

ELEMENTS DE DIABETOLOGIE

Ce petit opuscule n'a pas la prétention d'être un ouvrage de référence. Au départ, c'était des notes rédigées à l'attention du personnel infirmier. Par la suite, à la demande de confrères généralistes, je l'ai complété. Depuis, j'essaie de le maintenir à jour régulièrement.

L'aspect de la diététique a été peu développé, car il existe des ouvrages de référence sur le sujet. Les recommandations de diététique pour les diabétiques ont considérablement évolué depuis une vingtaine d'années.

Le traitement d'un coma acido-cétonique n'a pas non plus été vu en détail parce qu'il s'agit d'une situation rare et grave qui devrait toujours être traitée dans un service de soins intensifs.

Je dédie ce travail à ceux qui m'ont appris la diabétologie, les Professeurs J.P. Hoet, J.J. Hoet de l'UCL et Lanthier de l'Hôpital Notre-Dame à Montréal.

Pour rédiger ce travail, je me suis inspiré des notes du Professeur A. Lambert de l'UCL qui a tant fait pour populariser le traitement du diabète en Belgique et qui nous a malheureusement quittés trop tôt. J'ai allégrement pioché dans le livre de P. Czernichow et H. Dorchy : « Diabétologie pédiatrique », notamment pour l'aspect hérédité. Qu'ils en soient remerciés.

Certains passages correspondent à des opinions personnelles résultant de constatations que j'ai pu faire durant ma carrière. Elles peuvent donc être sujettes à des critiques que j'admettrai bien volontiers.

Guy ROCHE

Ce texte n'a qu'un seul but : aider des médecins ou des infirmières — ou des malades — à mieux comprendre le diabète et permettre aux malades de mieux se soigner. Tout le monde peut donc en faire des photocopies. Mais, si vous estimez que ce travail vous a été utile, je serais heureux que vous fassiez un petit geste vis-à-vis de Médecins sans Frontières ou de Médecins du Monde.

I. DEFINITION

Le mot « diabète » provient du verbe grec « διαβητες » : qui signifie : « qui traverse ». En effet, nos ancêtres avaient l'impression que l'eau traversait le corps des malades puisque ceux-ci semblaient uriner tout ce qu'ils buvaient. Ne reculant devant rien, ils goûtaient l'urine, ce qui leur a permis de distinguer le diabète « insipide » du diabète « sucré ».

Pour rappel, l'insuline est indispensable à la métabolisation du glucose. Après absorption, il est soit stocké dans le foie sous forme de glycogène, soit métabolisé dans la chaîne glycolytique en perdant deux carbones pour produire de l'acide pyruvique qui avec un acétyl-coenzyme A provenant de la bêta-oxydation des acides gras donne de l'acide citrique qui est le point de départ du cycle de Krebs.

Aussi bien dans le diabète de type 1 que dans le diabète de type 2, il y a toujours une carence en insuline, totale dans le type 1, partielle dans le type 2.

Quand le glucose n'est plus métabolisé normalement, il s'accumule dans le sang, d'où élévation de la glycémie. Quand la glycémie dépasse 1,6, le glucose n'est plus réabsorbé en totalité dans les tubules rénaux si bien qu'il passe dans l'urine qui devient ainsi « sucrée ».

La majeure partie de la production énergétique nécessaire aux différentes synthèses de l'organisme se situe au niveau de la chaîne glycolytique et du cycle de Krebs

Comme cette chaîne ne peut fonctionner qu'en présence d'insuline, on a coutume de la considérer comme l'**hormone de l'anabolisme**.

Par ailleurs, comme cette même chaîne est indispensable à la métabolisation des groupements acétylcoenzyme A provenant de la β -oxydation des acides gras, on considère que **la chaîne glycolytique constitue « la colonne vertébrale du métabolisme »**.

En l'absence totale d'insuline, la chaîne glycolytique est bloquée si bien que la vie est rapidement impossible comme c'est le cas dans le diabète de type I.

On distingue deux types de diabète :

1. Le diabète de type 1 ou diabète juvénile ou diabète maigre (DID en anglais).

Dans ce diabète, la carence en insuline est totale, du moins après un certain temps d'évolution. Ces patients ont donc impérativement besoin d'insuline tous les jours, d'où sa dénomination de **diabète insulino-dépendant**.

2. le diabète de type 2 ou diabète de l'adulte ou diabète gras (NIDD en anglais)

Dans ce diabète, la carence en insuline n'est que partielle, mais, en plus, il existe une résistance à l'insuline. Au début de leur affection, les patients peuvent être traités avec un simple régime amaigrissant. Par la suite, quand la production d'insuline devient insuffisante, il faut recourir aux antidiabétiques oraux. Enfin, quand le pancréas n'est plus capable de produire assez d'insuline, il faut recourir à des injections d'insuline. Mais la majorité des patients continuent à en produire assez pour ne pas présenter une acidocétose.

Ceci explique la dénomination de **diabète non insulino-dépendant**.

II. DIABETE DE TYPE 1

2.1. SURVENUE

Classiquement, le diabète de type 1 débute dans l'enfance ou l'adolescence, rarement après l'âge de 30 ans. Il se caractérise par une carence complète en insuline.

Toutefois, au début de l'affection, pendant une période de quelques semaines à quelques mois, sans doute suite à un arrêt provisoire du processus auto-immunitaire de destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas qui la produisent, certains patients présentent une amélioration ou même une guérison apparente de leur diabète, au point qu'il est parfois possible d'arrêter tout traitement pendant un certain temps.

C'est ce qu'on nomme : le « honey moon » (lune de miel !).

Au moment où on découvre leur diabète, ces patients sont, presque toujours, en acidocétose. **On doit avoir l'attention attirée devant un enfant présentant une grande fatigue, une soif anormale et une diurèse accrue aussi bien le jour que la nuit.**

Une simple mesure de la glycémie avec un glucomètre donnera alors le diagnostic.

2.2. INCIDENCE

Elle varie beaucoup d'un pays à l'autre sans qu'on en connaisse, à l'heure actuelle, la raison. Dans tous les pays, son incidence est en augmentation sans qu'on puisse l'expliquer.

En France, on dénombre environ 11 nouveaux cas de diabète de type 1 par an pour 100.000 habitants. On peut estimer qu'il y a entre 150.000 à 170.000 diabétiques de type 1 en France.

C'est en Finlande que se situe la plus grande fréquence avec 28,6 nouveaux cas de diabète de type 1 par an pour 100.000 habitants.

C'est au Japon que la fréquence est la plus faible : 1,7 nouveau cas par an pour 100.000 habitants.

Un enfant finlandais a donc 48 fois plus de (mal) chances de faire un diabète de type 1 qu'un enfant japonais.

2.3. ÉTIOLOGIE

Il semble qu'il faille la conjonction de trois facteurs pour qu'un patient développe un diabète de type 1 :

- 1) des facteurs héréditaires
- 2) des facteurs auto-immuns
- 3) des facteurs d'environnement

2.3.1. L'HÉRÉDITÉ

Contrairement à ce que l'on a longtemps admis, le diabète de type 1 est, au moins en partie, héréditaire. Les gènes responsables ont été identifiés.

Dans 90 % des cas, on retrouve les gènes HLA **DR 3** ou **DR 4**. Les porteurs des gènes HLA **B18** et **DR 3** deviennent diabétiques avant l'âge de 10 ans. Les porteurs des gènes HLA **B8**, **DR3** et **DR 4** ne deviennent diabétiques qu'après l'âge de 10 ans.

Dans le groupe **DR 4**, le début de l'affection est souvent très brutal et grave.

Par contre, les porteurs des gènes HLA **DR2**, **DR5** et **DR7** sembleraient protégés contre l'apparition d'un diabète de type 1.

Les gènes du diabète de type 1 ne sont jamais retrouvés chez les diabétiques de type 2 ce qui prouve, si besoin était, qu'il s'agit bien de deux affections d'étiologie différente. En cas de doute, l'étude des gènes permet de poser le bon diagnostic.

L'étude des concordances à l'intérieur d'une même famille constitue une excellente preuve du caractère héréditaire de cette affection.

Ainsi, la probabilité pour des frères et sœurs de diabétiques de type 1 de devenir, à leur tour, diabétiques est de :

- 30 à 50 % pour des jumeaux homozygotes ;
- 10 à 20 % pour des jumeaux dizygotes ;
- 5 % pour d'autres frères et sœurs.

Les jumeaux homozygotes ont (presque) le même patrimoine génétique. Pourtant, si l'un devient diabétique, son frère n'a qu'une chance sur deux de le devenir à son tour.

Des jumeaux dizygotes ont les mêmes différences génétiques que d'autres frères ou sœurs. Pourtant, quand l'un devient diabétique, l'autre a entre deux et quatre fois plus de chances de développer un diabète que si c'est un autre frère ou une autre sœur qui l'est devenu.

Dans l'un et l'autre cas, il faut donc admettre l'existence d'autres facteurs comme des facteurs d'environnement pour expliquer ces différences d'incidence.

2.3.2. AFFECTION AUTO-IMMUNE

Il existe deux « modèles » animaux qui présentent la particularité de développer, spontanément et avec une incidence élevée, un diabète de type 1 : le rat BB et la souris NOD. Ils ont permis d'affirmer, de manière certaine, que le diabète de type 1 est bien une affection auto-immune et de mieux comprendre ce qui se passe au moment où un diabète de type 1 s'installe. Par ailleurs, ces animaux sont très utiles pour expérimenter les nouveaux traitements.

Dans certains cas expérimentaux, on a pu retarder chez certains patients l'apparition d'un diabète de type 1 en leur administrant des immunosuppresseurs comme de la ciclosporine, ce qui confirme, chez l'homme également, l'étiologie auto-immune de cette affection. Chez les animaux, on a pu montrer que l'administration d'insuline orale induisait une réaction immunitaire permettant d'empêcher temporairement l'apparition d'un diabète de type 1

2.3.3. FACTEURS D'ENVIRONNEMENT

Nous avons vu que, chez des jumeaux homozygotes, quand l'un devenait diabétique, l'autre n'avait qu'une chance sur deux de le devenir à son tour. Ce taux tombe à 10 ou 20 % chez des jumeaux dizygotes et à 5 % chez d'autres frères ou sœurs.

La différence d'incidence entre des jumeaux hétérozygotes par rapport à d'autres frères ou sœurs ne peut s'expliquer que par le fait que les jumeaux ont plus de chances d'être soumis à des facteurs d'environnement identiques puisqu'ils vivent presque toujours ensemble.

Dans certains cas, on a pu prouver que le facteur déclenchant était un virus. Certains des virus pouvant déclencher un diabète chez l'homme ont pu être identifiés avec certitude. Citons : les oreillons, le Coxackie 8, la rubéole, la rougeole et le CMV.

La recrudescence habituelle des infections virales au printemps et à l'automne explique, sans doute, pourquoi les diabètes de type 1 débutent plus fréquemment pendant ces saisons.

On a, parfois, l'impression de se trouver devant une véritable « épidémie » de diabète 1, comme s'il s'agissait d'une « infection ». Beaucoup d'autres facteurs déclenchants ont été incriminés, sans qu'il ait été possible, jusqu'à présent, d'en apporter une preuve formelle. Citons certains agents toxiques, des facteurs nutritionnels ou le stress.

III. DIABÈTE DE TYPE 2

3.1. SURVENUE

C'est le « diabète gras » ou « diabète de l'adulte ». Il peut débuter à tout âge, mais rarement avant l'âge de 20 ans, encore que des données récentes indiquent qu'aux États-Unis, sans doute en rapport avec l'obésité croissante des enfants, ce diabète survienne de plus en plus jeune. En cas de doute, il faut faire une recherche des gènes HLA, car il ne faut pas traiter un diabète de type 1 avec des antidiabétiques oraux.

Dans le diabète de type 2, le déficit en insuline a généralement tendance à s'aggraver au fur et à mesure de son évolution, la sécrétion pancréatique s'épuisant progressivement. On doit alors, recourir à de l'insuline. On dit alors que le diabète est devenu **insulino-requérant.**

3.2. MISE EN ÉVIDENCE — HYPERGLYCÉMIE PROVOQUEE

Un diabète de type 2 peut consister en une simple intolérance au glucose découverte fortuitement lors d'une infection, d'une grossesse ou même d'une biologie de routine dans le cadre de la mise au point d'une hypertension. Il est parfois découvert par un ophtalmologue en présence d'anévrismes au fond d'œil. La plupart du temps, il est asymptomatique, du moins au début, ce qui explique qu'un diabétique de type 2 sur deux ne soit pas diagnostiqué.

Un certain nombre de critères doivent inciter à rechercher un diabète chez un patient : obésité avec un BMI > 21. L'augmentation du tour de taille rapporté à la taille de l'individu semble un meilleur critère. Mais la présence d'une HTA, d'une hypercholestérolémie, d'un poids à la naissance > à 4 kg et, enfin, d'antécédents diabétiques dans la famille, doit faire rechercher un diabète de type 2.

On a coutume de parler de « **SYNDROME MÉTABOLIQUE** » chez un patient présentant une HTA, une hypercholestérolémie, une obésité et une insulino-résistance. (Sans qu'on sache qui est la poule et qui est l'œuf !)

Selon les critères de l'OMS, on peut affirmer l'existence d'un diabète de type II si la glycémie à jeun est supérieure à 1.26 ou si elle est supérieure à 200 après un repas. Mais, à mon sens, ce sont des valeurs beaucoup trop faibles. En pratique, dès qu'un patient « à risque » présente une glycémie à jeun supérieure à 1.10, il y a de fortes chances qu'il développe un diabète dans les années qui suivent. Et il est prouvé que les complications du diabète qui font la gravité de la maladie peuvent survenir même chez des « pré-diabétiques ».

Si l'on soupçonne un diabète de type 2, il suffit de faire doser l'hémoglobine glyquée. Si elle est normale, on peut éliminer un diabète.

Au moindre doute, il ne faut donc pas hésiter à réaliser chez ces patients une hyperglycémie provoquée et, si elle est positive, à leur faire des recommandations diététiques.

Épreuve d'hyperglycémie provoquée.

Elle consiste à faire boire au patient à jeun une solution contenant 75 g. de glucose dilué dans 250 ml d'eau. On mesure les glycémies à jeun puis après 30, 60, 90, 135 et 180 minutes. L'épreuve est considérée comme pathologique :

- si la glycémie est supérieure à 160 mg à la 30^e ou à la 60^e minute ou
- si la glycémie à la 180^{ème} minute est supérieure à la glycémie à jeun.

On dose l'insuline en même temps que la glycémie. Chez un non-diabétique, les valeurs suivent une courbe semblable à celle de la glycémie avec un décalage d'environ 30 minutes.

En cas de doute, l'absence ou le retard de la réponse insulinaire après élévation de la glycémie permet de confirmer le diagnostic.

3.3. INCIDENCE

Le diabète de type 2 est **7 fois plus fréquent** que le diabète de type 1. En France on estime qu'il y a +/- deux millions de diabétiques de type 2, avec une incidence annuelle de 10,4. **Mais entre 300.000 et 500.000 diabétiques de type 2 non diagnostiqués se promènent dans la nature.**

Dans les pays occidentaux, on considère que le diabète de type 2 touche entre 3 et 5 % de la population. Sa fréquence a tendance à augmenter de manière inquiétante, parallèlement à l'augmentation de l'obésité.

3.4. ÉTIOLOGIE

Le diabète de type 2 résulte dans l'association d'une **carence** plus ou moins prononcée en insuline et d'une **résistance** à celle-ci.

Le mécanisme exact de cette résistance fait l'objet de nombreuses controverses, comme dans le syndrome métabolique. Il est, en tout cas, admis que l'existence de glycémies élevées augmente la résistance à l'insuline et que celle-ci s'atténue au fur et à mesure que les glycémies diminuent. C'est ce qui faisait dire, il n'y a pas encore si longtemps qu'en début de traitement, on « désucriait » les patients en les mettant sous insuline comme un diabétique de type 1.

On considère de plus en plus que l'obésité et, en particulier, l'augmentation de la graisse abdominale est un facteur majeur de la résistance à l'insuline. D'où l'intérêt de mesurer le tour de taille, valeur plus fiable, semble-t-il, que celle du BMI.

Le dosage de l'insuline a longtemps été faussé parce qu'on mesurait en même temps des molécules chimiquement voisines, mais sans action hypoglycémiantes. C'est pourquoi on a longtemps affirmé que dans le diabète de type 2, la sécrétion d'insuline était normale ou même augmentée.

Depuis qu'on dispose de méthodes de dosage plus « pointues », on a pu constater qu'en fait, il y avait toujours une carence en insuline.

On peut distinguer trois types de facteurs déclenchants :

- 1) l'obésité
- 2) l'hérédité
- 3) des facteurs externes

3.4.1 L'OBÉSITÉ

Chez les diabétiques de type 2, on retrouve, presque toujours, un excès pondéral. Celui-ci augmente les besoins et la résistance à l'insuline. Cependant, tous les obèses ne deviennent pas diabétiques et certains diabétiques de type 2 sont maigres.

Les diabétiques de type 2 maigres ou qui le deviennent ont, en général, un déficit quasi complet en insuline et ils doivent, en général, être traités comme des diabétiques de type 1.

3.4.2. L'HÉRÉDITÉ

Le facteur héréditaire est prédominant dans le diabète de type 2. Alors que dans le diabète de type 1, un jumeau monozygote n'a qu'une chance sur deux de devenir diabétique si son jumeau l'est devenu, dans un diabète de type 2, il a 90 % de chances de le devenir à son tour. Contrairement au diabète de type 1, on n'a pas encore formellement identifié les gènes responsables du diabète de type 2.

3.4.3. FACTEURS EXTERNES

La plupart du temps, il n'est pas possible de les mettre en évidence. Citons néanmoins :

- a) la grossesse, pendant laquelle le diabète peut n'être que transitoire ;
- b) l'hyperthyroïdie ;
- c) un processus infectieux ou inflammatoire chronique, tuberculose, maladie de Crohn, arthrite rhumatoïde ;
- d) l'alcoolisme chronique ;
- e) un traitement chronique aux corticoïdes ou aux diurétiques thiazidiques.

IV. COMPLICATIONS AIGUËS DU DIABÈTE

On en rencontre trois :

- l'acidocétose, très rare dans le diabète de type 2
- l'hypoglycémie ;
- le coma hyperosmolaire qu'on ne rencontre que dans le diabète de type 2.

4.1. L'ACIDOCÉTOSE

4.1.1. SURVENUE

Elle est presque toujours le mode de présentation d'un diabète de type 1.

Mais elle peut faire suite :

- à l'arrêt intempestif de l'insuline chez des diabétiques de type 1, par exemple chez des adolescents qui, par rejet du traitement, arrêtent leur insuline sans le dire ;
- arrêt ou diminution des doses d'insuline par crainte d'hypoglycémies chez des patients ne s'alimentant plus ;
- parfois, et c'est alors révoltant, l'arrêt du traitement insulinaire peut faire suite à des « conseils homéopathiques » et autres charlatanismes.
- enfin, une acidocétose peut survenir suite à des besoins accrus en insuline comme, par exemple, lors d'infections graves, de traumatismes, de stress ou d'interventions chirurgicales.

4.1.2. ÉTIOLOGIE

L'acidocétose est secondaire à une carence totale ou presque totale en insuline. Du fait de cette carence, la réaction glucose -- -> glucose 6-P est bloquée, empêchant le glucose de rentrer dans la cellule. Il s'ensuit un blocage de la chaîne glycolytique et, par voie de conséquence, du cycle de Krebs.

Normalement, les groupements acétylcoenzymes A provenant de la β -oxydation des acides gras se lient à l'acide pyruvique pour former de l'acide citrique qui est le point de départ du cycle de Krebs, ce qui a fait dire à un chimiste poète que **« les graisses brûlent au feu des sucres »**. Comme ces groupements ne sont plus incorporés dans le cycle de Krebs, ils s'accumulent et forment, après diverses réactions, de l'acétone et des acides organiques.

Lorsque la production d'acides organiques dépasse les possibilités de métabolisation par l'organisme, ceux-ci s'accumulent dans le sang et saturent rapidement ses systèmes tampons. Il s'ensuit une acidose métabolique, le pH artériel pouvant descendre en dessous de 7,0 et, même jusqu'à 6,7.

Cette acidose s'accompagne d'un effondrement de la pCO₂ et des bicarbonates. En effet, en réaction à l'acidose, le centre respiratoire augmente le débit respiratoire, d'où polypnée : **c'est le signe de Kussmaul** -- -> expiration accrue de CO₂ -- -> diminution de la pCO₂ -- -> diminution des bicarbonates.

Comme le glucose ne rentre plus dans les cellules, il s'accumule dans le sang, d'où hyperglycémie -- -> hyperosmolarité du sang -- -> appel d'eau du compartiment cellulaire vers le sang pour tenter de rétablir l'osmolarité sanguine.

Le glucose passe massivement dans les urines entraînant une polyurie osmotique et, de ce fait, une perte d'eau par les urines.

Tous ces phénomènes se conjuguent et entraînent une déshydratation très importante.

Enfin, l'acétonémie entraîne une anorexie, des nausées et des vomissements qui aggravent encore les pertes liquidiennes.

Si on ne dispose pas d'une mesure rapide du pH et des gaz artériels, il existe un moyen simple de poser le diagnostic d'acidocétose au domicile du malade. Cela consiste à mettre une goutte de sérum sur un comprimé d'Acétest réduit en poudre.

On peut rapidement disposer de sérum en laissant un tube sec de sang à la température ordinaire. Après un quart d'heure, le caillot se rétracte laissant surnager du sérum.

Si on a ++++ d'acétone, on recommence la réaction après dilution du sérum à 1/2 et 1/4. Si toutes ces réactions donnent ++++ d'acétone, on peut être assuré d'être en présence d'une acidocétose grave qui doit être traitée d'urgence en milieu spécialisé.

4.1.3. TABLEAU CLINIQUE

Chez un patient en acidocétose, on retrouvera donc :

– **une déshydratation extrême** avec, classiquement, une langue « rôtie », un pli cutané persistant, une absence de transpiration, facile à constater dans les aisselles et, bien sûr, une oligurie ou, même, une anurie.

– **une hyperpnée majeure** qui est un des signes les plus évidents dès qu'on voit le patient. C'est **le signe de Kussmaul**.

– **une haleine sentant l'acétone**. En effet, l'acétone étant très volatile est éliminée par la respiration, ce qui donne à l'haleine l'odeur classiquement appelée de pomme reinette, encore que, moins poétiquement, cela rappelle plutôt le dissolvant à ongles.

– **des troubles neurologiques et psychiatriques**. Du fait de l'acidose et de la déshydratation intracellulaire, le patient présente des troubles qui peuvent aller d'une simple hébétude à un coma profond. Jusqu'à l'avènement de l'insuline en 1922, celui-ci était toujours mortel. Comme le disait si joliment le Larousse Médical dans son édition de 1905 : « Ce coma est la complication la plus redoutable et, en général, la dernière de l'existence du diabétique ».

Dans nos pays, avec les moyens mis à la disposition des malades et du corps médical, on ne devrait rencontrer qu'exceptionnellement des patients en coma acido-cétonique, car ces patients devraient être pris en charge avant que le coma ne s'installe.

Chez les enfants, l'acidose peut entraîner de **violentes douleurs abdominales** qui peuvent mimer un abdomen aigu. C'est pourquoi, en présence d'un abdomen aigu chez un enfant, il faut toujours faire doser la glycémie avant de l'endormir afin d'éliminer ce diagnostic qui peut rendre l'intervention fatale.

4.1.4. TRAITEMENT

Le traitement d'une acidocétose grave devrait toujours se faire dans une unité de soins intensifs, car le patient nécessite une surveillance étroite durant les premières heures, tant sur le plan clinique que sur le plan biologique. Ce traitement consiste :

- en une réhydratation intensive avec du sérum physiologique dans les premières heures, puis une association sérum physiologique et de glucosé 5 % par la suite ;
- en une administration d'insuline en IV en bolus horaires ou à la pompe ;
- en une correction du pH et des troubles ioniques, en particulier de la kaliémie qui, élevée au départ, chute avec la rentrée du glucose dans les cellules.

Si l'acidocétose n'est pas secondaire à un arrêt de l'insuline, il faut d'emblée traiter l'affection qui l'a déclenchée.

4.2. L'HYPOGLYCÉMIE

L'hypoglycémie est une cause importante de mortalité, en particulier chez les patients âgés.

Elle doit donc être traitée le plus rapidement possible.

4.2.1. ÉTIOLOGIE

Comme son nom l'indique, elle est secondaire à une baisse de la glycémie à des valeurs anormalement basses. Les symptômes d'une hypoglycémie peuvent se manifester à des valeurs très variables d'un individu à l'autre. En général, les patients sont toujours symptomatiques avec des glycémies inférieures à 0,40.

Une hypoglycémie peut être secondaire :

- à une quantité trop importante d'insuline ou à un excès de sulfamidés hypoglycémiant ;
- à un apport alimentaire insuffisant, anorexie, problèmes digestifs, vomissements, régime amaigrissant sans adaptation du traitement ;
- à des efforts physiques inhabituels ayant entraîné une consommation musculaire anormalement élevée de glucose sans compensation alimentaire.

4.2.2. SYMPTOMATOLOGIE

Les signes d'une hypoglycémie sont les suivants :

- **transpiration, parfois profuse.** C'est un signe facile à rechercher sous l'aisselle chez un patient inconscient dont on ne connaît pas les antécédents ;
- **sensation de faim douloureuse** et anormale ;
- **tachycardie, pâleur** et, parfois, hypertension. Ces symptômes sont provoqués par la décharge réactionnelle d'adrénaline destinée à favoriser la néoglycogénèse. Ces signes peuvent être, en partie, masqués chez des patients prenant des bêtabloquants.

– **troubles neurologiques et psychiatriques** pouvant consister en un simple énervement, mais pouvant aller jusqu'à des réactions d'agressivité ou un coma profond.

En présence d'un coma inexpliqué, l'un des premiers gestes consiste à vérifier si le patient n'a pas transpiré abondamment (au niveau des aisselles) et à s'enquérir s'il n'est pas diabétique afin d'éliminer une hypoglycémie. En cas de doute, et si l'on ne peut pas disposer rapidement d'un dosage de la glycémie, il n'y a jamais de risque à injecter du glucagon ou du glucosé hypertonique en IV alors qu'une hypoglycémie non traitée peut s'avérer mortelle.

Dans certains cas, une hypoglycémie peut se présenter comme une **crise de grand mal épileptique**, l'EEG pouvant même prêter à confusion. Un certain nombre de patients présentant des hypoglycémies secondaires à un insulinome sont d'abord passés dans un service de neurologie ou, même de psychiatrie... avant que le diagnostic correct ne soit posé.

On constate que, plus les hypoglycémies sont fréquentes, moins les patients les sentent, comme si leur organisme s'y habitait. Chez ces patients, les hypos sont alors d'autant plus dangereuses qu'elles ne sont détectées qu'à des valeurs très basses.

Les hypoglycémies nocturnes ne sont pas toujours perçues par les patients, surtout s'ils font usage de somnifères, ce qui les rend d'autant plus dangereuses.

Après une hypoglycémie, on constate, en général, une hyperglycémie réactionnelle, le « **phénomène de Somogyi** ». Ainsi, après une hypoglycémie nocturne, les patients peuvent présenter une glycémie élevée le matin incitant à augmenter les doses d'insuline du soir, ce qui, évidemment, ne fait qu'aggraver les hypoglycémies nocturnes qui **peuvent alors devenir très dangereuses et même, éventuellement, mortelles.**

Chez des patients âgés, les hypoglycémies ne sont pas toujours décelées, particulièrement les hypoglycémies nocturnes. Celles-ci peuvent entraîner des troubles neurologiques faisant penser à des troubles artérioscléreux. Après adaptation du traitement diabétique faisant disparaître les hypoglycémies, ces patients retrouvent, parfois, au bout de quelques semaines, un comportement tout à fait normal. Chez des patients âgés, il est d'ailleurs inutile de réaliser une superéquilibration, les lésions chroniques du diabète étant déjà constituées. On évite ainsi des hypoglycémies qui constituent une cause fréquente de décès chez eux.

Comme nous l'avons déjà signalé, certains patients en hypoglycémie présentent une désorientation ou une agressivité telle qu'ils refusent tout traitement. Dans ce cas, il est indispensable que l'entourage dispose de glucagon, quitte à l'injecter de force au malade en sous-cutané.

Suite à un traitement trop intense d'une hyperglycémie, si leur glycémie descend trop vite, certains patients peuvent présenter des malaises de type hypoglycémique alors que leur glycémie reste encore à des valeurs normales.

4.2.3. CONSÉQUENCES

Une hypoglycémie sévère entraîne un déséquilibre de tout le métabolisme perturbant le diabète pendant plusieurs jours.

Après une hypoglycémie sévère et prolongée, certains patients peuvent présenter des troubles psychiques graves pendant plusieurs jours, plusieurs mois ou, même, à vie.

Les hypoglycémies répétées semblent favoriser l'apparition de certaines complications, notamment des hémorragies rétinienes.

4.2.4. TRAITEMENT

Si le patient est conscient, la prise d'un verre de lait, de sucre, ou mieux, de glucose dilué dans de l'eau, suffit à rétablir une glycémie normale.

Si le patient est inconscient, il faut lui injecter en IV une ou deux ampoules de glucosé hypertonique à 30 % ou, si personne ne peut pas réaliser une injection IV ou si le patient est trop agité, il faut injecter du Glucagon en sous-cutané, ce que n'importe qui peut faire.

Après une hypoglycémie sévère, il est prudent de mettre une perfusion de glucosé 5 % pendant quelques heures pour éviter la survenue d'une nouvelle hypoglycémie, d'autant plus dangereuse que l'organisme a épuisé toutes ses réserves de néoglucogénèse.

4.3. COMA HYPEROSMOLAIRE

Ce type de coma survient chez des diabétiques de type 2 qui présentent une déshydratation à la suite d'une hyperglycémie prolongée, mais dont la sécrétion résiduelle d'insuline est encore suffisante pour empêcher l'apparition d'une acidocétose.

Comme le coma acido-cétonique, le coma hyperosmolaire s'accompagne d'une importante déshydratation et, la plupart du temps, d'acétonurie. On ne retrouvera, toutefois pas, d'hyperpnée et le pH artériel reste normal, contrairement au coma acido-cétonique qui, comme son nom l'indique, s'accompagne d'un abaissement du pH.

V. COMPLICATIONS CHRONIQUES DU DIABÈTE

Pratiquement toutes les complications chroniques du diabète ont un point de départ vasculaire :

- soit au niveau de la microcirculation : **les microangiopathies**,
- soit au niveau des gros vaisseaux : **les macroangiopathies**.

5.1. MICROANGIOPATHIES

On estime que les microangiopathies résultent directement de glycémies trop élevées.

Elles sont responsables des nombreuses complications du diabète, les plus fréquentes étant les rétinopathies, les néphropathies et les polynévrites.

5.1.1. COMPLICATIONS OCULAIRES

Ce sont les complications les plus fréquentes du diabète. On distingue :

- 1) la rétinopathie
- 2) la cataracte
- 3) le glaucome

Si la cataracte et, dans une moindre mesure, le glaucome peuvent être traités efficacement, il n'en est pas de même pour la rétinopathie où la photocoagulation au laser ne permet que de retarder l'apparition progressive de la cécité.

Les études rétrospectives montraient, jusqu'à ces dernières années, que 50 % des diabétiques de type 1 présentaient une rétinopathie après 12 ans d'évolution et 75 % après 20 ans.

Dans les pays occidentaux, c'est la principale cause de cécité.

La rétinopathie se présente dans un premier stade sous forme de microanévrismes bien visibles au fond d'œil et tout à fait asymptomatiques.

C'est pourquoi les diabétiques, dès que leur affection est connue, doivent impérativement se faire faire un fond d'œil tous les ans avant même de présenter le moindre problème de vision

Après un certain temps, les microanévrismes se fissurent ce qui entraîne des hémorragies rétinienne, puis une dégénérescence de la rétine. A un stade plus avancé, les hémorragies deviennent plus abondantes, rendant la vitrée opaque et donc le patient aveugle.

Il existe une forme particulièrement grave de rétinopathie dite **rétinopathie proliférative** qui se complique rapidement de cécité.

De manière expérimentale, dans les années 60, on a réalisé chez ces patients des hypophysectomies en vue de ralentir l'évolution de cette affection. Il s'agit d'une thérapeutique lourde, grevée de nombreuses complications, notamment si la neurhypophyse est enlevée. Cette technique semblerait maintenant abandonnée.

5.1.2. COMPLICATIONS RÉNALES

Après la rétinopathie, la néphropathie constitue la complication diabétique la plus fréquente.

Un diabétique a 17 fois plus de risques de développer une insuffisance rénale qu'un non-diabétique. Jusqu'à ces dernières années, on estimait que 40 % des diabétiques de type 1 finissaient par être atteints d'insuffisance rénale.

Cependant, grâce aux nouveaux moyens dont disposent les diabétiques, glucomètres fiables et nouvelles insulines, on peut obtenir des glycémies plus basses qu'auparavant et une meilleure couverture des glycémies postprandiales, retardant l'apparition de ces complications.

D'autre part, des études contrôlées de longue durée ont montré que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (en particulier le Captopril), indépendamment de leur effet anti-hypertenseur, diminuent l'albuminurie et freinent l'évolution vers l'insuffisance rénale.

En cas d'insuffisance rénale débutante, les IEC peuvent d'ailleurs être administrés même en l'absence d'hypertension. Des études ont également prouvé que le Captopril — et il ne s'agit pas là d'un effet de classe — diminuait la résistance à l'insuline et, de ce fait, améliorait l'équilibration du diabète chez les diabétiques de type II.

On peut donc espérer que dans les années qui viennent, l'incidence de la néphropathie diabétique ira en diminuant.

5.1.2.1. MALADIE DE KIMMELSTIEL-WILSON

Il s'agit d'une glomérulonéphrite qui présente un tableau histologique assez typique. Elle s'accompagne, dans un premier temps, d'un syndrome néphrotique — albuminurie — et, par la suite, d'une insuffisance rénale conduisant, après quelques années d'évolution, à la dialyse chronique ou à une greffe rénale. En dialyse, 10 à 20 % des malades sont des diabétiques.

L'apparition d'une microalbuminurie chez un diabétique est suivie par la suite d'une albuminurie puis d'une insuffisance rénale.

La microalbuminurie devrait donc être recherchée tous les six mois chez tous les diabétiques, même chez les « *prédiabétiques* », car leur diabète évolue peut-être à bas bruit depuis des années.

Grâce aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion, on dispose maintenant d'un moyen efficace pour retarder l'évolution d'une néphropathie diabétique.

5.1.2.2. PYÉLONÉPHRITE CHRONIQUE

La présence de glucose dans l'urine favorise les infections urinaires. D'autre part, la rétention urinaire secondaire à l'atonie vésicale, elle-même secondaire à une neuropathie autonome, constitue également un élément favorisant les infections urinaires. Celles-ci peuvent être asymptomatiques et entraîner une pyélonéphrite évoluant à bas bruit.

Il est donc indispensable de réaliser régulièrement des sédiments urinaires chez un diabétique, sédiments prélevés dans des conditions de prélèvement permettant d'obtenir des cultures valables.

Chez le diabétique, la maladie de Kimmelstiel-Wilson, la pyélonéphrite et l'atteinte rénale secondaire à l'hypertension sont, la plupart du temps, intriquées dans l'apparition d'une insuffisance rénale.

5.1.3. COMPLICATIONS NEUROLOGIQUES

5.1.3.1. NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

Elles sont surtout **sensitives**. Elles touchent tous les types de sensibilité, superficielle, profonde et thermique. Elles touchent particulièrement les membres inférieurs et, surtout, les pieds. Elles s'accompagnent, parfois, de douleurs diffuses très difficiles à traiter. Les neuropathies motrices sont plus rares, mais particulièrement graves.

5.1.3.2. NEUROPATHIES AUTONOMES

Elles peuvent toucher de très nombreux organes. Citons :

– **l'estomac** ce qui entraîne une gastropéresie avec rétention gastrique, rendant encore plus difficile l'équilibration du diabète ;

– **les barocepteurs carotidiens**, ce qui entraîne une hypotension orthostatique, car il n'y a plus de vasoconstriction réflexe lors du passage en position debout. C'est un signe qu'il faut rechercher quand un diabète évolue depuis plusieurs années et qui, s'il est présent, doit inciter à rechercher d'autres neuropathies autonomes, en particulier coronariennes ;

– **les nerfs des corps caverneux** s'accompagnant d'une **impuissance**, très fréquente chez les diabétiques après quelques décennies ;

– **l'innervation cardiaque**, rendant **l'angor silencieux** d'où la difficulté à diagnostiquer une insuffisance coronarienne, ce qui la rend encore plus dangereuse ;

- **la vessie** avec comme conséquence une atonie et une rétention urinaire facilitant les infections urinaires ;
- **les pieds** avec comme conséquence le développement de plaies non perçues pouvant s'aggraver et obliger à des amputations ;
- **l'intestin grêle**, qui survient en général à un stade terminal de l'évolution de la maladie. Cela entraîne, parfois, une malabsorption et une diarrhée quasi impossible à contrôler, ce qui contribue à déséquilibrer encore plus le diabète.

5.2. MACROANGIOPATHIES

Elles sont liées à l'artériosclérose, elle-même secondaire à l'obésité, à l'hypercholestérolémie et à l'hypertension. Il semble maintenant admis que les macroangiopathies sont d'autant plus fréquentes que les doses d'insuline sont élevées, comme c'est le cas chez certains diabétiques de type 2 insulino-requérants.

Tous les vaisseaux peuvent être atteints, mais, par ordre de fréquence, ce sont les artères coronaires et celles des membres inférieurs qui sont le plus fréquemment touchées.

5.3. LE PIED DE CHARCOT

Il s'agit d'une entité plurifactorielle, à la fois neurologique, ischémique, infectieuse et osseuse. Du fait de la perte de sensibilité de la plante des pieds, le diabétique peut s'occasionner des blessures qu'il ne ressent pas. La plaie peut alors se transformer en un mal perforant qui se complique souvent d'une ostéite chronique. La cicatrisation est entravée par la mauvaise vascularisation.

Cette affection peut alors être le point de départ d'une gangrène nécessitant une amputation du pied et, même du membre inférieur.

Toute plaie du pied chez un diabétique doit donc faire l'objet d'une évaluation soignée et d'un traitement adéquat par un chirurgien spécialisé.

Les patients diabétiques, passé un certain âge, devraient porter des semelles orthopédiques qui leur éviteront en grande partie l'apparition de plaies de la plante des pieds, car la semelle augmente la surface du pied en contact avec cette semelle. Les femmes doivent éviter de porter des chaussures à talon haut qui favorisent l'apparition d'un hallus valgus nécessitant une intervention orthopédique dangereuse pour un diabétique.

Enfin, il faut insister auprès des patients pour qu'ils n'aillent pas consulter n'importe quel pédicure dont les soins peuvent parfois entraîner des catastrophes. Si besoin, ils doivent aller consulter des podologues diplômés.

Pour prévenir l'apparition de plaies de la plante des pieds non ressenties, après dix ans d'évolution d'un diabète, il faut régulièrement tester la sensibilité de la plante des pieds au moyen d'un testeur monofilament de nylon Semmes-Weinsten.

5.4. DIABÈTE ET GROSSESSE

La persistance de glycémies élevées pendant toute la grossesse entraîne une élévation du poids des enfants à la naissance, qui peut, parfois, dépasser 5 kilos. En plus des complications obstétricales évidentes, cette augmentation de poids s'accompagne d'une mortalité natale et périnatale accrue. Lors d'une grossesse, on considère jusqu'à présent qu'il faut mettre

les patientes de type 2 sous insuline, car on n'a pas d'études contrôlées suffisantes pour les maintenir sous antidiabétiques oraux.

A posteriori, il faut rechercher l'existence d'un diabète de type 2 chez toute femme ayant des antécédents familiaux de diabète ou ayant accouché d'un enfant pesant plus de 4 kilos. Il ne faut pas hésiter à réaliser chez elle une épreuve d'hyperglycémie provoquée.

VI. TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE 1

6.1 LE RÉGIME

Les diabétiques de type 1, ont, en général, un poids normal. Les régimes carencés en glucides appartiennent heureusement au passé. Aussi le régime résulte plus d'une adaptation au schéma d'insuline utilisé qu'à une nécessité en soi. Avec un schéma basal-prandial, on se contentera donc de répartir les apports de glucides (lents) entre les trois repas, en laissant aux patients une certaine latitude pour les horaires des injections préprandiales et donc des repas.

On considère que le régime doit être **isocalorique** et comprendre :

- 50 % des calories sous forme de glucides lents. Il existe une échelle, « l'index glycémique » qui permet de connaître les glucides à absorption lente et ceux à absorption plus rapide ;
- 35 % sous forme de lipides ;
- 15 % sous forme de protéines.

La seule restriction porte sur les glucides à résorption rapide — en pratique, tout ce qui a un goût sucré, encore que même cela soit partiellement remis en question, notamment en ce qui concerne le chocolat noir qui a un faible indice glycémique. Cela consiste à recommander aux patients de s'abstenir des aliments ayant un goût sucré, sauf les fruits peu sucrés en quantité raisonnable.

Quand le traitement comprenait une ou deux injections d'un mélange d'insuline rapide et d'insuline retard, l'apport alimentaire devait être fractionné en trois repas et trois collations avec des horaires assez stricts, pour, en quelque sorte, « donner à manger » à l'insuline. Ces schémas doivent être désormais totalement abandonnés au profit du seul schéma basal prandial.

6.2. L'INSULINOTHÉRAPIE

Elle est la base du traitement du diabète de type 1.

L'insuline a été découverte en 1921 par deux chercheurs canadiens, Best et Banting et a été commercialisée en 1922 par la firme Lilly. Mais, ce n'est que dans les années 30 que l'on a pu disposer de quantités suffisantes d'insuline pour traiter tous les diabétiques.

Toutefois, par rapport à la sécrétion physiologique du pancréas, on a coutume de dire qu'on injecte :

- à un mauvais moment,
- à un mauvais endroit,
- une mauvaise quantité d'insuline
- de mauvaise qualité. (Encore que cela ne soit plus vrai avec les nouvelles insulines rapides.)

Cependant, l'injection sous-cutanée d'insuline reste, à l'heure actuelle, pratiquement la seule possibilité pour traiter des diabétiques de type 1 ou des diabétiques de type 2 devenus insulino-requérants.

Pour des raisons scientifiques, mais surtout industrielles, les firmes ont été amenées à produire l'insuline « humaine » par génie génétique.

Rappelons que jusqu'à l'avènement de la production d'insuline par génie génétique, l'insuline provenait de pancréas de porc et de bœuf, qu'on récoltait dans les abattoirs où il était difficile de respecter la stérilité des prélèvements. Au début, on disposait d'insuline dite « ordinaire » avec un pH de 2 interdisant tout mélange avec des insulines retard. Par la suite on a pu disposer d'insuline dite « rapide » avec un pH de 7, ce qui permettait de la mélanger avec des insulines retard

La première insuline retard a été la protamine-zinc, la protamine étant une protéine issue de poisson.

Un chercheur de Nordisk au Danemark, le Professeur Hagedorn, a réussi en 1946 à créer un mélange d'insuline stable dit « isophane » avec de l'insuline rapide et de l'insuline protamine-zinc : **la NPH** ou **Neutral Protamine Hagedorn**, toujours utilisée actuellement et bien tolérée malgré la présence de la protamine d'origine animale.

Peu de temps après la création de Nordisk, deux jeunes chercheurs l'ont quitté et ont créé le laboratoire Novo (dans la même rue que Nordisk !) où ils ont mis au point des insulines retard sans protéine étrangère, uniquement en y ajoutant du zinc :

la Semi-lente et l'Ultra-lente et leur mélange 30/70, la Lente. Pendant des années, ces insulines ont représenté 80 % du marché. Elles présentaient néanmoins deux inconvénients. D'une part, du fait de leur nature cristalline, elles ne pouvaient pas être mises dans des stylos injectables. D'autre part, elles ne pouvaient pas être mélangées à l'avance avec l'excédent de zinc de ces insulines, l'insuline rapide se transformait en insuline semi-lente. En 1989, les firmes Novo et Nordisk ont fusionné. Pour avoir des mélanges tout prêts d'insulines rapide et lente, on a alors vu revenir la bonne vieille insuline NPH : Mixtard chez Novo-Nordisk et l'Humiline-NPH de Lilly, avec des mélanges NPH/rapide allant de 20/80 à 50/50, le plus courant étant 30/70.

6.2.1. INSULINES RAPIDES

La 1^{ère} insuline de type « humain » produite par génie génétique l'a été par Lilly en utilisant la bonne à tout faire « Escherichia coli » : c'est l'« Humiline Regular »

Toutefois, bien qu'il s'agisse d'une insuline strictement identique à l'insuline produite par le pancréas, on s'est rapidement rendu compte qu'elle ne se comportait pas vraiment comme une insuline rapide. En effet, deux molécules de cette insuline s'unissent pour former un dimère, puis trois dimères pour former un hexamère. Elle se comporte donc +/- — comme une insuline semi-lente qui n'agit pas assez rapidement après son injection et dont l'action est trop longue, ce qui entraîne des hypoglycémies tardives.

Les firmes Lilly et Novo-Nordisk puis Aventis ont alors synthétisé des analogues de l'insuline humaine ne formant pas de dimères et qui, de ce fait, possèdent une action à la fois rapide et courte comme l'insuline produite par le pancréas. Il s'agit de l'**Humalog** ou Lispro de Lilly et de l'**Aspart** ou **Novorapid** de Novo et l'**Adripa** d'Aventis

Ces insulines commencent à agir environ 15 minutes après une injection sous-cutanée. Leur action est maximale après une heure et leur action dure environ 4 à 5 heures.

Elles couvrent donc parfaitement l'apport de glucides de chaque repas et, ce qui est très important, elles couvrent les glycémies postprandiales, mal contrôlées avec les anciennes insulines dites rapides. Enfin, du fait de leur courte durée d'action, elles entraînent moins de risques d'hypoglycémies tardives.

On vient de produire des insulines encore plus rapides : Insulines Fast Aspart. On ne dispose toutefois pas encore d'études comparant leur action à celles des autres insulines rapides.

Du fait de ces avantages, ces insulines devraient être les seules insulines rapides à être utilisées désormais.

6.2.2. INSULINES RETARD

Deux insulines issues du génie génétique sont apparues pour remplacer la fameuse NPH. Elles possèdent des propriétés qui correspondent beaucoup mieux à ce qu'on attend d'une insuline retard :

- la **LANTUS** ou Glargine qui a une durée d'action de +/- — durant 24 h. et qui ne nécessite donc qu'une seule injection
- la **LEVEMIR** OU Démétir qui a une durée d'action de 12 à 18 h. et qui, de ce fait, nécessite souvent deux injections par jour

La NPH associée à de l'insuline rapide comme la Mixtard 30/70, garde ses partisans dans le diabète de type 2 des patients âgés. Elle nécessite une collation au coucher pour couvrir l'insuline rapide. Toutefois, dans des études contrôlées, on a pu montrer qu'elle entraîne plus d'hypoglycémies nocturnes que les deux autres avec tous les risques qu'elles comportent. Il ne paraît donc pas logique de continuer à l'utiliser chez un diabétique de type 1.

Dans le diabète de type 2, on dispose maintenant d'une nouvelle insuline mélangée, la Novomix 30 qui est basée sur le même principe que la Mixtard 30/70 mais où l'ancienne insuline rapide dite « humaine » est remplacée par un analogue, l'insuline Aspart ou Novorapid. Des études contrôlées ont montré que cette nouvelle insuline diminue les hypoglycémies nocturnes qu'on rencontre fréquemment avec la Mixtard.

SCHÉMA DE TRAITEMENT

Chez un individu normal, dès que la glycémie s'élève, le pancréas réagit en sécrétant rapidement de l'insuline dans le système porte permettant de maintenir la glycémie entre 0,80 et 1,20.

Expérimentalement, on a réalisé des pancréas artificiels permettant une équilibration aussi bonne que celle d'un pancréas humain en couplant une pompe d'injection d'insuline et une de glucose avec un analyseur constant de glycémie, le tout étant contrôlé par ordinateur.

Les constatations qu'on a pu retirer de ces études ont permis de montrer qu'il fallait injecter de l'insuline au moment de chaque repas et maintenir une petite dose de base constante pendant 24 heures. On a d'abord utilisé un tel schéma dans les pompes à insuline. Il existe maintenant des appareils avec une pompe à insuline et un analyseur cutané permettant de réguler automatiquement la glycémie. Ces appareils coûtent assez cher et ne sont pas encore remboursés.

L'apparition d'analogues de l'insuline rapides agissant beaucoup plus rapidement et, surtout l'apparition de stylos injecteurs dont les aiguilles très fines rendent les injections quasi indolores a permis de proposer aux diabétiques de type 1 un schéma identique à celui des pompes nécessitant quatre injections (ou 5 avec la Levemir) :

C'est le « SCHÉMA BASAL-PRANDIAL » qui devrait désormais être le seul schéma utilisé chez les diabétiques de type 1.

L'insuline est résorbée par voie sous-cutanée. De là, elle passe par le réseau veineux dans le système cave et non dans le système porte comme lorsqu'elle provient du pancréas. Aussi, afin de rendre les injections plus physiologiques, on a implanté expérimentalement des pompes d'injection en intrapéritonéal, car l'insuline est alors injectée directement dans le système porte, comme c'est le cas dans l'organisme. On peut ainsi diminuer les quantités

d'insuline et, de ce fait, prévenir, en partie, les macroangiopathies et elle nécessite des glucomètres mesurant la glycémie par voie cutanée.

Le schéma basal prandial permet :

a) d'obtenir une meilleure couverture des glycémies postprandiales puisque l'apport du repas est couvert par l'insuline rapide, ce qui a une influence positive sur les microangiopathies ;

b) une certaine liberté dans les horaires des repas :

c) l'adaptation des doses d'insuline :

– en fonction de variations dans l'alimentation : par ex. repas au restaurant = + 2 u.

– en fonction des variations des efforts physiques : par ex. match dans les heures qui suivent = – 2 u.

En pratique, l'insuline est administrée en sous-cutané avec des stylos injecteurs et, plus rarement, au moyen de pompes à insuline qui nécessite une connaissance poussée du diabétique pour les faire fonctionner correctement.

6.2.3.3. ÉQUILIBRATION D'UN SCHÉMA BASAL-PRANDIAL

Il y a une règle absolue : il ne faut jamais régler toutes les doses à la fois.

En pratique, on commence d'abord par **régler l'insuline basale, c'est-à-dire l'insuline lente** — Lantus ou Levemir — pour obtenir une glycémie à jeun située entre 1.0 et 1.20. Il faut éviter des glycémies plus basses pour se garder une marge de sécurité contre les hypoglycémies nocturnes souvent non perçues.

Quand la dose d'insuline basale est réglée, **on règle l'insuline administrée du déjeuner** en fonction de la glycémie mesurée à midi pour que celle-ci soit entre 1.0 et 1.2 — toujours en agissant sur la dose d'insuline injectée le lendemain matin.

Il ne faut jamais augmenter une dose de plus de deux unités à la fois.

Puis, **on règle l'insuline administrée à midi** en fonction de la glycémie mesurée au souper.

Et enfin, **on règle la dose à administrer le lendemain au souper** en fonction de la glycémie qu'elle a induite au coucher.

En pratique, en fonction des glycémies mesurées dans une journée, on ajuste les doses d'insuline pour le lendemain

Il ne faut jamais se précipiter pour équilibrer un diabète. Des glycémies un peu élevées pendant une semaine ou deux ne présentent aucun danger.

Par contre, une hypoglycémie perturbe le diabète pendant 12 à 24 h., car, après une hypoglycémie, on a une élévation de la glycémie en réaction réactionnelle due à la production élevée d'adrénaline en réaction à l'hypoglycémie (phénomène de Somogyi). Il faut toujours se méfier de ces hyperglycémies réactionnelles et, surtout, ne pas les traiter.

Il ne faut jamais oublier que des hypoglycémies qui se succèdent peuvent avoir des conséquences graves sur le fonctionnement cérébral, parfois irréversibles

Il faut penser à augmenter les doses d'insuline en cas d'apports alimentaires élevés comme avec un repas au restaurant, ou en cas de fièvre où les besoins sont accrus, même si le patient mange peu. Par contre, il faut les diminuer en cas d'efforts physiques intenses.

À quelle fréquence faut-il faire les contrôles glycémiques ?

Tout dépend si le diabète est stable ou non. S'il est stable, on peut se contenter de glycémies le matin à jeun et avant le souper, les jours pairs et avant le repas de midi et au coucher les jours impairs ou se contenter de deux profils glycémiques complets par semaine.

Si le diabète est instable, il faut faire des contrôles plus fréquents. Mais, chez des enfants, il faut éviter de faire de ces contrôles une affaire d'état, ce qui les stresse et qui peut contribuer à déséquilibrer leur diabète.

En plus de ces contrôles, il faut réaliser tous les trois mois un dosage de l'hémoglobine glyquée, Hb A 1c, qui reflète la glycémie moyenne des trois derniers mois.

Idéalement, l'Hb A1C devrait être inférieure à 7, mais c'est rarement atteint chez les diabétiques de type 1.

7. TRAITEMENT DU DIABÈTE DE TYPE II

Un diabétique de type 1 accepte facilement de se soumettre à son traitement, car, dès qu'il commence à être traité, il constate une grande amélioration de son état général. D'autre part, il sait qu'il ne peut pas vivre sans traitement.

Il n'en va pas de même avec un diabétique de type II. En effet, la plupart du temps, au moment où l'on découvre son diabète, il est asymptomatique. Non seulement il ne retire aucun bénéfice immédiat de son traitement, mais il va devoir suivre un régime amaigrissant et surveiller régulièrement son diabète pour arriver à le régulariser et à obtenir des glycémies qui lui permettent d'éviter des complications chroniques qui font la gravité de son affection.

Il est évident que si l'on se contente, comme on l'a fait pendant longtemps, de se fier aux glycosuries, ce qui revient, en pratique, à maintenir les glycémies aux alentours de 2.0, le patient ne ressent aucun malaise et il n'a pas besoin de faire des efforts.

C'était, malheureusement, ce qui se passait la plupart du temps avant l'apparition des glucomètres et qui expliquait pourquoi les complications étaient si fréquentes chez les diabétiques de type 2, qu'on a longtemps considéré qu'elles étaient inéluctables.

Les glucomètres ont changé la vie des diabétiques qui peuvent facilement contrôler leurs glycémies et adapter leur traitement afin de les amener à des valeurs beaucoup plus basses.

Pour motiver les patients, il faut que les médecins et les infirmières le soient eux-mêmes, car il faut du temps et beaucoup de patience pour expliquer aux patients le bénéfice qu'ils peuvent retirer d'un traitement correct et pour leur faire admettre le bien-fondé des efforts qu'on leur impose.

C'est d'autant plus important que les études contrôlées récentes ont prouvé ce à quoi les diabétologues croyaient depuis longtemps sans pouvoir le prouver, à savoir qu'en équilibrant le mieux possible un diabétique de type 2 dès que son diabète était découvert, on pouvait éviter ou retarder l'apparition des complications chroniques.

Si tout le monde est d'accord que, dans le diabète de type 1, seul le schéma basal prandial doit être utilisé, dans le traitement du diabète de type 2, les avis divergent, souvent en l'absence d'études contrôlées

7.1. LE RÉGIME

Autant, dans le diabète de type 1, le régime a un rôle mineur, autant il est fondamental dans le diabète de type 2.

La majorité des diabétiques de type 2 ont, en effet, un excédent pondéral et du « cholestérol ». Aussi, sauf si les glycémies sont d'emblée très élevées auquel cas il faut les « désucrez » dans un premier temps avec de l'insuline, on doit d'abord essayer de les faire maigrir avant de recourir aux antidiabétiques.

Avant toute chose, il est indispensable de faire réaliser un bilan calorique par une diététicienne (ou un diététicien s'il en existe...) afin de leur montrer où se situent leurs erreurs alimentaires et de leur proposer un régime qu'il accepte. Parfois la simple perte de poids suffit à ramener les glycémies à des valeurs acceptables.

Comme dans le diabète de type 1, le régime doit comporter :

- entre 40 et 50 % de **glucides** lents,
- 20 à 30 % de **lipides** avec le moins possible d'acides gras saturés et un apport 5/1 d'acides gras Ω -6/ Ω -3
- entre 20 et 30 % de **protéines**, moitié d'origine végétale moitié d'origine animale.

Il est fondamental d'éviter les régimes amaigrissants trop sévères qui seront rapidement abandonnés.

Rappel des notions de physiologie de base.

Il faut « économiser » 7000 Cal pour perdre un kilo. Ainsi, en diminuant les apports caloriques de 1000 Cal/jour, donc de 7000 Cal par semaine, on obtient une perte de poids de 4 kg par mois. Avec une diminution de 500 Cal/jour, on obtient un amaigrissement de 2 kg. Un tel régime est, en général, bien accepté par les patients. De ce fait, ils ont moins tendance à l'abandonner. Mais il n'entraîne qu'une perte d'environ 25 kg en un an, ce qui est souvent insuffisant et il doit donc être poursuivi.

7.2. LES MÉDICAMENTS DU DIABÈTE DE TYPE 2

Si, après avoir perdu du poids, les patients gardent encore des glycémies trop élevées ou si l'on n'arrive pas à les faire maigrir, on doit alors faire appel à un traitement médicamenteux.

Nous avons vu que le diabète de type 2 se caractérisait par une insulino-résistance associée à un déficit en insuline. Celui-ci a, en général, tendance à s'aggraver, nécessitant parfois à recourir alors à des injections d'insuline.

Il existe plusieurs types de médicaments :

- ceux qui agissent sur l'insulino-résistance,
- ceux qui stimulent la sécrétion d'insuline par le pancréas
- ceux qui agissent sur la résorption du glucose au niveau des reins
- et, enfin, l'insuline.

7.2.1 MÉDICAMENTS AGISSANT SUR L'INSULINO-RESISTANCE

1. LES BIGUANIDES

Actuellement seule la metformine est encore commercialisée sous le nom de GLUCOPHAGE ou METFORMINE, les autres biguanides ont été retirés du marché, car elles provoquaient trop d'acidoses lactiques mortelles.

Dans le foie, la metformine diminuerait la production de glucose à partir du glycogène, mais il peut s'agir d'un phénomène secondaire à la diminution de l'insulino-résistance. Enfin, elle a une certaine action anorexigène qui ne peut être que bénéfique pour ces patients obèses.

Ce qui est sûr, c'est que la metformine n'augmente pas la sécrétion d'insuline et que, de ce fait, elle n'entraîne jamais d'hypoglycémie. Il est donc inutile de faire des contrôles glycémiques chez des patients ne recevant que de la metformine.

La metformine entraîne une glycolyse anaérobie avec, comme conséquence, une production d'acide lactique. Quand cette production est anormalement élevée, cela entraîne une acidose lactique, qui peut se révéler mortelle.

La metformine est particulièrement indiquée chez des patients obèses et jeunes chez qui le régime est mal suivi ou même inexistant. Elle peut être associée aux sulfamidés hypoglycémisants et, surtout, aux glinides, ce qui améliore leur réponse. L'association de la metformine avec un traitement insulinique permettrait de limiter la prise de poids. Dans de rares cas, on utilise cette association chez patients de type 1 obèses.

La metformine a plusieurs contre-indications. Citons :

- l'âge, certains patients âgés la supportant plus mal
- une insuffisance rénale
- une insuffisance hépatique et donc chez des alcooliques chroniques.
- une altération de l'état général.

Ces contre-indications ne sont pas toujours respectées et c'est alors qu'on peut rencontrer des acidoses lactiques.

Il faut commencer par des doses faibles de metformine, 500 mg par jour en l'administrant au milieu des repas, ce qui améliore sa tolérance digestive. On augmente progressivement les

doses jusqu'à atteindre deux fois 1000 mg par jour si le produit est bien supporté. Elle peut entraîner de la diarrhée surtout au début du traitement.

2 LES GLITAZONES

Ces médicaments ont soulevé un énorme espoir. En effet, comme la metformine, elles diminuent l'insulino-résistance et leur action s'ajoute à celle de la metformine. Mais, dès le début de leur commercialisation, on a noté qu'elles favorisaient l'apparition d'une décompensation cardiaque ou d'une insuffisance coronarienne de sorte qu'elles ne sont plus commercialisées. Récemment, on a commercialisé une nouvelle molécule de cette classe, la pioglitazone qui semble être bien tolérée et qui diminue l'insulinorésistance. On manque de recul actuellement.

3. LES INCRÉTINO-MIMÉTIQUES

C'est une des grandes découvertes de ces dernières années. On connaît depuis quelques années, l'existence d'un peptide, le GLP-1 sécrété par l'organisme et qui a de multiples effets bénéfiques. Mais ce peptide est très rapidement dégradé par un enzyme, la DPP-4.

Les incrétino-mimétiques ont des effets très intéressants. Qu'ils soient pris seuls ou en association avec la metformine, ils n'entraînent pas d'hypoglycémies et ils entraînent un amaigrissement bien prouvé dans plusieurs études contrôlées. Autre action très intéressante, ils améliorent les glycémies postprandiales dont on connaît toute l'importance dans la prévention des microangiopathies. Enfin, il est possible qu'ils favorisent une régénération des cellules β du pancréas.

Dans un 1^{er} temps, on a développé plusieurs inhibiteurs de la DPP-4 qui ont un effet indirect en prolongeant l'action du GLP-1. Ce sont les gliptines, la plus connue étant la Sitagliptine ou JANUVIA

Dans un 2^{ème} temps, on a développé des analogues du GLP-1 non dégradé par la DPP-4. Il y en a plusieurs :

- le BYETTA qui nécessite deux injections par jour,
-
- le VICTOZIA, plus puissant et ne nécessitant qu'une injection par jour.
-
- le BYDUREON qui ne nécessite qu'une injection par semaine. Dans des séries contrôlées, on a montré qu'il est plus actif que le Byetta et qu'il favorise une perte de poids plus importante. Il doit être conservé au frigo et être réchauffé et remis en solution avant d'être injecté.
-
- le TRULICITY est aussi une forme retard d'analogue du GLP-1 que Lilly vient de commercialiser et qui présente une seringue beaucoup plus maniable que celle du Byetta.

Les premières études contrôlées sur ces produits sont très prometteuses. Chez les diabétiques de type 2 sous insuline, il est possible d'arrêter les injections d'insuline rapide et d'équilibrer les patients avec seulement de l'insuline retard et un analogue du GLP-1.

L'avantage est que, avec cette association, les patients ne prennent pas de poids contrairement à ceux traités uniquement par insuline, avec le cercle vicieux : prise de poids -- -> augmentation des doses d'insuline et vice-versa.

7.2.2 MÉDICAMENTS FAISANT SÉCRÉTER L'INSULINE

1. LES SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS

Ils agissent en augmentant la sécrétion d'insuline par le pancréas. Les différents sulfamidés ont un pouvoir hypoglycémiant assez semblable, seule la demi-vie variant d'un produit à l'autre.

Malheureusement, celui qui a la demi-vie la plus courte et donc le meilleur profil, le Glurenorm ou gliquidone n'est pas commercialisé en France, sans doute suite au lobbying des firmes pharmaceutiques concurrentes.

Bien que tout le monde n'admette pas cette classification, on peut les séparer en deux groupes :

- A) des sulfamidés se fixant dans les cellules β des îlots de Langerhans et qui, de ce fait, font sécréter le pancréas en continu et dont l'action n'est donc pas physiologique. Il n'y en a plus qu'un actuellement sur le marché, le glibenclamide, DAONIL ou EU-GLUCAN. C'est le plus puissant des sulfamidés. Il doit être administré en deux prises par jour. Mais, faisant sécréter le pancréas en continu, celui-ci a tendance à décompenser plus rapidement le diabète qu'avec les autres sulfamidés.
- B) tous les autres sulfamidés font sécréter le pancréas au moment des repas, mais en partie aussi en dehors des repas et la nuit. On distingue selon leur durée d'action :
 - la glipizide, MINIDIAB ou GLIBENESE, d'action relativement courte :
 $\frac{1}{2}$ vie de 2 à 4h.
 - la glibomuride ou GLUTIL
 - la glimépiride ou AMAREL d'action assez longue
 - le gliqlazide ou DIAMICRON avec la $\frac{1}{2}$ vie la plus longue de tous, **de 12 à 20 h.**

2. LES GLINIDES

Bien que de formule chimique très différente, leur mode d'action est semblable à celui des sulfamidés, mais avec une très grosse différence, à savoir leur rapidité d'action et leur demi-vie courte. Cela entraîne trois conséquences majeures :

- Administrée au début du repas, la glinide développe son action maximum au moment du pic de glycémie du repas ;
- Son action disparaît en même temps que la glycémie s'abaisse, évitant ainsi des hypoglycémies tardives ;
- Ce qui est le plus important, c'est qu'elle couvre la glycémie postprandiale avec tout l'intérêt que cela représente dans la prévention des microangiopathies.

Il y a deux glinides : le NOVONORM de la firme Novo, la plus connue et le STARLIX ou TRAZEC de la firme Aventis. Après résorption, la concentration maximale est atteinte après ½ heure. Leur ½ vie est d'une heure et ils sont totalement éliminés après 4 heures.

Ils s'adaptent donc parfaitement à l'apport glucidique des repas.

3. LES INHIBITEURS DU CO-TRANSPORTEUR SODIUM-GLUCOSE

Ces produits sont assez récents. Ils empêchent partiellement la résorption du glucose dans les tubules rénaux ce qui entraîne une diminution de la glycémie. Inconvénient, ils favorisent les infections urinaires.

Il en existe deux sur le marché, JARDIANCE et FORXIFA. Les études contrôlées montrent des résultats spectaculaires sur le plan de la prévention des maladies cardio-vasculaires. Ils peuvent être associés à la metformine et au analogue du GLP-1 et si le patient ne prend de médicament faisant sécréter de l'insuline, cette association n'entraîne pas d'hypoglycémie.

4. CONSIDÉRATIONS PERSONNELLES SUR LES ANTIDIABÉTIQUES ORAUX

Si le schéma basal prandial est devenu la référence dans le traitement du diabète de type 1, c'est parce qu'il permet une meilleure couverture des glycémies postprandiales grâce à la rapidité d'action des analogues de l'insuline humaine. Or, de plus en plus d'études indiquent que c'est en arrivant à contrôler les glycémies postprandiales qu'on peut espérer diminuer les complications microvasculaires, ce qui était impossible jusqu'à l'apparition des insulines de synthèse vraiment rapides.

Pourquoi alors, ne pas faire le même raisonnement pour le diabète de type 2 ?

Avec le Novonorm, nous disposons d'une molécule dont l'action peut se comparer avec celle des analogues de l'insuline rapide. Il devrait donc s'imposer en synergie avec la metformine et les analogues du GLP-1. Comme ces médicaments n'agissent pas pendant la nuit, il est possible que cela permette au pancréas de « récupérer » et, donc de retarder sa décompensation.

7.2.5. ASSOCIATION AVEC L'INSULINE

Pendant longtemps, on a considéré qu'il fallait passer à un traitement purement insulinique quand on n'arrivait plus à équilibrer un diabétique de type 2 avec les antidiabétiques oraux.

En dosant le C-peptide, on se rend compte que chez la plupart des patients ne répondant plus suffisamment aux antidiabétiques oraux, il existe une sécrétion résiduelle d'insuline.

Pour rappel, le pancréas sécrète de la pro-insuline qui est ensuite scindée en insuline et en C-peptide. Le dosage du C-peptide est donc un reflet exact de la sécrétion endogène d'insuline par le pancréas.

Si le C-peptide est effondré, c'est que le pancréas ne sécrète plus d'insuline. En général, on a l'attention attirée par le fait que les patients maigrissent et sont fatigués sans raison. Chez ces patients, il faut donc faire appel à un schéma basal prandial comme celui du diabète de type 1. Contrairement aux patients de type 2 à qui on donne de l'insuline du fait d'une mauvaise utilisation des antidiabétiques oraux, ces patients devenus insulino-requérant n'ont pas tendance à prendre du poids.

S'il existe encore une sécrétion de C-peptide, avant de recourir à de l'insuline, on peut leur donner l'association metformine, analogues du GLP-1 et de la Dapagliflozine.

Avec un tel traitement, rares seront les patients ayant besoin d'insuline. Mais, si c'est le cas, on peut se contenter de donner une insuline lente pour couvrir les besoins pendant la nuit. Les écoles divergent quant au type d'insuline à utiliser.

On peut injecter de la LANTUS, de la LEVEMIR ou même de la bonne vieille NPH (en prenant alors la précaution de donner une petite collation au coucher). Il semble qu'il vaille mieux faire les injections le soir.

Chez ces patients âgés, quelques études ont montré de bons résultats avec deux injections par jour de NovoMix 30. Il s'agit d'un mélange de NPH dont on a remplacé l'insuline humaine classique par un analogue rapide.

Chez les patients de type 2 sous insuline, il n'y a pas d'accord pour savoir s'il faut continuer à administrer en même temps de la metformine qui permettrait peut-être de diminuer les doses d'insuline dont on sait qu'elles favorisent les macroangiopathies.

Certains même conseillent de donner de la metformine aux diabétiques de type 1 en surpoids.

7.2.6. CAS SPÉCIAUX NÉCESSITANT UN TRAITEMENT INSULINIQUE CHEZ UN DIABÉTIQUE DE TYPE 2

Dans un certain nombre de cas, bien qu'un diabète de type 2 soit bien équilibré avec des antidiabétiques oraux, il vaut mieux passer à un traitement insulinaire :

- **En cas de grossesse.** Bien que l'on n'ait pas noté d'effet tératogène avec les antidiabétiques oraux, la plupart des diabétologues préfèrent faire passer les parturientes sous insuline avec des schémas simples ;
- **Avant une intervention chirurgicale** abdominale ou toute intervention entraînant un jeûne de plusieurs jours ;
- **En cas de problème infectieux ou de traumatisme grave** qui déséquilibre le diabète. Ce traitement insulinaire semble accélérer la cicatrisation et la guérison.

8. LES BY-PASS

On fait de plus en plus appel à cette technique chirurgicale chez des patients diabétiques très obèses dont on n'arrive plus à contrôler ni le poids, ni le diabète.

On a maintenant un recul de plus de 14 ans montrant que les patients n'ont pas tendance à grossir après plusieurs années. Dans des séries contrôlées, on a constaté qu'en plus de faire maigrir, le by-pass corrigeait le diabète et l'hypertension, très fréquente chez les diabétiques. On n'a pas encore bien élucidé ce qui provoque ces effets. Peut-être que se serait dû à une modification de la flore du colon. Cela fait l'objet actuellement de nombreuses études.

Le by-pass est, en général, réalisé par coelioscopie nécessitant une anesthésie plus légère qu'une intervention à ventre ouvert. Elle consiste en une résection horizontale de l'estomac laissant un moignon gastrique d'environ 10 à 15 cm. Le duodénum est

suturé. Le moignon gastrique est abouché à la première anse jéjunale par laquelle arrivent les sécrétions biliaires et pancréatiques.

Une variante appelée Sleeve consiste à laisser une plus grande partie de la petite courbure de l'estomac. Cette technique est plus rapide et, en cas de problèmes majeurs, elle peut être plus facilement corrigée que le by-pass classique.

Ces techniques semblent devenir de plus en plus fréquentes, particulièrement aux USA. Elles sont amenées à être améliorées pour en diminuer les effets secondaires.

9. LA SURVEILLANCE DU DIABÉTIQUE

Pendant longtemps, le seul moyen d'autocontrôle dont on disposait, c'était la glycosurie dont a vu les problèmes que cela entraînait.

Deux dispositifs techniques ont permis d'améliorer considérablement le traitement des diabétiques :

- D'abord, c'est l'apparition de **glucomètres individuels fiables**. Ceux-ci sont devenus de plus en plus précis — surtout ceux fonctionnant avec des électrodes. Ils permettent aux patients de maintenir leurs glycémies à des valeurs plus proches de la normoglycémie.
- D'autre part, l'apparition de **stylos injecteurs** permettant d'administrer d'une manière précise les doses souhaitées avec des aiguilles très fines et quasi indolores permettant de faire accepter par les patients — notamment les enfants — plusieurs injections par jour.

Diabétiques de type 1

Ils devraient tous disposer de glucomètres pour effectuer des profils glycémiques et pour pouvoir contrôler rapidement leur glycémie en cas de malaise hypoglycémique.

Comme nous l'avons vu précédemment, la règle d'or pour équilibrer un diabète consiste à adapter les doses d'insuline en fonction des glycémies qu'elles ont induites, donc en pratique en adaptant les doses du lendemain et non à adapter la dose d'insuline à injecter en fonction des glycémies qu'on vient de mesurer.

En fonction de certains schémas « standards » d'insulinothérapie traînant encore malheureusement dans de nombreux hôpitaux, on fait varier les doses d'insuline en fonction de la glycémie qu'on vient de mesurer. Ces schémas ne permettent jamais d'équilibrer correctement un diabète, car le « thermostat » est toujours en retard de 4 à 6 heures. On obtient donc une équilibration en dents de scie.

Diabétiques de type 2

Leur diabète est, en général, plus stable. Les patients n'ont pas besoin de faire autant de contrôles que les diabétiques de type 1.

Tant qu'ils sont uniquement sous metformine ou sous incrétino-mimétiques, il suffit de réaliser un dosage de l'Hb A1c tous les 3 mois.

Quand ils reçoivent un sulfamidé hypoglycémiant ou une glinide, deux ou trois profils journaliers par mois semblent suffisants une fois que leur diabète est stabilisé (Hb A1c < 7).

Quand les patients sont traités uniquement par insuline donc devenus insulino-requérants, les contrôles doivent être alors plus fréquents.

La firme Medtronic vient de commercialiser un lecteur mesurant la glycémie en continu « Paradigm VEO » qui est couplé par radio à une pompe à insuline.

On a donc un circuit fermé qui doit permettre une équilibration quasi parfaite du diabète, sauf que les injections se font en sous-cutané donc dans le système cave et non dans le système porte comme la sécrétion physiologique d'insuline. Cet appareil revient très cher, 60 € par mois pour le lecteur et +/- 500 € tous les ans pour le transmetteur radio.

9. MÉDICATIONS ANNEXES DANS LE DIABÈTE

Nous avons vu que ce sont les complications chroniques du diabète qui en font la gravité. Donc, indépendamment du traitement proprement dit du diabète, il importe de faire appel aux médicaments susceptibles de retarder ou d'empêcher l'apparition de ces complications.

9.1 LES STATINES

Il s'agit de substances qui ont révolutionné le traitement de l'hypercholestérolémie et, donc, indirectement, celui de l'artériosclérose. Or, les complications macro-vasculaires du diabète sont dues à l'artériosclérose.

Grâce aux statines, il est maintenant possible de diminuer — et même de normaliser le cholestérol, particulièrement le cholestérol LDL C dont on sait qu'il constitue un facteur majeur d'artériosclérose.

Des études contrôlées réalisées ces dernières années ont montré qu'en abaissant le LDL C en dessous de 1 — et même jusqu'à 0,70 - on diminuait considérablement le risque cardiovasculaire, particulièrement chez les diabétiques, et qu'on arrivait même à obtenir une régression des plaques d'athérome.

Cinq statines sont commercialisées :

- TAHOR ou atorvastatine
- LESCOL ET FRACTAL ou fluvastatine
- CRESTOR ou rosuvastatine
- ELISOR et VASTEN (+ génériques) ou pravastatine
- ZOCOR ou LODALES (+ génériques) ou simvastatine

Ces deux derniers produits sont moins puissants que les trois premiers, mais ils ont l'avantage d'entraîner moins de risque de rhabdomyolyse, c'est-à-dire d'une atteinte musculaire induisant une sécrétion de myoglobine pouvant entraîner des douleurs musculaires et une insuffisance rénale.

La statine la plus sûre sur ce plan est la pravastatine. Si l'on n'obtient pas un résultat suffisant avec une statine, plutôt que d'augmenter les doses à des valeurs élevées avec les risques d'effets secondaires qu'elles peuvent entraîner, on peut l'associer avec de l'Ezétrol qui potentialise leur action tout autant, sinon plus, qu'en doublant la dose de statine. Il s'agit d'un produit très bien toléré et sans grands effets secondaires. Il agit en diminuant l'absorption intestinale du cholestérol.

Il existe de nouveaux produits encore en phase de recherche, à base d'anticorps monoclonaux. Leur mécanisme d'action est différent de celui des statines. Leur mécanisme d'action est différent de celui des statines. Ils sont très puissants et présentent peu d'effets secondaires. Ils semblent très prometteurs.

Il est évident que pour lutter contre l'hypercholestérolémie, il faut agir sur l'apport de graisses en diminuant, autant que possible, les graisses saturées, les margarines bon marché, l'huile de palme ou de palmiste, le beurre, les fromages (sauf les fromages maigres), la charcuterie ainsi que des biscuits industriels et les plats préparés. Même de grandes marques mettent des graisses hydrogénées dans leur chocolat.

A noter que les graisses hydrogénées contiennent des acides gras trans encore plus toxiques que les acides gras saturés et les plats préparés en contiennent presque tous.

Chez les diabétiques et, d'ailleurs chez tout le monde, il faut, si possible, à faire appel à des graisses d'origine végétale, les meilleures étant les huiles non cuites. L'huile de colza ainsi que l'huile de noix et de soja fournissent un bon apport d' Ω -3, peu d'acides gras saturés et un bon apport d'acide oléique dont on vante les mérites sans en avoir jamais vraiment fourni la preuve. L'huile de colza n'a pas grand goût. On commercialise depuis peu des huiles qui sont un mélange de 4 ou 4 huiles dont la composition répond à tous les critères, notamment en acide oléique, Ω -6 et Ω -3 en rapport 5/1 et en acides gras saturés.

9.2 LES INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION OU IEC ET LES ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II OU SARTANS

Il s'agit de substances utilisées dans l'hypertension artérielle. Bien qu'il s'agisse de molécules très différentes, leur action est pratiquement identique. Les sartans présentent peu d'avantages sur les IEC, sinon qu'ils n'entraînent pas de toux.

Les IEC restent les produits de référence dans le traitement de l'hypertension chez les diabétiques, comme l'ont prouvé plusieurs études contrôlées de longue durée et portant sur un grand nombre de patients.

Ces médicaments présentent plusieurs autres avantages majeurs :

- Ils préviennent ou corrigent la décompensation cardiaque en diminuant la post-charge
- Ils préviennent ou améliorent l'insuffisance rénale. En relâchant le sphincter post-glomérulaire, ils diminuent la pression intraglomérulaire entraînant une augmentation du débit sanguin rénal d'où une diminution de l'albuminurie.
- Mais, pour cela, il faut que le débit sanguin en amont du glomérule puisse suivre, ce qui n'est pas le cas s'il existe une sténose bilatérale des artères rénales.
- En cas d'insuffisance rénale, les IEC peuvent être administrés même en l'absence d'hypertension.

Ces médicaments doivent être administrés à doses progressives, parfois sur plusieurs semaines, surtout chez les patients âgés, le temps que l'organisme s'adapte à la diminution de la postcharge.

En cas de sténose bilatérale des artères rénales, les IEC et les sartans peuvent provoquer une insuffisance rénale entraînant une hyperkaliémie avec des troubles du rythme cardiaque qui peuvent s'avérer mortels.

Pour se mettre à l'abri d'une telle complication, plusieurs méthodes permettent de mettre en évidence une sténose bilatérale des artères rénales.

La bonne vieille urographie IV avec clichés précoces en zono-tomographies a laissé la place à l'angioscan. La scintigraphie rénale est aussi une excellente méthode de dépistage.

Mais il existe un moyen simple qui consiste à faire doser le potassium, l'urée et la créatinine avant de commencer un traitement par IEC puis à contrôler ces valeurs toutes les semaines pendant trois semaines. A la moindre élévation de ces valeurs, il faut arrêter l'IEC et faire un test pour voir s'il n'y a pas une sténose bilatérale des artères rénales.

9.3 L'ASPIRINE

Il est prouvé que de petites doses d'aspirine (100 mg) prises quotidiennement diminuent de 30 à 40 % les complications vasculaires (étude américaine avec comme cobayes 33.000 médecins !). Le bénéfice particulièrement important pour les diabétiques. Mais, chez eux le turn-over des plaquettes est très rapide et, de ce fait, il vaut mieux en donner le soir ou toutes les 12 heures.

Après quelques années de traitement, plusieurs études ont mis en évidence que l'aspirine entraînait une diminution de 20 à 30 % de cancers recto coliques. Plus récemment, des études contrôlées ont montré une diminution des cancers du pancréas dont on connaît le mauvais pronostic.

En France, on trouve des comprimés à 100 mg à enrobage entérique, l'Aspirine-Protect et la Résuline. Il vaut mieux les prendre au milieu d'un repas. On a une moins bonne résorption, mais on est assuré que le comprimé ne sera pas libéré dans l'estomac, car, pendant un repas, le milieu gastrique, même tamponné par les aliments, le contenu reste acide du fait de la production de gastrine et donc d'acide chlorhydrique.

10. SOLUTIONS D'AVENIR

9.1. LES POMPES

Elles n'ont pas amené la révolution qu'elles avaient fait espérer lors de leur commercialisation. Au contraire, elles ont entraîné des problèmes graves et même des décès, au point que le FDA aux États-Unis a voulu, un moment, les interdire.

L'utilisation d'analogues rapides de l'insuline leur a redonné beaucoup d'intérêt. Elles posent néanmoins des problèmes du fait qu'elles nécessitent des cathéters cutanés jour et nuit.

Les pompes implantées en intrapéritonéal et délivrant l'insuline dans le système porte sont plus physiologiques et elles permettent de diminuer la quantité d'insuline à injecter, ce qui est bénéfique dans la prévention des macroangiopathies. Mais elles posent de gros problèmes pour les recharger en insuline.

A noter l'apparition de glucomètres sur des lentilles de contact mesurant la glycémie dans les larmes et donnant donc sa valeur en continu. Encore faut-il supporter de porter des lentilles de contact...

9.2. AUTRES PROCÉDÉS D'ADMINISTRATION DE L'INSULINE

Diverses méthodes d'administration ont été tentées. Jusqu'à présent, il n'a pas été possible de réaliser des insulines orales. Depuis peu, on dispose expérimentalement d'insuline nasale. On « sniffe » une petite ligne d'insuline. On ne dispose pas encore d'études contrôlées suffisantes indiquant que cette méthode soit aussi performante que les traitements par injection finalement bien tolérée avec les aiguilles très fines.

9.3. LES SOLUTIONS BIOLOGIQUES

9.3.1. LA GREFFE DE PANCRÉAS

Du fait des complications qu'entraînent les médicaments antirejet, sauf exception, on ne greffe un pancréas que lorsqu'on réalise une autre greffe, par exemple un rein. Certaines greffes ont été réalisées exceptionnellement dans des cas de rétinopathie pouvant conduire à une cécité dans un délai rapproché.

9.3.2. GREFFE DE CELLULES β DE LANGERHANS

Elle consistera à implanter en intrapéritonéal des cellules β de Langerhans. Elles seront prochainement produites à partir de cellules-souches élaborées à partir de cellules de la peau du patient. On a déjà réussi chez l'homme à produire des cellules du myocarde et à les implanter dans des cœurs, permettant une bonne récupération de la fonction cardiaque. On a réussi à guérir des souris diabétiques avec cette méthode. Les recherches font feu de tout bois, car la firme qui arrivera à proposer de tels implants chez l'homme est assurée de faire fortune. Rien de tel pour attirer les capitaux pour financer les recherches...

Enfin, comme le disait Jules Verne : « il arrive toujours un moment où les créations de la science dépassent celles de l'imagination ».

Docteur Guy ROCHE