vasculaire accru.

À retenir

Le diabète est défini par deux glycémies à jeun > 1,26 g/L ou une glycémie > 2 g/L quel que soit le moment de la journée.

Les signes cliniques

Les signes cliniques du diabète de type 2 sont secondaires à l'hyperglycémie qui se développe graduellement. Les patients, bien qu'asymptomatiques, sont à risque de complications cardiovasculaires.

La décompensation sévère du diabète peut entraîner une polyurie, une polydipsie (soif intense), un amaigrissement, un prurit vulvaire chez la femme et une balanite chez l'homme, ainsi que des infections récidivantes ou traînantes.

Le dépistage

Le dépistage du diabète de type 2 intéresse particulièrement certaines populations et concerne des situations spécifiques.

Les populations cibles

Doivent être dépistés :

- tous les sujets présentant des signes cliniques évocateurs de diabète ;
- les plus de 40 ans (tous les trois ans en l'absence de facteur de risque de diabète existant et plus précocement en cas d'apparition d'un tel facteur, le risque de développer un diabète de type 2 augmentant avec l'âge) ;

*Auteur correspondant.

Adresse e-mail :

contact@fpillon.fr (F. Pillon).

- les patients qui présentent un ou plusieurs facteurs de risque (à répéter tous les ans en cas de bilan normal).

Les situations

Certaines situations particulières amènent également à réaliser un dépistage du diabète :

- un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 27 kg/m² ;
- un parent diabétique au premier degré ;
- des antécédents de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale ;
- une HTA > 140/90 mmHg ;
- une hypertriglycéridémie > 2 g/L et/ou HDLc < 0,35 g/L ;
- une hyperglycémie modérée à jeun connue (glycémie à jeun entre 1,10 et 1,25 g/L) ;
- des antécédents de diabète cortico-induit ;
- une obésité abdominale avec, selon les normes européennes, un tour de taille > 80 cm pour la femme et > 94 cm pour l'homme.

Les arguments en faveur du diabète

Les arguments en faveur d'un diabète de type 2 dans un contexte d'hyperglycémie sont multiples :

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

Les complications

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. Ainsi, les complications microangiopathiques (rein, œil, nerf) sont classiquement distinguées des complications macroangiopathiques, qui consistent en une athérosclérose accélérée, avec certaines spécificités.

La rétinopathie diabétique

La rétinopathie diabétique est une complication chronique de l'hyperglycémie : elle n'est jamais présente au début du diabète de type 1, mais fréquemment lors du diagnostic du diabète de type 2. Elle a pu être précédée par des années d'hyperglycémie modérée et ignorée. Sa prévalence augmente avec la durée de la maladie et 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]) étant tardifs. La menace que fait peser la



© BSI/Beimonte

Le diabète entraîne une souffrance vasculaire de tous les vaisseaux sanguins, créant des complications angiopathiques impactant de nombreux organes.

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

Les examens cliniques consistent en un contrôle 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.

◆ **Un examen ophtalmologique** est recommandé dès que le diagnostic est posé, puis une fois par an afin d'examiner les points suivants :

- acuité visuelle ;
- pression intra-oculaire (glaucome plus fréquent) ;
- cristallin (cataracte plus précoce) ;
- fond d'œil après dilatation ;
- angiographie dans le cas de lésions au fond d'œil.

◆ **Plusieurs modalités de traitement existent :**

- équilibre glycémique et tensionnel ;
- panphotocoagulation rétinienne (PPR) réalisée en ambulatoire, progressivement, qui fixe la rétine et fait régresser la néovascularisation en périphérie des zones ischémiques.

Les autres complications oculaires

Les autres complications oculaires du diabète peuvent être :

- la cataracte, plus fréquente et plus précoce ;
- le glaucome néovasculaire ;
- les paralysies oculomotrices isolées qui peuvent concerner les nerfs oculomoteurs III, IV ou VI ; elles ne

Note

$$^1 \text{Clcr} = \frac{140 - \text{âge} \times \text{poids} \times k}{[\text{Cr}]}$$

Clcr : estimation de la clairance de la créatinine en mL/min

[Cr] : créatinémie en $\mu\text{mol/L}$

Âge : âge en année

Poids : masse corporelle en kg

k : coefficient qui vaut 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

s'accompagnent pas d'autres anomalies neurologiques et régressent habituellement spontanément en quelques mois. Il s'agit d'une manifestation de mononeuropathie diabétique.

La néphropathie diabétique

Le diabète est la première cause d'insuffisance rénale terminale en France. La présence d'une néphropathie multiplie par dix le risque cardiovasculaire chez les diabétiques de type 1 et par trois à quatre chez les individus atteints par le diabète de type 2. Chez ces derniers, il convient d'entreprendre une fois par an la recherche d'une protéinurie par bandelette urinaire standard. Ce test a aussi pour but de dépister une hématurie et/ou une infection urinaire qui nécessitent des explorations spécifiques et peuvent fausser l'interprétation de l'albuminurie. La mesure de la microalbuminurie doit être effectuée une fois par an si le test par bandelette urinaire standard est négatif. Une microalbuminurie et/ou une protéinurie confirmée devront être quantifiées sur les urines des 24 heures. Le diagnostic de la néphropathie diabétique est histologique.

Le traitement suit les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) [1].

◆ **Dès le stade de microalbuminurie**, l'essentiel est :

- de contrôler la glycémie (hémoglobine glyquée [HbA1c] < 6,5 %) ;
- de vérifier la pression artérielle (PA < 130/80 mmHg) ;
- de recourir aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ou aux antagonistes des récepteurs de type 1 à l'angiotensine II (pour le diabète de type 1, il convient de préférer un IEC, pour le diabète de type 2, un sartan).

Mais il faudra aussi veiller à :

- prendre en charge tous les facteurs de risque associés (la prescription d'une 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 à la posologie de 75 à 150 mg/jour) ;
- suivre un régime hypoprotidique (0,8 g/kg/jour) ;
- 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.

◆ **Au stade de macroalbuminurie**, la priorité absolue est le contrôle tensionnel, avec pour objectif une PA < 130/80 mmHg. Aux bloqueurs du système rénine-angiotensine (IEC ou sartan), il sera associé un diurétique thiazidique ainsi que, souvent, un bêtabloquant et/ou un inhibiteur calcique.

◆ **Au stade d'insuffisance rénale**, les mêmes principes s'appliquent, mais il faut également prendre en charge :

- les anomalies phosphocalciques ;

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

Les infections urinaires constituent une autre complication rénale du diabète.

La neuropathie diabétique

La neuropathie diabétique constitue une complication plutôt tardive, au moins cliniquement. Il est rare qu'elle précède la rétinopathie. Dans le diabète de type 2, et comme 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 de l'action de toxiques neurologiques associés, comme le tabac ou l'alcool. La prévalence de la neuropathie diabétique est très variable selon les études et croît avec la durée du diabète. Cette complication concerne 50 % des diabétiques après vingt ans d'évolution de la maladie. Le dépistage repose sur l'examen clinique, en particulier l'interrogatoire (sensibilité, douleurs des membres inférieurs), mais aussi sur le recueil 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, qui teste la sensibilité superficielle, voire d'hyperkératose anormale aux points d'appui est systématique.

◆ **La classification des neuropathies diabétiques** est la suivante :

- 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.

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.

◆ **La forme la plus fréquente est la neuropathie sensorimotrice** où les fibres les plus longues sont alté-

Encadré 1. Pied diabétique : les conseils à donner au patient

◆ 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 l'on est à risque de pied diabétique ;
- laver les pieds chaque jour à l'eau tempérée et les sécher soigneusement, particulièrement entre les orteils ;
- hydrater les pieds quotidiennement en cas de sécheresse de la peau ;
- recourir régulièrement à des soins de pédicurie auprès d'un professionnel ayant l'habitude de suivre les patients diabétiques (en cas de risque podologique de niveau 2, quatre consultations par an sont prises en charge, six en cas de risque de niveau 3) ;
- 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 chaussures dans la journée ;
- ne porter des chaussures neuves 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 et les changer tous les jours ;
- éviter les élastiques qui compriment le mollet.

rées les premières : les symptômes ont une topographie "en chaussettes et en gants". Elle est chronique et progressive, et la régression est rare, même après normalisation glycémique prolongée.

Elle se manifeste par :

- des paresthésies distales, concernant initialement orteils et plantes des pieds, puis plus proximales (fourmillements, sensation de cuisson, de peau cartonnée, de douleurs "électriques", de crampes) ;
- des douleurs pouvant être très importantes à type de sensation d'"arc électrique", 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 et rotuliens abolis ;
- plus tardivement, des déformations de la voûte plantaire, des orteils...

◆ **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, etc.

Une fois la neuropathie installée, il n'est guère possible que de la stabiliser par l'équilibre glycémique. L'enjeu est alors de prévenir ses complications, en priorité le mal perforant plantaire.

Au-delà, la prise en charge est symptomatique :

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

La 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 fréquence et sa sévérité (les infarctus du myocarde sont plus souvent mortels). De plus, la paroi artérielle subit un vieillissement accéléré, avec calcification diffuse de la média (médiacalcosse). À la radiographie standard, les artères sont alors visibles spontanément, en rail.

◆ **La prévention cardiovasculaire** est la préoccupation majeure des diabétiques de type 2 : trois quarts d'entre eux décéderont d'une cause cardiovasculaire, la moitié d'un infarctus du myocarde. Le risque cardiovasculaire est multiplié par deux à trois en cas de diabète, indépendamment des autres facteurs de risque fréquemment associés comme l'HTA. Chez la femme, il est multiplié par quatre à cinq. En effet, le diabète réduit considérablement le bénéfice du genre féminin face au risque cardiovasculaire.

◆ **Le surrisque associé au diabète** varie selon le lit artériel :

- le risque coronarien est multiplié par deux à quatre ;
- celui d'accident vasculaire ischémique par 1,5 à deux ;
- celui d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs par cinq à dix ;
- celui de décès par accident vasculaire cérébral (AVC) et infarctus du myocarde par deux environ.

Le pied diabétique

Au cours de sa vie, un diabétique sur dix subira au moins une amputation d'orteil. Ainsi, en France, 10 000 amputations non traumatiques par an sont dénombrées chez des diabétiques. Au moins la moitié pourrait être évitée (encadré 1). La neuropathie et l'artériopathie participent à l'apparition des lésions podologiques, uniques ou

Référence

[1] HAS/ANSM. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Recommandations. Janvier 2013. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf

Pour en savoir plus

• Belon JP, Faure S, Pillon F. Pathologie et thérapeutique commentée. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013.

• Collège national des enseignants d'endocrinologie. Endocrinologie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2008.

combinées. 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 dans le cadre de l'un ou l'autre de ces processus, et constitue un facteur aggravant.

◆ **La prise en charge du pied diabétique** est basée sur :

- la mise en décharge des plaies grâce au port de chaussures de décharge adaptées (type Barouk®) ;
- la revascularisation ;
- une antibiothérapie, non systématique car réservée aux plaies infectées cliniquement (inflammation, pus, etc.).

◆ **En cas d'ostéite**, le diagnostic repose le plus souvent sur la radiographie standard, qu'il faut 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, il est possible d'avoir recours à des examens plus complexes ou à une biopsie osseuse, 15 jours après l'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.

Les affections buccodentaires

◆ **La maladie parodontale** est le principal risque qu'encourt le diabétique en matière de santé bucco-dentaire. 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 dans lequel des bactéries provenant de la nourriture, des cellules et de la salive s'accumulent faisant le lit de la maladie parodontale.

◆ **La prise en charge de la maladie parodontale** nécessite :

- le contrôle du diabète ;
- une hygiène buccale irréprochable (brossage pluri-quotidien, utilisation de fil dentaire et de produit 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).

Les complications métaboliques

◆ **Le coma acido-cétosique** est le témoin d'une carence en insuline. Il convient de rechercher des corps cétoniques dans les urines dès que la glycémie > 2,5 g/L.

◆ **Le coma hyperosmolaire** correspond à 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 insuffisam-

ment compensée (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 parfois révélateurs d'un diabète de type 2 méconnu.

◆ **Les hypoglycémies** surviennent notamment en cas de traitement par insuline ou sulfamides hypoglycémisants. La symptomatologie est variable selon les patients.

Les modalités de suivi du diabète de type 2

Le pharmacien doit maîtriser les modalités de suivi du diabète de type 2.

L'examen clinique

Un examen clinique du patient diabétique de type 2 doit être pratiqué tous les trois mois chez le médecin traitant.

Les examens complémentaires

Des examens complémentaires sont, par ailleurs, prévus :

- fond d'œil annuel avec dilatation systématique ;
- électrocardiogramme (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 évolutif depuis vingt ans, à répéter tous les cinq ans ou plus 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.

Le suivi biologique

Le suivi biologique est également primordial :

- l'HbA1c systématiquement, quatre fois par an ;
- la glycémie veineuse à jeun (contrôle de l'auto-surveillance glycémique chez les patients concernés), une fois par an ;
- le bilan lipidique (cholestérol total [CT], HDLc, triglycérides, calcul de lipoprotéines de basse densité [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 et Gault¹), une fois par an. ►

Déclaration d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.