

# Microangiopathie diabétique

Dr S. Malvaux

Février 2008

Microangiopathie diabétique

=

Complications spécifiques  
du diabète

# Microangiopathie diabétique



- Rétinopathie
- Glomérulopathie
- Neuropathie

# Introduction

- Corrélation étroite avec
  - Durée d'évolution du diabète
  - Équilibre du diabète
- Mécanismes physiopathologiques communs
- Spécificités physiopathologiques

# Introduction

- Prise en charge intensive du diabète permet de réduire la survenue de ces complications
  - DT 1 : DCCT
  - DT 2 : UKPDS

# Introduction

Etudes	Complications	Prévention I	Prévention II
DCCT	Rétinopathie	- 76 %	- 54 %
	Micro albuminurie	- 34 %	- 43 %
	Neuropathie	- 69 %	- 57 %
UKPDS	Microangiopathie	- 28 %	

The DCCT Research Group (1993). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.

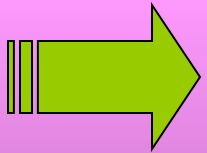
*The New England Journal of Medicine* 329: 977-986.

UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33).

*Lancet* 352:837-853, 1998

# Introduction

- Les tissus cibles de ces complications sont ceux où il existe une entrée libre du glucose dans la cellule



[glucose]<sub>ic</sub> = [glucose]<sub>ec</sub>

- Cellules endothéliales, cellules musculaires lisses (péricytes), leucocytes...

# Introduction

- L'hyperglycémie chronique altère la micro-circulation sanguine
  - Fonctionnelles
  - Histologiques
  - Biochimiques



# Physiopathologie

Hyperglycémie chronique



Perturbations de la micro-circulation



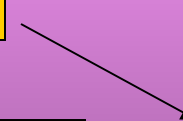
fonctionnelles



Augmentation du débit,  
de la pression  
et de la perméabilité  
capillaire



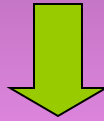
Perte de  
l'autorégulation  
hémodynamique



Tendance  
thrombogène  
Augmentation de  
La viscosité  
sanguine  
Hyperagrégabilité

# Physiopathologie

Hyperglycémie chronique

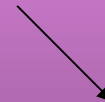


Perturbations histologiques  
micro-circulatoires



Rétrécissement et occlusion de la lumière capillaire

**Apoptose cellulaire**



**Rétine**  
C de muller,  
Péricytes, c endothéliales

**Glomérule**  
Podocytes  
Péricytes  
C endothéliales

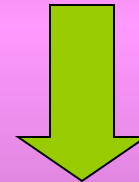
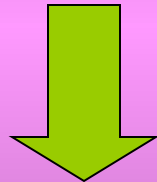
# Physiopathologie

Apoptose cellulaire

Oedème

Ischémie

Hypoxie



**Rétine**  
Néovascularisation

**Rein**  
Protéinurie  
Expansion mésangiale  
Glomérulosclérose

**Nerfs**  
Dégénérescence  
axonale  
multifocale

# Physiopathologie

Hyperglycémie chronique



Déviation du métabolisme vers 4 voies

Perturbation métabolisme  
Mitochondriale

Via  
DAG

Production ions super-oxydes  
Inhibant la GAPDH  
(glycéraldéhyde triphosphate déshydrogénase)

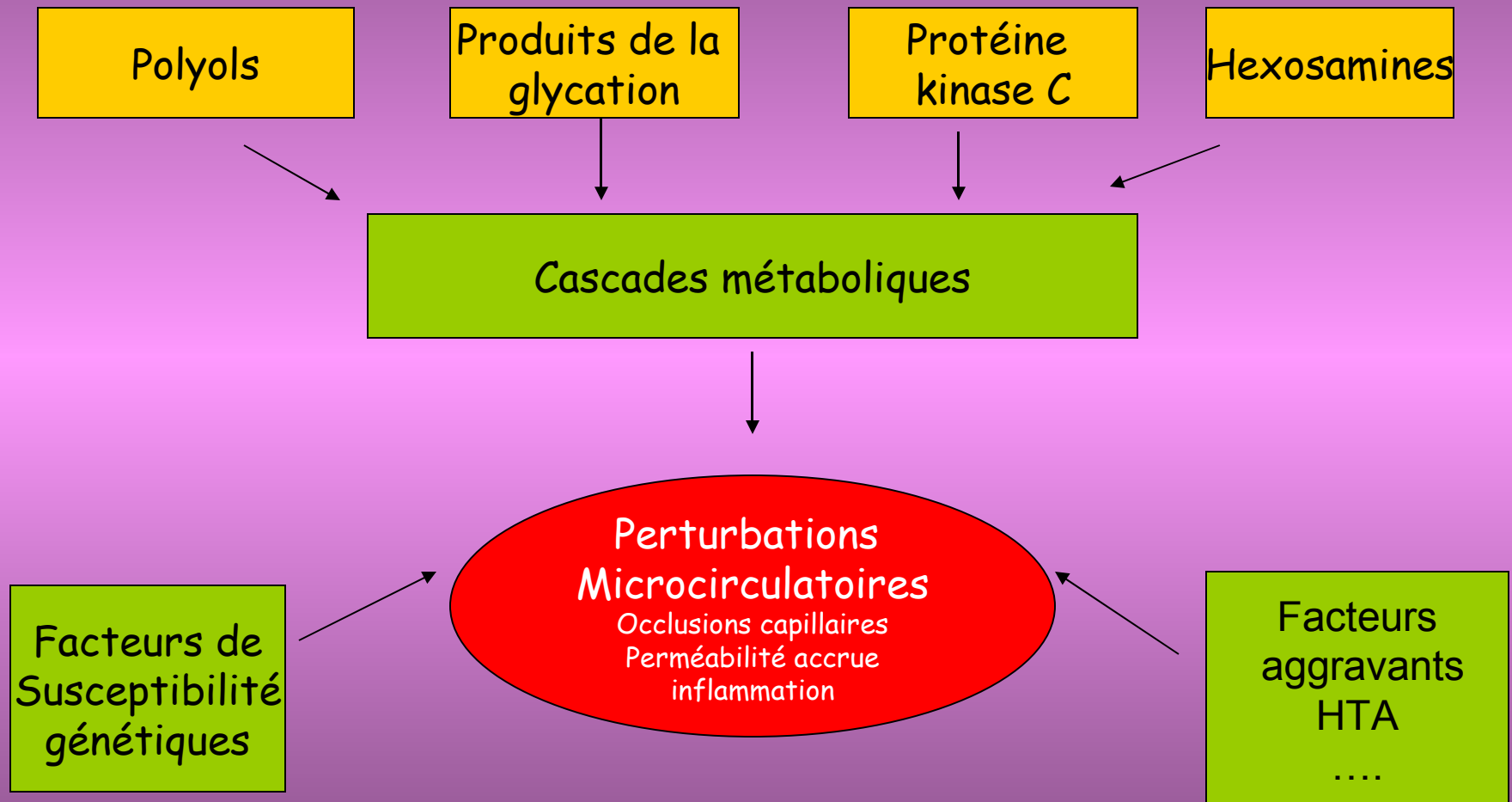
Polyols

Produits de la  
glycation

Hexosamines

Protéine  
kinase C

# Physiopathologie



# Rétinopathie diabétique (RPD)



# Rétinopathie diabétique

- Complication fréquente
- Première cause de cécité chez l'adulte dans les pays industrialisés
- 20 % des DT 2 ont déjà une RPD au moment du diagnostic de diabète
- Après 20 ans de diabète, la RPD serait présente chez
  - 90 % des DT 1
  - 60 % des DT 2

# Rétinopathie diabétique

## Classification de la rétinopathie diabétique selon l'ALFEDIAM

Pas de rétinopathie	
RD non proliférante	Minime
	Modérée
	Sévère ou pré proliférante
RD proliférante	Minime
	Modérée
	Sévère
	Complicquée
Maculopathie œdémateuse	Exsudats entourant l'OM
	OM diffus de la région centrale
Maculopathie ischémique	



# Rétinopathie diabétique

- Les FDR de développement ou d'aggravation
  - Déséquilibre glycémique
  - HTA
  - Grossesse
  - Puberté
  - La présence d'une néphropathie
  - La chirurgie de la cataracte
  - Équilibration trop rapide des glycémies

# Rétinopathie diabétique

- La surveillance
  - FO annuel
    - Dilatation de la pupille
    - Lampe à fente
    - +/- angiographie rétinienne à la fluorescéine
    - AV baisse tardivement
    - Même chez les DT 1 au début de la maladie
  - Renforcée en fonction du stade de la RPD

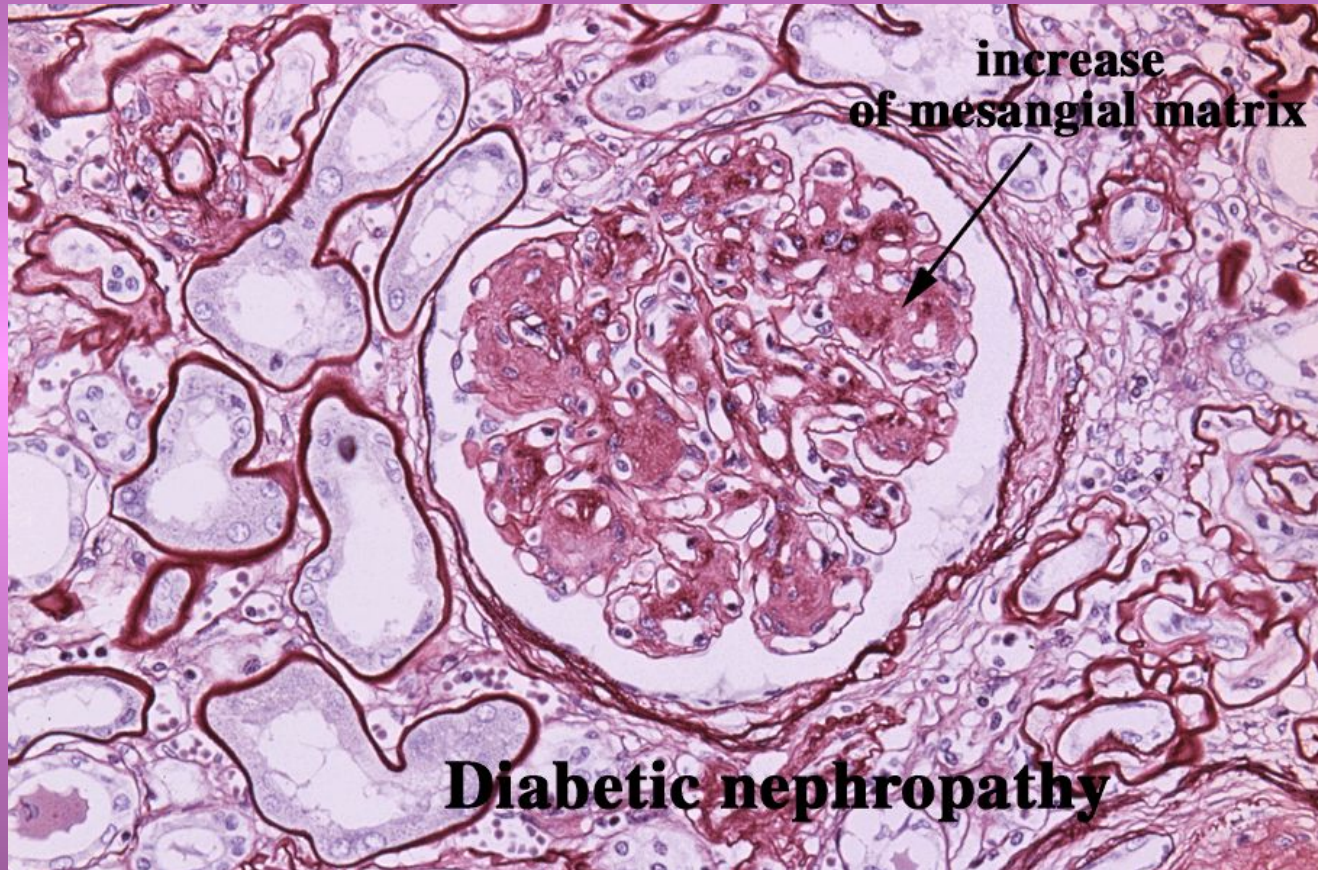
# Rétinopathie diabétique

- Nouveaux moyens diagnostiques
  - Photographie du FO
    - Rétinographe non mydriatique
  - Tomographie en cohérence optique
    - Principe de l'échographie
    - Intérêt dans le diagnostique et le suivi de l'œdème maculaire
- Prévention
  - Contrôle glycémique
  - Contrôle de l'HTA et de la dyslipidémie
  - Anti-agrégants plaquettaires ? (intérêt à un stade précoce)

# Rétinopathie diabétique

- Les traitements
  - Efficaces mais pour des stades tardifs avec un risque supplémentaire de BAV
    - Photo coagulation laser (réduire et prévenir la néo-vascularisation)
    - Vitrectomie (tractions rétiniennes)
  - Voies thérapeutiques
    - Molécules inhibant les voies de la glucotoxicité
    - Inhibiteurs de la PKC (ruboxistaurine) et œdème maculaire
    - Inhibiteur de l'aldose réductase (chez la souris)
    - Inhibiteur du VEGF (Avastin®)...

# Néphropathie diabétique



# Néphropathie diabétique

Stades de la néphropathie diabétique selon Mogensen

	Stade 1 Fonctionnel	Stade 2 Silencieux	Stade 3 Incipiens	Stade 4 Patente	Stade 5 IRT
	Hyper-filtration et hypertrophie rénale	Lésions glomérulaires précoces	Micro albuminurie	Protéinurie et IR	FR altérée
<b>Albumine</b>	N	N	30-300 mg/j 20-200 mg/l	>300 mg/j Ou 200 mg/l	Protéinurie massive à faible
<b>PA</b>	N	N	Perte de la baisse nocturne à augmentée	Souvent élevée	Souvent élevée
<b>FG</b>	+ 20 %	Élevée à N	N ou discrètement abaissée	Baisse de 10 ml/min/an Sans TTT	Basse à effondrée

# Néphropathie diabétique

- Stades décrits pour le DT1
- Histoire plus difficile à décrire dans le DT2 où l'HTA est souvent présente avant ou au début
- Concernerait 20 à 40 % des DT1 et 2
- Première cause d'IRT dans les pays industrialisés
- 20,6 % des patients dialysés en France sont diabétiques
  - 14,8 % DT 2
  - 4,8 % DT 1

# Néphropathie diabétique

- Les facteurs de risque
  - Éthnique
  - Génétiques
  - HTA
  - Tabac
  - Dyslipidémie
  - Anémie
  - Rétinopathie
  - Alimentation riche en protéine ...



# Néphropathie diabétique

- Surveillance
  - Recherche de micro-albuminurie
    - 1 fois par an
    - Sur échantillon au réveil
    - Sur recueil urine des 24 heures
    - En l'absence d'infection urinaire
  - Évaluation de la fonction rénale
    - régulière

# Néphropathie diabétique

- Surveillance
  - Évaluation de la fonction rénale
    - Créatininémie plasmatique
      - Marqueur indirect de la FG dépendant de la masse musculaire et de l'alimentation
    - Mesure de la clairance de la créatinine
    - Équation de Cockcroft-Gault
      - Surestime la FR chez les patients obèses et en surpoids
    - MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*)
      - Sous-estime la FR lorsqu'elle est normale
      - Plus performante chez les sujets diabétiques

# Néphropathie diabétique

## Formule de Cockcroft-Gault

$$\text{DFG (ml/min)} = (140 - \text{âge(ans)}) * \text{poids (kg)} / \text{créatininémie (micromol/l)}$$

K = 1.24 chez l'homme et 1.04 chez la femme

## Formule MDRD modifiée

$$\text{DFG (ml/min)} = 186.3 * (\text{créatininémie(micromol/l)} / 88.4)^{-1.154} * \text{âge (ans)}^{-0.203}$$

\*0.742 chez les femmes et \* 1.212 pour les sujets de race noire

# Néphropathie diabétique

- Surveillance
  - Autres marqueurs ?
    - Équation quadratique de la Mayo Clinic
      - Aussi performante que MDRD
  - Cystatine C
    - Bien corrélée au DFG

# Néphropathie diabétique

- Prévention

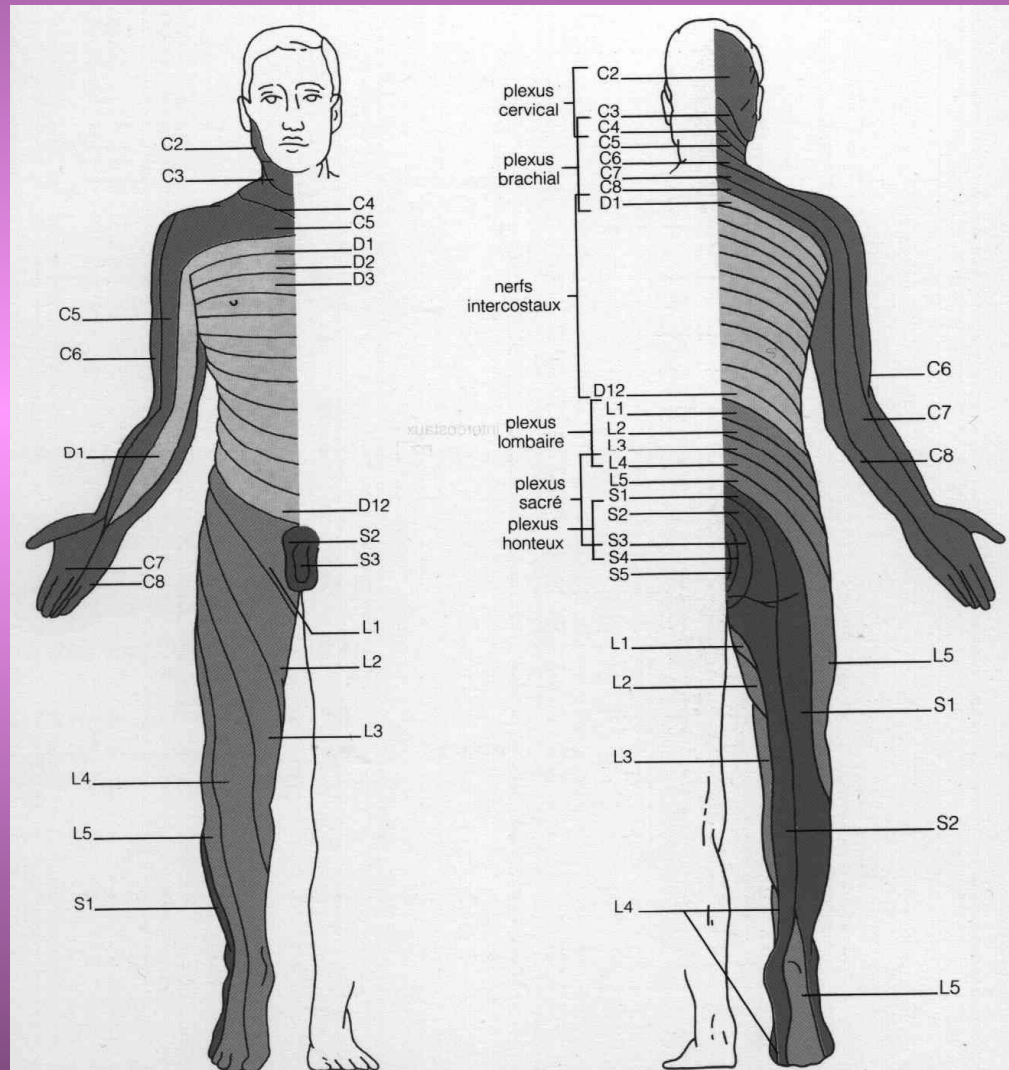
- Prise en charge des FDR surajoutés
- Intensification du traitement diabétologique

 éviter la progression vers l'IRT

# Néphropathie diabétique

- Traitement de l'HTA
  - Cible < 130/80 mmHg voir < 125/75 mmHg si albuminurie > 300 mg/j
  - IEC ou SARTAN
- Nouvelles approches thérapeutiques
  - Prometteur chez la souris
  - Des études en cours
    - Inhibiteur de l'aldose réductase (ranirestat)....

# Neuropathie diabétique (ND)



# Neuropathie diabétique

- Complication commune fréquente
- Stade ultime
  - Pied diabétique
  - Neuro-arthropathie de Charcot





# Neuropathie diabétique

- Prévalence variable
  - 5 à 60 %
  - Après 25 ans de diabète 50 % des patients ont une ND (diminution de sensibilité et ROT diminués ou absents) *Pirart*

# Neuropathie diabétique

## Stades cliniques

### Neuropathie diffuse : 80 à 85 % des NPD

Polynévrite sensitivomotrice symétrique et distale	Atteinte des petites fibres	Douleur (brûlures,...) Hyper esthésie, hyperalgie Hypo esthésie, hypoalgie...
	Atteinte des grosses fibres	Engourdissement, ataxie, Diminution de la sensibilité vibratoire ...
	Mixte	
Neuropathie autonome	Fonction pupillaire Glandes sudoripares Fonction génito-urinaire Fonction gastro -intestinale Fonction CV...	Myosis serré rare Anhidrose ou crise sudorale Impuissance, ... Gastroparésie, diarrhée Dénervation cardiaque...

### Neuropathie focale : mononévrite, multinévrite, polyradiculonévrite, mononévrite crânienne

10 à 15 % des NPD

# Neuropathie diabétique

- Attention aux diagnostics différentiels des polyneuropathies symétriques
  - Métabolique (amylose, IR, porphyrie...)
  - Toxique (alcool, médicament...)
  - Paranéoplasique (K bronchique, gastrique, lymphome)
  - Carencielle (B6, B12...)
  - Inflammatoire et infectieuse (SGB, Lyme...)
  - Familiale héréditaire
  - PAN, gammopathie monoclonale....

# Neuropathie diabétique

- Facteurs favorisants
  - Ancienneté du diabète
  - Déséquilibre
  - Âge
  - Sexe masculin
  - Grande taille
  - Alcoolisme, facteurs nutritionnels
  - AOMI et ischémie chronique
  - Variation rapide de l'équilibre glycémique

# Neuropathie diabétique

## - Traitement :

- Équilibre glycémique
- Traitements références des douleurs et dysesthésies
  - Antalgiques
  - Antiépileptiques (ex : Rivotril®, Neurontin®, Lyrica®...)
  - Antidépresseurs
  - BZD
- Traitements suggérés
  - Inhibiteurs de la voie des polyols, de la PKC, anti-oxydants....
  - Pas de justification chez l'homme

Merci

