

DOCUMENTS MIDY

Données nouvelles sur le diabète

COLLECTION INTERNATIONALE DES DOCUMENTS MIDY



Données nouvelles sur le diabète

SOMMAIRE (1)

LES GRANDS COURANTS DE LA RECHERCHE EN DIABÉTOLOGIE	
Données génétiques	5
Prédiabète	6
Obésité.....	6
L'insuline	6
L'angiopathie diabétique	7
DONNÉES RÉCENTES SUR L'INSULINE ET SON MÉTABOLISME	
Structure de l'insuline	8
Antigénicité.....	9
Insuline synthétique	9
Métabolisme de l'insuline.....	10
Synthèse et stockage. Les îlots de Langerhans, État de l'insuline dans le sang. Méthodes de dosage, antagonistes de l'insuline, Formes circulantes de l'insuline.....	10
Dégradation de l'insuline.....	13
APERÇU SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE	
Les facteurs de l'homéostasie du glucose extra-cellulaire : utilisation cellulaire du glucose et débit glucosé hépatique.....	15
Le déficit en insuline	16
Cycles glucosés, acides gras.....	16
Aperçu sur le métabolisme des lipides et ses perturbations au cours du diabète.....	17
L'ANGIOPATHIE DIABÉTIQUE	
Macro et micro-angiopathie diabétique	19
Pathogénie	20
LE TRAITEMENT ORAL DU DIABÈTE	
Activité pharmacologique des sulfamides et biguanides.....	22
Indications du traitement oral.....	22
Conduite du traitement	24
Incidents	25
DIABÈTE ET GROSSESSE	
Prophylaxie des accidents gravidiques.....	27
Accidents de la grossesse diabétique	29
Mesures à prendre	29
Accidents néo-nataux	31
FORMES PARTICULIÈRES DE COMAS DIABÉTIQUES	33

(1) Nous remercions le Dr Alain TUGAYÉ — Médecin-Assistant de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris de l'aide précieuse qu'il nous a apportée dans la rédaction de ce document.

LES GRANDS COURANTS DE LA RECHERCHE EN DIABÉTOLOGIE

La diabétologie couvre un vaste champ de recherches qu'expliquent le grand nombre de sujets concernés (1 à 2 % de l'ensemble de la population) et la variété des chapitres pathologiques, biochimiques et physiologiques intéressés. (1)

DONNÉES GÉNÉTIQUES

L'hypothèse génétique du diabète ne fait aucun doute. Mais la transmission par un caractère autosomal de type mendélien récessif est aujourd'hui fortement discutée.

Dans le diabète de l'adulte en particulier, il faut faire intervenir à côté des facteurs génétiques, des facteurs de milieu (obésité, abus alimentaires, maladies, etc.).

Une illustration frappante en est fournie par l'étude du rat de sable originaire du Sahara égyptien. Cet animal rarement obèse ou diabétique, s'il est maintenu à son régime naturel, devient diabétique lorsqu'il est mis au régime des rats de laboratoire.

Tous les travaux récents insistent d'autre part sur la fréquence des anomalies de l'hyperglycémie provoquée de type diabétique. Ces anomalies peuvent s'observer chez 30 et même 40 % des individus dans certaines populations indiennes de l'Arizona et du Transvaal, ou dans les populations âgées d'Europe Occidentale. On est donc en droit de se demander s'il s'agit d'une anomalie réelle ou d'une « réaction normale » liée à l'âge.

Enfin certains antagonistes de l'insuline comme la synalbumine de Wallace-Owen (2) sont incriminés dans le déterminisme du diabète. Ils auraient un mode de transmission mendélien dominant.

(1) Les grands courants de recherche en diabétologie ont été bien individualisés par le Pr Renold à l'occasion du congrès de l'association européenne du diabète en 1965.

(2) cf page 12.

PRÉDIABÈTE

Les candidats au diabète non encore porteurs d'anomalies du métabolisme glucidique (enfants de diabétiques par exemple) sont l'objet de nombreuses études.

Camérini et coll. ont mis en évidence chez des sujets suspects de prédiabète des lésions de la membrane basale des capillaires du rein,

du lobule de l'oreille ou des genèves, des micro-anévrismes ou une élévation du rapport du calibre artériovoineux de la conjonctive.

Biologiquement, il semble exister chez eux une activité insulinaire un peu plus élevée que la normale, coexistant généralement avec un état d'antagonisme à l'insuline.

OBÉSITÉ

Chez l'obèse, même sans trouble de la glycorégulation, il existe souvent une augmentation de l'activité insulinaire. L'absence paradoxale

d'hypoglycémie suggère l'existence d'un antagoniste inactivant une partie de l'insuline (1).

INSULINE

La structure chimique de l'insuline est maintenant bien connue. Mais on ignore encore la conformation spatiale de la molécule.

Les formes circulantes de l'insuline chez le diabétique font également l'objet de nombreuses recherches. L'insuline serait véhiculée soit sous forme anormale, soit sous forme normale, mais associée de façon anormale à une protéine plasmatique.

L'activité immunologique de l'insuline suscite de nombreuses recherches. Il a été possible de produire des lésions des îlots de Langerhans d'aspect immunologique en injectant de l'insuline bovine à la génisse (Rénold). Ces lésions sont comparables aux lésions d'« insulite » (Lazarus et Volk) décrites chez des diabétiques jeunes décédés dans les premières semaines de leur

diabète. Il s'agit d'infiltrats inflammatoires lymphocytaires pénétrant l'îlot de Langerhans par la périphérie avec parallèlement des lésions des cellules β tantôt hyperactives, tantôt atrophiques.

Il existe d'autre part des anticorps anti-insuline chez des diabétiques n'ayant jamais reçu d'insuline exogène (Mancini).

Ces faits ont fait envisager l'hypothèse de la production d'une insuline anormalement structurée et la contribution de mécanismes immunologiques à la pathogénie du diabète (cf. page 9).

Le métabolisme et la morphologie en microscopie électronique des cellules insulino sécrétrices ont été particulièrement étudiés, grâce à des méthodes d'isolement des cellules β . Pour ces études on a recours aux perfusions de pancréas

(1) cf page 12.

exocrine, aux greffes de pancréas isolé, au pancréas de certains poissons où les îlots géants sont normalement séparés du pancréas exocrine, aux greffes de pancréas, aux cultures de cellules insulino sécrétantes.

Mais les cellules β des îlots ne

représentent peut-être pas le seul lien de l'insulino-sécrétion. Pansky a en effet trouvé dans le thymus de plusieurs espèces, des grains tout à fait comparables à ceux des cellules β et une activité insulinique capable de réagir avec les anticorps anti-insuline.

LA SYNTHÈSE DE L'INSULINE

La synthèse de l'insuline obtenue dans les dernières années, laisse espérer la mise au point d'une insuline marquée non modifiée, par exemple par le C¹⁴. L'actuelle insuline marquée au radio-iode ne

peut en effet en aucun cas être considérée comme une insuline non modifiée. Cette réalisation aurait l'intérêt de permettre une exploration plus poussée du métabolisme de l'insuline.

LE MODE D'ACTION DE L'INSULINE

La conception du mode d'action de l'insuline est en pleine évolution. A côté de son action sur la membrane musculaire et adipeuse (où elle facilite le passage du glucose auquel la membrane est normale-

ment peu perméable), l'insuline semble bien jouer le rôle d'inhibiteur des enzymes de gluconogénèse au niveau du foie. Cette inhibition serait d'ailleurs levée par les hormones cortico-surrénales.

LES INCONNUES

Beaucoup d'inconnues persistent encore sur l'histologie, la pathogénie de l'angiopathie diabétique et sur ses conséquences :

Elles concernent :

- la lésion vasculaire spécifique du diabète;
- la nature et le mode de formation des substances glyco-protéiques retrouvées au niveau des vaisseaux lésés.

- les rapports de l'angiopathie et du diabète.

Les uns soulignant la présence de microanévrismes ou d'une glomérulosclérose nodulaire au cours des états prédiabétiques, pensent qu'il y a indépendance relative.

Les autres invoquent le déficit ou l'imperfection insulinique responsable des troubles de la glyco-régulation et des troubles vasculaires par accumulation de glyco-protéines.

DONNÉES RÉCENTES SUR L'INSULINE ET SON MÉTABOLISME

STRUCTURE DE L'INSULINE

La structure chimique de l'insuline est maintenant bien connue.

Il s'agit d'un polypeptide de poids moléculaire 6 000 formé de deux chaînes peptidiques :

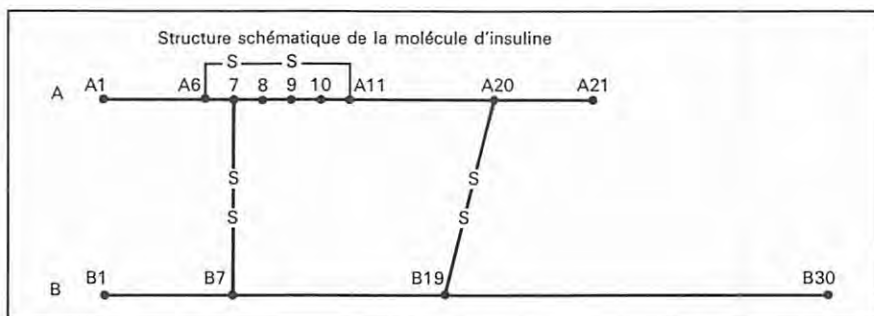
- chaîne A à 21 acides aminés;
- chaîne B à 30 acides aminés.

Il existe au total 16 acides aminés différents. Les chaînes A et B sont reliées par deux ponts disulfures, l'un entre le 7^e acide aminé de chaque chaîne, l'autre

entre A₂₀ et B₁₉. Il existe d'autre part un troisième pont disulfure entre A₆ et A₁₁.

La structure de l'insuline varie selon l'espèce animale. Les variations portent surtout sur les 3 acides aminés A₈, A₉ et A₁₀ compris dans le pont disulfure de la chaîne A et sur B₃₀ (thréonine chez l'homme, alanine ou sérine chez l'animal).

La molécule la plus voisine de l'insuline humaine est celle du porc dont A₈, A₉ et A₁₀ sont



identiques et qui n'en diffère que par B₃₀ (alanine chez le porc).

Malgré ces variations, l'insuline d'une espèce injectée à une autre espèce reste encore en partie active.

L'activité de l'insuline dépend en effet non seulement de la composition chimique des deux chaînes (les structures chimiques paraissant

indispensables à l'activité hypoglycémiantes étant les groupements disulfures, les carboxyles libres et les hydroxyles phénoliques) mais aussi de la distribution spatiale des groupes actifs.

Enfin la molécule d'insuline est couplée au niveau de B₂₀ à l'ion zinc. Ce couplage intervient dans le stockage et le transport de l'hormone pancréatique.

L'ANTIGÉNICITÉ DE L'INSULINE

L'antigénicité de l'insuline fait intervenir deux types d'anticorps.

Les anticorps allergiques. L'insuline commerciale bien que purifiée contient encore des impuretés. Celles-ci sont susceptibles de provoquer des manifestations allergiques, locales et générales. Ces réactions liées à l'apparition d'anticorps de type réagine sont en fait de plus en plus rares. Quant à la protamine et aux autres véhicules retard, ils peuvent jouer un rôle d'allergène indiscutable mais modéré.

Les anticorps spécifiques. L'insuline exogène peut susciter l'apparition d'anticorps spécifiques. Il existe en effet probablement des différences structurales entre l'insuline purifiée et l'insuline endogène.

Ces anticorps sont différents

des réagines et migrent avec les γ -globulines.

Chez l'animal des diabètes aigus ont été provoqués par injection de sérum de cobaye anti-insuline à une autre espèce (mouton, lapin, chat, etc.).

Chez l'homme après une période qui peut varier de quelques jours à quelques mois apparaissent aussi des anticorps anti-insuline.

Enfin on a pu provoquer l'apparition d'anticorps par injection d'insuline homologue, ce qui suggère une origine auto-immune du diabète. Encore faut-il remarquer qu'il ne s'agissait pas d'insuline endogène extractive.

L'antigénicité de l'insuline paraît liée en particulier aux facteurs A₈, A₉ et A₁₀ et à B₃₀ pour le porc.

LA SYNTHÈSE DE L'INSULINE

LA SYNTHÈSE DE L'INSULINE a été réalisée dans plusieurs pays (États-Unis, Allemagne, Chine) depuis 1963, en partant des chaînes A et B par oxydation faible. (1)

Le rendement en est extrêmement modeste (0,2 à 1%). Pour fixer les idées, il faut environ un matériel de 200 kg d'acides aminés

pour synthétiser 1 g d'insuline (qui comporte par ailleurs 51 acides aminés). En comparaison, la fabrication industrielle d'insuline a un rendement de 100 mg d'insuline (24 unités au milligramme) pour 1 kg de pancréas (soit 3 à 4 pancréas de bœuf).

(1) Unité internationale d'insuline (1955) : 0,04082 mg de l'étalon international.

LE MÉTABOLISME DE L'INSULINE

SYNTHÈSE ET STOCKAGE DE L'INSULINE

La synthèse et le stockage de l'insuline se font essentiellement dans les cellules β des îlots de Langerhans. Mais récemment des substances à activité « insuline-like » ont été mises en évidence dans les tumeurs mésoenchymateuses extra-pancréatiques et dans le thymus (Pensky 1965). Peut-être cela explique-t-il la paradoxale persistance d'une légère activité insulinique chez le chien dépancréaté.

Au niveau de la cellule β , le matériel protéique nécessaire à la production d'insuline est synthétisé par les ribosomes, passe dans l'ergatoplasme qui l'amène à l'appareil de Golgi où il est condensé en grains de sécrétion immatures puis matures. Les grains se condensent au pôle vasculaire de la cellule avant d'être excrétés par fusion de leur membrane avec celle de la cellule. L'insuline serait d'abord synthétisée sous forme d'une proinsuline à 79 acides aminés en une chaîne qui livrerait ensuite par clivage la molécule d'insuline.

La quantité d'insuline stockée chez l'homme est évaluée à 200 u/jour et la production quotidienne à 20 à 30 u/jour.

Les facteurs favorisant l'insulino-

génèse sont multiples. Ce sont essentiellement :

- l'hyperglycémie (seul parmi les glucides, le mannose a la même propriété).
- certains acides aminés tels la leucine et l'arginine;
- des hormones duodénales : non seulement la pancréozymine et la sécrétine ont été incriminées, mais également le glucagon. Cette hormone sécrétée par les cellules A_2 des îlots de Langerhans pourrait être également élaborée par la muqueuse duodénale sous une forme très voisine l'*entéroglycagon*. Or il semble bien que le glucagon ait une action directe sur l'insulino-sécrétion et pas seulement indirecte par l'intermédiaire de l'hyperglycémie qu'il déclenche.
- les sulfamides hypoglycémiantes et d'autres agents pharmacologiques comme l'isuprel et les inhibiteurs adrénergiques α .

L'INSULINÉMIE

Les taux d'insulinémie chez l'adulte normal sont variables avec la méthode de dosage utilisée. Ils sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

MÉTHODE	RÉSULTATS
radio. immunologique	20 μ u/ml (de 10 à 30)
diaphragme de rat	50 à 100 μ u/ml
tissu adipeux du rat	250 μ u/ml

PRINCIPES DE DOSAGE DE L'INSULINE

1. MÉTHODE RADIO-IMMUNOLOGIQUE :

(Yalow et Berson — Hales). Le principe en est le suivant :

Dans un premier temps, on prépare un sérum anti-insuline par injection d'insuline de bœuf à un cobaye et une insuline de bœuf marquée à l'iode 131 (ce qui est possible en raison de la fonction tyrosine de l'insuline).

On mélange l'insuline marquée et le sérum anti-insuline.

Dans un second temps, on ajoute à ce mélange le sérum dont on veut doser le titre en insuline. L'insuline du sérum va se fixer sur l'anticorps anti-insuline dont elle déplace une partie de l'insuline 131 .

Dans un troisième temps, on précipite le complexe insuline 131 restante — sérum anti-insuline — insuline à titrer par un sérum anti- γ globuline de cobaye préparé préalablement chez le lapin, qui le sépare de l'insuline 131 restante. On dose alors la radio-activité du précipité qui est d'autant plus importante que le titre en insuline à analyser est plus faible.

2. MÉTHODE DU DIAPHRAGME DE RAT apparemment plus simple, en fait très délicate.

On fait incuber dans un milieu glucosé le sérum à doser et l'on détermine :

- soit la quantité du glucose consommé;
- soit l'augmentation du glycogène musculaire, soit encore l'incorporation du carbone 14 dans ce glycogène.

Les résultats en sont très discutables et peuvent varier du simple au double.

3. MÉTHODE DU TISSU ADIPEUX DU RAT

On incorpore *in vitro* du glucose et le sérum à analyser, dans un milieu contenant de la graisse épидидymaire de rat. On évalue la production de $C^{14}O_2$ ou les échanges gazeux globaux à l'appareil de Warburg.

L'activité insulinique est évaluée par rapport à des tables de référence où les mesures ont été établies grâce à des milieux dont le titre en insuline est connu.

Ici aussi, les marges d'erreur sont importantes. Il existe notamment un effet dit de dilution l'activité insulinique du sérum restant identique pour des dilutions allant jusqu'au $1/15^e$, la dilution paraissant ainsi « démasquer » l'activité insulinique.

Contrairement à la méthode radio-immunologique, les méthodes du diaphragme de rat et du tissu graisseux dosent une I.L.A. (insuline like activity) et non une quantité vraie d'insuline (I.R.I.).

Récemment, on a essayé de mettre au point des techniques de dosage *in vivo*, en s'adressant :

- soit à l'injection de glucose C 14 et de sérum à titrer dans le péritoine de la souris. On mesure le glycogène marqué du diaphragme.
- soit par une technique identique chez le rat en mesurant le glycogène marqué du diaphragme et du tissu épидидymaire.

FORMES CIRCULANTES DE L'INSULINE :

Les résultats variables fournis par ces différentes méthodes suggèrent l'existence d'antagonistes de l'insuline et de formes variables de l'insuline dans le sang.

Parmi les *antagonistes* de l'insuline le mieux étudié est la synalbumine de Wallace Owen. Si on ajoute de l'insuline à du plasma de jeune diabétique *in vitro*, on constate une perte d'une partie de l'activité insulinique, perte qui est liée à la synalbumine. Il s'agit d'un polypeptide de poids moléculaire 4 000 et qui serait de structure identique à la chaîne B de l'insuline (poids moléculaire 3 700), migrant avec les albumines dans le sang.

Elle est capable d'inhiber l'activité de l'insuline sur la membrane de la cellule musculaire, alors qu'elle la conserve sur le tissu adipeux. Il existe d'autres antagonistes de l'insuline : l'hormone somatotrope hypophysaire, les gluco-corticoïdes, l'adrénaline, l'hormone thyroïdienne, le glucagon.

Enfin des substances très diverses, qui ne sont pas des anticorps (facteur de Field et Stetter apparaissent dans l'acidocétose, facteurs lipoprotéiques, facteur de Berman-Westheimer, etc.) ont une action antagoniste de celle de l'insuline.

LES FORMES DE L'INSULINE DANS LE SANG

Quand on parle d'insuline dans le sang, on parle d'insuline typique et atypique, supprimable et non supprimable, libre et liée. De quoi s'agit-il?

1. Un mélange d'insuline *exogène* d'origine bovine marquée à l'iode 131 à du sérum de cobaye contenant des anticorps anti-insuline de bœuf

possède une activité insulinique nulle. Ce mélange migre avec les γ -globulines.

Si l'insuline cristallisée est mélangée avec un sérum ne contenant pas d'anticorps anti-insuline, elle migre avec les α -globulines et les albumines.

2. Le mélange sérum contenant de l'insuline *endogène* — sérum anti-insuline préparé avec de l'insuline *exogène*, forme un complexe antigène-anticorps migrant avec les γ -globulines.

Ce complexe est inactif sur la graisse et le muscle et a une activité insulinique nulle par la méthode I.R.I. (1). Il persiste cependant une I.L.A. (Insuline Like Activity) encore active sur la graisse.

On distingue donc deux types d'insuline endogène :

a) l'une analogue à l'insuline *exogène* libre (I.R.I.).

- typique : active sur muscle et graisse;

- supprimable par le sérum anti-insuline.

b) l'autre est :

- atypique : inactive sur le tissu musculaire;

- non supprimable par le sérum anti-insuline.

Cependant cette insuline atypique peut être transformée en insuline typique par précipitation par l'alcool-acide chlorhydrique.

3. Si on fait passer un sérum contenant de l'insuline endogène à travers un échangeur de cations Na^+ , une partie de l'activité insulinique correspondant à l'I.R.I., passe librement tandis que l'autre partie est absorbée, car elle est liée à une protéine basique à charge positive. Il s'agit de l'insuline liée, atypique et non supprimable (I.L.A.).

Ces notions peuvent se résumer dans le tableau ci-après :

(1) Ces notions ont été bien précisées par Aubertin (Journal de Médecine de Bordeaux, octobre 1966).

Insuline Endogène	Action sur :		Suppression par un anticorps anti-insuline exogène	Traversée de l'échangeur de cations	Migration électrophorétique
	muscle	graisse			
} IRI . . . } ILA . . .	+	+	supprimable	libre	Albumines et α globulines
	0	+			
	typique				
	atypique				

CONSÉQUENCES PRATIQUES DE CES DONNÉES DANS LE DIABÈTE :

L'insuline serait sécrétée par le pancréas sous forme d'insuline libre, dont une grande partie serait transformée ultérieurement en insuline liée au niveau du foie.

Chez le sujet normal, l'insulinémie serait à prédominance atypique. Après charge glucosée, ou après injection de tolbutamide c'est surtout l'insuline typique qui augmenterait.

Au cours du diabète, avec dénutrition, l'insulinémie est basse à jeun, et ne s'élève ni après charge glucosée ni après tolbutamide. L'effondrement de l'insulinémie porte autant sur l'insuline libre que sur l'insuline liée.

Au cours du diabète gras, on sait que l'insulinémie à jeun est élevée. Après charge glucosée et tolbutamide, on note, une élévation de l'insulinémie retardée et prolongée. Cependant cette insuline libérée en excès serait rapidement inactivée, peut-être par transformation en insuline liée expliquant ainsi la persistance de l'hyperglycémie.

Enfin pour Rasio et ses coll., seule l'I.R.I. pourrait traverser la membrane cellulaire et faire pénétrer

le glucose dans la cellule, tandis que l'I.L.A. serait une forme de réserve de l'I.R.I.

DÉGRADATION DE L'INSULINE

L'espace de diffusion est voisin des liquides extra-cellulaires. L'équilibre s'établissant rapidement entre compartiment vasculaire et extravasculaire (en 15 minutes environ). La durée de demi-vie biologique de l'insuline est d'environ 10 minutes. La dégradation est possible dans tous les tissus mais se fait préférentiellement au niveau du foie (50 % de l'insuline portale y est détruite), du rein, du pancréas et du placenta (c'est ainsi qu'on expliquerait la fréquence du diabète au cours de la grossesse).

Cette dégradation fait intervenir l'activité *insulinasique*, qui a pu être fractionnée en 3 facteurs :

- facteur thermostable non enzymatique, qui représente 25 % de l'activité insulinasique et agit en rompant les ponts disulfures.
- deux facteurs thermostables enzymatiques : une transhydrogénase-glutathion-insuline qui coupe les ponts disulfures entre les deux chaînes; une peptidase qui clive les liaisons peptidiques des deux chaînes.

LES ILOTS DE LANGERHANS

Les îlots de Langerhans sont de petites plages arrondies, réparties dans le parenchyme pancréatique, au nombre de 1 à 1 million 500 000, ce qui correspond à 1 % de la masse pancréatique. Ils sont richement irrigués et innervés.

● *Les colorations classiques (hematoxylique chronique-phloxine et fuchsine paraldehyde) permettent de reconnaître :*

- *des cellules A volumineuses à grosses granulations cytoplasmiques;*
- *des cellules β plus nombreuses (60 à 90 % des îlots), moins volumineuses et à fines granulations.*

● *Le microscope électronique montre au moins cinq types cellulaires différents (J.P. Thiery et J.P. Bader).*

CELLULES A_1 — *où l'on retrouve des grains de sécrétion :*
soit matures (masses denses de 0,2 à 0,3 μ entourées d'une fine membrane);
soit immatures (masse de même volume ayant en son sein un petit noyau).

CELLULES A_2 — *d'aspect voisin, mais dont les grains de sécrétion sont plus gros et moins denses.*

CELLULES β *présentant des granulations matures et immatures de même diamètre. Les grains murs ont un aspect particulièrement reconnaissable : vacuole clair englobant un ou plusieurs cristaux parallélépipédiques.*

CELLULES A CYTOPLASME RICHE EN MITOCHONDRIES *de signification encore inconnue.*

CELLULES NERVEUSES

● *De multiples arguments confèrent aux trois groupes cellulaires principaux A_1 , A_2 et β un rôle sécrétoire différent.*

Les cellules β élaborent l'insuline au niveau des granulations qu'elles contiennent.

Les cellules A_2 élaborent le glucagon par un travail analogue.

Il semble bien que les cellules A_1 élaborent un facteur gastrinlike ou gastro-sécrétagogue. Ce facteur est retrouvé dans le sang au cours du syndrome de Zollinger Ellison par tumeur langerhansienne à cellule A_1 .

PHYSIOPATHOLOGIE DU DIABÈTE SUCRÉ

La conception traditionnelle — selon laquelle le diabète est lié à une carence en insuline (totale ou partielle) responsable des troubles de la glyco-régulation doit être élargie : à côté du diabète insulino prive il semble bien exister des diabètes où la sécrétion d'insuline n'est pas quantitativement mais qualitativement anormale. D'autre part, de nombreux travaux ont été consacrés aux troubles du métabolisme lipidique au cours du diabète et à l'étude des acides gras libres (A.G.L.).

LES FACTEURS DE L'HOMÉOSTASIE DU GLUCOSE EXTRA-CELLULAIRE

L'homéostasie du glucose extra-cellulaire dépend de la pénétration cellulaire du glucose et du débit hépatique.

1. De multiples arguments expérimentaux prouvent qu'au cours du diabète il y a *non utilisation cellulaire du glucose* du fait de la carence en insuline.

L'insuline agit en effet en activant le passage du glucose à travers la membrane cellulaire. Mais ceci n'est vrai que pour le muscle et le tissu adipeux. Pour les autres tissus,

dont le foie, la pénétration cellulaire du glucose n'exige pas l'intervention de l'insuline.

Chez le diabétique, ce barrage au niveau de la membrane cellulaire entraîne une hyperglycémie qui favorise elle-même la pénétration cellulaire du glucose en l'absence d'insuline.

2. *Débit glucosé hépatique.*

Dans les conditions normales, le foie synthétise du glycogène ou libère du glucose selon les besoins de l'organisme.

Chez le diabétique, la glycogénolyse est augmentée entraînant une augmentation du débit hépatique du glucose et le glycogène hépatique se reconstitue par une néo-glycogénèse accrue. Il semble

que l'insuline intervienne en déprimant la glucose 6 phosphatase. Ainsi par défaut d'insuline, le foie diabétique ne pourrait diminuer le débit glucosé hépatique.

LE DÉFICIT EN INSULINE

Un déficit en insuline caractérise le diabète.

DANS LE DIABÈTE AVEC DÉNUTRITION, le moins fréquent, le déficit est quantitatif : taux d'insulinémie bas; lésions des îlots de Langerhans et des cellules β à l'examen histologique.

DANS LE DIABÈTE GRAS, le plus fréquent, le déficit est qualitatif. En effet l'insulinémie est normale ou élevée, et les lésions histologiques réduites ou nulles.

Pour expliquer l'existence du diabète malgré des taux normaux ou élevés d'insuline, de multiples explications ont été proposées. Nous ne les citerons que brièvement car pour beaucoup, elles ont été évoquées dans le chapitre précédent.

● sécrétion d'une insuline à activité biologique réduite (Young) par

anomalie congénitale, susceptible d'entraîner la formation d'anti-corps.

● trouble de l'insulino-sécrétion par altération de la membrane des cellules β qui serait imperméable à la sortie de l'insuline. Dans cette hypothèse, les sulfamides hypoglycémisants agiraient en augmentant la perméabilité de la membrane.

● présence d'un antagoniste de l'insuline tel la Synalbumine de Wallance-Owen, qui rappelons-le, possède un effet compétitif vis-à-vis de l'insuline au niveau du tissu musculaire mais non au niveau du tissu adipeux. L'insuline conserverait ainsi son action lipogénique favorisant l'obésité.

● liaisons insuliniques, entraînant son inactivation par couplage à une globuline.

CYCLE GLUCOSE ACIDES GRAS

Randle a montré l'existence d'un cycle glucose-acides gras échappant à toute régulation hormonale.

L'hypoglycémie entraîne une libération des A.G.L. (acides gras libres) à partir du tissu adipeux

qui inhibent l'utilisation du glucose par le muscle, d'où hyperglycémie.

L'hyperglycémie provoque des effets inverses.

La libération des A.G.L. augmente la production de corps cétoniques au niveau du foie et diminue la

MÉTABOLISME DES LIPIDES

1. La ration quotidienne de lipides est de 100 à 120 g ingérés essentiellement sous forme de triglycérides (3 molécules d'acides gras estérifiés par le glycérol) plus accessoirement des phospholipides.

2. Transport des lipides dans le sang.

Après absorption, les lipides se retrouvent dans le sang sous forme :

- acides gras estérifiés (95 %) A.G.E. (β lipoprotéines légères et lourdes, β lipoprotéines).
- acides gras libres (5 %) A.G.L., en fait liés aux albumines.

Leur taux est de 0,3 à 0,6 meq/l.

Leur durée de demi-vie de 2 à 3 minutes.

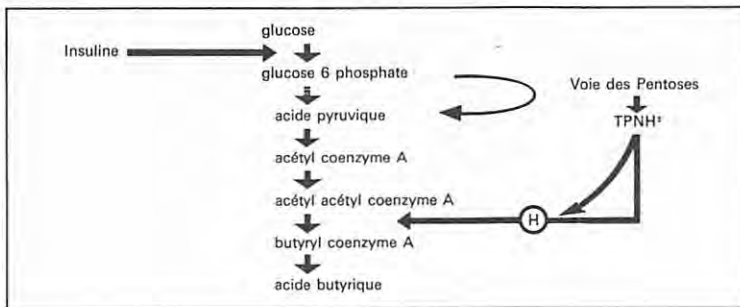
Les A.G.L. constituent une forme de transport lipidique particulièrement importante et possèdent un potentiel énergétique élevé.

3. Contrairement à ce que l'on pensait autrefois, le tissu adipeux n'est pas un tissu inactif de réserves ou de dépôt. Il est le siège d'un métabolisme intense.

● C'est à son niveau que se produit la synthèse lipidique à partir de l'acétyl coenzyme A et du triphosphopyridine réduit (TPNH) fourni par la voie des pentoses (liposynthèse).

● Au niveau du tissu adipeux, les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéine-lipase. Les acides gras sont estérifiés ou oxydés au cours du jeûne (lipolyse).

La fourniture de lipides dans le torrent circulatoire à partir du tissu adipeux, se fait sous forme d'A.G.L. utilisés par le foie et le muscle dont ils sont une source principale d'énergie au cours du jeûne.



4. Facteurs hormonaux de la liporégulation.

La lipogénèse est favorisée par l'insuline, déprimée par les corticoïdes.

La lipolyse est favorisée par la somathormone, plus accessoirement par l'ACTH la thyroestimuline et le glucagon.

L'adrénaline et la noradrénaline sont en fait les hormones lipolytiques les plus importantes et paraissent agir en activant la lipoprotéine lipase.

« L'homéostasie lipidique » serait réglée par le jeu insuline-somathormone.

consommation périphérique de glucose.

Les corps cétoniques stimulent la production d'Insuline laquelle diminue la production d'A.G.L. par le tissu adipeux.

Au total, une libération exces-

sive d'A.G.L. et par conséquent de corps cétoniques conduirait à l'hyperglycémie puis à l'épuisement pancréatique par contre-régulation. Dans cette hypothèse, un trouble primitif des acides gras pourrait être un élément important dans la pathogénie de certains diabètes.

PERTURBATION DU MÉTABOLISME LIPIDIQUE AU COURS DU DIABÈTE

Les anomalies du métabolisme lipidique, au cours du diabète, ont fait l'objet de nombreuses études.

On note une augmentation des β -lipoprotéines légères qui ne sont pas qualitativement semblables aux lipides similaires des sujets non diabétiques. Ce sont ces β -lipoprotéines qui pourraient filtrer à travers l'intima vasculaire, et en se combinant avec les glycoprotéines de la paroi donner la plaque d'athérome.

Chez le sujet non diabétique, glucose et insuline activent la lipogénèse, inhibent la lipolyse et en-

traînent une chute des A.G.L.

Chez l'obèse on note une hyperlipacidémie qui baisse après administration de glucose comme chez le sujet normal.

Au cours du diabète gras, on note une hyperlipacidémie qui ne baisse que faiblement après glucose sauf si l'on administre en même temps de l'insuline ou du tolbutamide.

Enfin, dans le diabète après dénutrition, l'hyperlipacidémie n'est influencée ni par le glucose, ni par le tolbutamide, mais seulement par l'insuline.

L'ANGIOPATHIE DIABÉTIQUE

C'est l'un des principaux problèmes de la maladie diabétique. La diffusion des lésions vasculaires, leur caractère souvent spécifique, les problèmes théoriques et pratiques qu'elles posent en font tout l'intérêt. Il est habituel de distinguer la macro et la micro angiopathie.

LA MACRO-ANGIOPATHIE

Histologiquement les lésions prédominent sur l'*intima*.

La plaque d'athérome est souvent très riche en muco-polysaccharides comportant en lumière polarisée des aspects identiques à ceux des dépôts glomérulaires. On peut également voir des lésions de calcifica-

tion de la média (médiacalcosé) sans rapport avec l'athérome.

La macro-angiopathie est particulièrement fréquente (artérites, coronarites).

Les artériographies ont montré que la localisation élective était le tiers supérieur de jambe.

LA MICRO-ANGIOPATHIE

La micro-angiopathie est caractéristique du diabète. Elle explique la plupart des lésions nerveuses, rénales, rétiniennes, placentaires ou cutanées.

HISTOLOGIQUEMENT, on distingue :

- une micro-angiopathie artéri-

laire caractérisée par des lésions de prolifération importante de l'endothélium, des dépôts de substances glyco-protéiques dans la média et l'intégrité de la limitante élastique interne. Ces lésions intéressent la quasi totalité des organes sauf la rétine.

● la micro-angiopathie veineuse est à l'opposé à tropisme conjonctival et rétinien. La biomicroscopie des vaisseaux de la conjonctive bulbaire montre des veinules dilatées et tortueuses exposant à la stase et expliquant la survenue de thromboses et d'hémorragies.

● La micro-angiopathie capillaire se résume en l'épaississement très caractéristique de la membrane basale de tous les capillaires.

L'estimation peut en être délicate, car l'épaississement de la membrane basale peut être minime. Mais il existe alors une infiltration péri-capillaire de mastocytes.

CLINIQUEMENT, les conséquences de la micro-angiopathie varient avec l'organe touché.

1. Au niveau du nerf, deux mécanismes sont invoqués pour expliquer la neuropathie.

● un trouble métabolique pour les atteintes diffuses et symétriques à débit progressif et évolution lente.

● une atteinte vasculaire par lésion vasa-nervorum, pour les atteintes dissociées, à début souvent brusque.

2. Au niveau des artères des membres inférieurs.

Ce sont peut être les lésions des vasa vasorum qui expliqueraient la précocité des lésions athéromateuses.

3. La lésion nodulaire intercapillaire de Kimmelstiel-Wilson est typique du diabète. Les cellules mésangiales intercapillaires seraient responsables du dépôt intercapillaire de substances riches en glycoprotéines. Secondairement, ces dépôts fusionnent avec la membrane basale. Au point de vue clinique, il n'y a aucune corrélation significative entre l'importance des signes cliniques et les anomalies glomérulaires.

4. Au niveau de la rétine, les lésions veineuses sont essentielles et les microanévrismes spécifiques du diabète paraissent être le premier stade de l'altération du capillaire veineux.

5. Lazarus et Volk ont soutenu que les modifications de la membrane basale des capillaires de la cellule β n'étaient que l'expression de la micro-angiopathie diabétique. Ces lésions seraient responsables des anomalies de sécrétion de l'insuline.

PATHOGÉNIE

LE CONTROLE HUMORAL

Le contrôle humoral du diabète joue certainement un rôle important dans la pathogénie de l'angiopathie. L'hyperglycémie, le traitement insulinaire ne paraissent pas intervenir.

Par contre la cétose détermine des perturbations vasomotrices (bien mises en évidence par la biomicro-

scopie conjonctivale) susceptibles de laisser des altérations définitives si la cétose persiste. L'hypoglycémie peut agir par l'intermédiaire des réactions adrénaliniques et thrombogènes qu'elle entraîne.

Les troubles du métabolisme lipidique doivent également être retenus. Ils coexistent souvent avec

l'angiopathie même en dehors du diabète.

L'ancienneté du diabète et la qualité de son contrôle sont en définitive des éléments importants : la fréquence de la rétinite croît avec l'ancienneté du diabète pour atteindre 75 % pour des diabètes anciens de quinze ans ou plus. D'autre part, les observations rapportées par R. Deuil de diabètes traités pendant plus de vingt ans par trois injections d'insuline ordinaire quotidienne, sans complications vasculaires, montrent tout l'intérêt d'un contrôle aussi précis que possible.

FACTEURS HORMONAUX

On a incriminé l'hypercortisone dans le déterminisme de l'angiopathie diabétique. En fait cette hypothèse ne repose pas sur des bases suffisamment solides. Une hypersecretion de S.T.H. a été également accusée. L'amélioration très nette de rétinopathies après hypophysio-lyse semble en faveur de cette hypothèse pathogénique.

FACTEURS MÉTABOLIQUES

Des glycoprotéines ont été, nous l'avons vu, mises en évi-

dence dans les parois vasculaires. Leur rôle est possible, mais le mécanisme d'installation de la lésion vasculaire reste à préciser.

FACTEURS GÉNÉTIQUES

L'existence d'anomalies dans les capillaires conjonctivaux chez des sujets non-diabétiques, nés de mère diabétique, suggère l'importance d'un facteur génétique encore mal connu.

*
**

Au point de vue pratique, il faut souligner un certain nombre de notions :

- certaines des lésions anatomiques décrites (lésions oculaires, épaissement de la membrane basale du capillaire glomérulaire) sont réversibles sous l'effet d'un bon équilibre du diabète ou de l'hypophysectomie.
- il n'y a pas de corrélation entre lésion vasculaire et type du diabète.
- au point de vue thérapeutique, l'hypophysio-lyse même partielle, à l'or ou à l'yttrium radio-actif paraît influencer favorablement les lésions hémorragiques et micro-anévrysmales.

LES MÉDICATIONS ORALES DANS LE DIABÈTE

25 % seulement des diabétiques ont besoin d'insuline. Environ 20 % sont justiciables du régime seul. Le reste, c'est-à-dire 50 à 55 % des diabétiques doit être traité par la médication orale.

Pour ce, nous disposons de deux types de médicaments :

- les sulfamides hypoglycémiantes;
- les biguanides dérivés de la synthalone.

Ces différents médicaments sont représentés dans le tableau page 23.

Les sulfamides hypoglycémiantes stimulent la sécrétion d'insuline endogène par action directe sur la cellule β , ou en « rectifiant » une insuline anormale. Ils agissent par l'intermédiaire de l'insuline ainsi libérée sur la synthèse des acides gras qu'ils favorisent. Ils auraient également une action β cytotrophique. Enfin, ils ralentissent la glycogénolyse hépatique.

L'action antidiabétique des biguanides est moins bien connue. Elle s'exerce en dehors du pancréas puisqu'elle persiste chez l'animal pancréa-tectomisé. Aux doses thérapeutiques, la présence d'insuline endogène ou exogène est nécessaire. Les biguanides agiraient en stimulant la glycolyse intracellulaire et s'opposent peut être aux complexes globuliniques qui inactivent l'insuline chez certains diabétiques. Ils ont d'autre part deux propriétés intéressantes : antilipidogénique et anorexiant dont il est utile de tirer partie.

INDICATIONS

- L'indication type est le diabète de l'âge mûr sans dénutrition et sans cétose, c'est-à-dire le diabète du sujet de plus de 40 ans, de poids normal ou supérieur à la normale, sans cétose;

Nom de Spécialité	Dénomination Commune	Laboratoire	Hémikrise (heures)	Dosage du comprimé	Posologie quotidienne moyenne
SULFAMIDES HYPOGLYCÉMIANTS					
Dolipol D 860	<i>Tolbutamide</i>	SOMÉDIA	5 à 7	0,500 g	1 à 3 c.
Tolglybutamide	<i>Tolbutamide</i>	ENDOPANCRINE	5 à 7	0,500 g	1 à 3 c.
Diaboral	<i>Métabutamide</i>	ERBADELAMARE	12	0,500 g	1 à 2 c.
Gludiase	<i>Desaglybuzole</i>	R. BELLON	24	0,250 g	1 à 3 c.
Diaperos	<i>Phenbutamide</i>	MÉRIEUX	24	0,500 g	2 à 4 c.
Gondafon	<i>Glycodiazine</i>	S.E.P.P.S.	24	0,500 g	1 à 3 c.
Glyconormal	<i>Glycodiazine</i>	BAYER	24	0,500 g	1 à 3 c.
Glipasol	<i>Glybutiazol</i>	SPECIA	24	0,500 g	1 à 2 c.
Isodiane	<i>Glyhexylamide</i>	SERVIER	24 à 26	0,050 g	2 à 4 c.
Diabinèse	<i>Chlorpropamide</i>	PFIZER-CLIN	36	0,250 g	1/2 à 2 c.
Glucidoral	<i>Glybutamide</i>	SERVIER	45	0,500 g	1/2 à 2 c.
BIGUANIDES					
Glucophage	<i>Diméthyl-biguanide</i>	ARON	6 à 8	0,500 g	3 à 6 c.
Insoral	<i>Phényl-éthyl-biguanide (Phenformine)</i>	ROGER BELLON	12 à 14	0,050 g dont 0,04 g en noyau retard, 0,01 g à délitement instantané	1 à 3 c.
ASSOCIATION SULFAMIDE + BIGUANIDE					
Glucosulfa	<i>Tolbutamide</i> + <i>Diméthyl-biguanide</i>	ARON	8	0,125 g + 0,400 g	4 à 6 c.

● une indication limite est celle de certains diabètes juvéniles sans dénutrition, ni cétose, qui peuvent être équilibrés pendant un temps

variable par le traitement oral, mais dont l'action s'épuise plus ou moins rapidement, nécessitant le passage à l'insuline.

CONTRE-INDICATIONS

● Le diabète avec dénutrition et cétose, où le déficit en insuline est total. Ce type de diabète nécessite une ration alimentaire large, et l'insuline est la seule méthode permettant une reprise de poids et un équilibre satisfaisant.

● La grossesse, en raison du risque tératogène, bien que celui-ci n'ait été noté qu'expérimentalement et avec de fortes doses. D'autre part, l'insuline s'avère dans la plupart des cas nécessaire pour contrôler correctement le diabète.

● Le diabète de l'hémochromatose ou des pancréopathies généralement insulino dépendant.

● Les infections graves, les interventions chirurgicales où il faut transitoirement recourir à l'insuline.

● Enfin, il est plus prudent de renoncer au traitement oral en cas d'insuffisance rénale grave lorsqu'il existe un danger d'accumulation et d'hypoglycémie, et aux sulfamides en cas d'altération de la formule sanguine à cause de leur toxicité hématologique.

CONDUITE DU TRAITEMENT

Habituellement, la première mesure est évidemment la prescription d'un régime restrictif globalement et en hydrates de carbones (120 g environ). En réduisant l'excès pondéral, le régime suffit souvent à normaliser la glycémie. En cas d'échec, il faut recourir au traitement oral, mais celui-ci ne doit pas constituer une solution de facilité en dispensant du régime.

On commence indifféremment par un sulfamide ou un biguanide. Néanmoins chez certains obèses à insulïnémie élevée accusant des fringales, certains préfèrent profiter de l'action anorexigène des biguanides, d'autant que l'activité insulino-stimulante des sulfamides paraît illogique.

Pour obtenir un effet rapide, on utilise généralement la méthode dégressive en donnant pendant

quelques jours une dose d'attaque. Trois éventualités sont alors possibles :

● ou bien l'équilibre étant obtenu, on peut réduire le traitement à une dose d'entretien plus modérée.

● ou bien les résultats paraissent insuffisants.

Deux solutions sont alors possibles :

a) substitution par un médicament de l'autre famille chimique, c'est-à-dire d'un sulfamide par un biguanide ou vice-versa;

b) utiliser un sulfamide d'activité plus puissante. Par ordre d'activité croissante les sulfamides peuvent être ainsi classés :

- Glycodiazine (1);
- Tolbutamide (2);
- Desaglybuzole (3);
- Chlorpropamide (4).

- (1) Glyconormal.
- (2) Dolipol.
- (3) Cludiase.
- (4) Diabinèse.

c) en cas d'échec des sulfamides ou des biguanides utilisés isolément il est intéressant d'associer les deux types de médicament. Cette association est présentée toute faite (1), mais peut être réalisée par l'addition d'un sulfamide quelconque à l'un des deux biguanides. Enfin si la dose de sulfamide pres-

crite s'avérait insuffisante, il serait tout à fait illusoire de l'augmenter au-delà d'un certain seuil qui est pour :

le Tolbutamide et la Glycodiazine de 3 comprimés par jour;

le Glybutamide de 3 comprimés;

le Chlorpropamide de 2 à 3 comprimés.

CAS PARTICULIERS

DIABÈTES INSULINO-DÉPENDANTS TARDIFS

Certains diabétiques d'âge mûr soumis au traitement oral sont insuffisamment équilibrés. Ils sont fatigués et maigrissent. Après un essai de l'association orale la plus active (2 comprimés de Chlorpropamide et 3 comprimés de biguanides), la seule ressource est l'insuline.

INSULINOTHÉRAPIE DITE « ABUSIVE »

Il s'agit de diabètes pléthoriques équilibrés avec une dose plus ou moins importante d'insuline, chez qui il est logique de tenter le trai-

tement oral. La substitution doit bien entendu se faire en milieu hospitalier par réduction progressive de l'insuline.

L'ASSOCIATION DE BIGUANIDES A L'INSULINE enfin, est indiquée soit dans le but de réduire des doses importantes d'insuline (supérieure à 60 unités), évitant ainsi le passage à 2 ou 3 injections quotidiennes, soit dans les diabètes instables, où elle permet parfois de supprimer les brusques variations glycémiques, mais cette association est difficile à mettre en application en dehors du milieu hospitalier.

SURVEILLANCE DU TRAITEMENT

Un tel traitement doit pour être efficace, être régulièrement pris par le malade, sans omission, et faire l'objet de la part du médecin d'une bonne surveillance. L'équilibre du diabète doit être contrôlé : poids se maintenant au voisinage de la normale; glycémie à jeun et glycosurie des 24 heures vérifiées tous les mois.

LES INCIDENTS liés à l'utilisation des sulfamides hypoglycémians sont heureusement rares, mais le risque doit en être connu. Il peut s'agir d'incidents minimes tel l'effet antabus, à l'occasion d'ingestion de boissons alcoolisées avec bouffées vasomotrices ou même lipothymies. Malgré la suppression de l'alcool, ces malaises peuvent persister après

(1) Glucosulfa.

ingestion de condiments contenant des traces d'alcool (vinaigre, cornichons, moutarde, etc.).

L'hypoglycémie favorisée par l'accumulation liée à l'atteinte rénale, parfois par l'adjonction de médicaments tels que l'aspirine ou la Phénylbutazone, se voit plutôt avec les sulfamides à hémikrèse longue.

- les manifestations cutanées (urticaire, eczéma, érythrodermie), s'observent avec les sulfamides à hémikrèse longue;

- Les accidents sanguins (leucopénie, thrombopénie) sont rares, sinon exceptionnels aux doses actuellement utilisées. Il est néanmoins indispensable de contrôler surtout dans les trois premiers mois la numération globulaire.

LES INCONVÉNIENTS des biguanides sont surtout d'ordre digestif. Dans un pourcentage non négligeable de cas, le malade se plaint de douleurs abdominales, de diarrhée ou constipation, de nausées, d'un goût métallique dans la bouche. Ces troubles se voient surtout pour les fortes doses.

Mais à l'inverse des sulfamides, les biguanides n'exposent pas à l'hypoglycémie (ils sont plus normoglycémiant qu'hypoglycémiant).

Ces incidents seront en grande partie limités par quelques règles de prescription et de surveillance simple.

Pour les sulfamides : surveiller la numération globulaire, se méfier des risques d'accumulation, surtout en début de traitement, prescrire une seule prise quotidienne pour les médicaments à hémikrèse longue, fractionner les doses pour ceux à hémikrèse courte, conseiller la prise des comprimés au début du ou des repas.

Pour certains auteurs, une seule prise est utile dans la journée, la période réfractaire des cellules β les rendant incapables de réagir à une seconde excitation.

Pour les biguanides : réduire les doses à 3 comprimés quotidiens ou moins, fractionner et répartir ces doses de préférence à la fin des repas. Ces simples conseils permettront de réduire au minimum l'incidence des troubles digestifs.

DÉPISTAGE ET TRAITEMENT DES ACCIDENTS DE LA GROSSESSE CHEZ LA FEMME DIABÉTIQUE

PERSPECTIVES ACTUELLES

La fréquence et la gravité des accidents de la grossesse diabétique sont maintenant bien connues. Mais, malgré tous les travaux qui leur ont été consacrés, beaucoup d'incertitudes persistent quant à leur mécanisme. Des progrès non négligeables ont cependant été obtenus ces dernières années : avant l'utilisation de l'insuline, la fertilité des femmes diabétiques était voisine de 5 %, la mortalité maternelle de 25 à 30 % et la mortalité fœtale d'environ 60 %. A l'heure actuelle, fertilité et mortalité maternelles sont à très peu de choses près, celles des non diabétiques, mais le pronostic fœtal reste grave puisque les meilleures séries font état de 10 à 30 % de mortalité.

Or, depuis la découverte de l'insuline, aucune acquisition vraiment fondamentale n'a été faite dans la connaissance ou le traitement de la grossesse diabétique. Les progrès doivent être mis à l'actif d'une meilleure surveillance et d'une meilleure codification des indications thérapeutiques.

Comme nous le verrons, le pronostic de la grossesse diabétique reste lourdement grevé par le risque de mort in utero qui représente à peu près la moitié de la mortalité fœtale globale. Tant que le mécanisme ou les causes de cet accident n'auront pas été mieux définis, il sera difficile d'améliorer ce pronostic.

PROPHYLAXIE

L'ancienneté et la gravité du diabète, la qualité de sa correction sont des éléments sur lesquels on ne saurait trop insister.

L'ancienneté et la gravité du diabète se ramènent à l'existence d'une atteinte dégénérative. Les calcifications des membres inférieurs

et des artères pelviennes et surtout la néphropathie ont un rôle indiscutable. De plus, l'atteinte rénale ou rétinienne peut s'aggraver en cours de grossesse au point de faire discuter une interruption de grossesse, ou une ligature ultérieure des trompes.

Il est donc indispensable de faire un bilan vasculaire soigneux au début et en cours de grossesse

(calcifications artérielles, F.O., E.C.G. bilan fonctionnel rénal).

Le bon équilibre du diabète est actuellement encore la meilleure prophylaxie des accidents obstétricaux. A titre d'exemple, certains auteurs (1) ont trouvé, sur un total de 48 grossesses, un pourcentage de mortalité fœtale de 10,7 % et 20,8 % selon que la grossesse avait pu ou non être efficacement surveillée.

LES RISQUES DANS L'ÉQUILIBRATION DU DIABÈTE

Les risques dans l'équilibration du diabète sont au nombre de deux.

L'HYPOLYCYÉMIE qu'il faut craindre pendant toute la durée de la grossesse à l'occasion d'une erreur de surveillance ou de régime, s'explique par l'abaissement du seuil rénal du glucose et par l'insulino-instabilité de la femme enceinte. Mais elle est plus fréquente en début de grossesse, car le régime est mieux suivi par des malades averties du risque couru et que d'autre part, des nausées ou des vomissements peuvent gêner l'absorption d'une ration glucidique suffisante.

L'hypoglycémie est également à craindre dans les jours qui suivent

l'accouchement, à cause de la chute des besoins en insuline.

L'hypoglycémie joue peut-être un rôle important dans le déterminisme des malformations congénitales. Les embryopathies de la grossesse diabétique datent de la cinquième à la neuvième semaine et il est frappant de noter que les hypoglycémies sont également plus fréquentes en début de grossesse.

LA CÉTOSE se voit dans le dernier trimestre de la grossesse, malgré une surveillance très attentive, une adaptation correcte des doses d'insuline et un régime suffisant. Elle coïncide parfois avec la mort fœtale in utero.

LA SURVEILLANCE DE LA FEMME DIABÉTIQUE ENCEINTE

Pour être efficace, une telle surveillance suppose : un diagnostic aussi précoce que possible de la grossesse (il faut donc demander

aux jeunes femmes diabétiques de consulter dès les premiers jours de leur retard de règles) et une collaboration totale de la part de la

(1) R. Deuil et A. Tugaye.

malade. On conçoit les difficultés suscitées tantôt par la négligence, tantôt par l'éloignement du centre hospitalier. Il est bien évident que dans ces cas, l'hospitalisation pendant la plus grande partie de la grossesse serait un idéal malheureusement difficile à réaliser.

En pratique, chaque fois que l'équilibre s'avère délicat (diabète insulino-instable, difficultés de sur-

veillance), il est indispensable d'hospitaliser au minimum en début de grossesse pour éviter les hypoglycémies et en fin de grossesse (32^e semaine) pour adapter les doses d'insuline et corriger la cétose. Nous reviendrons plus loin sur ce point.

Les autres cas sont justiciables d'une surveillance bi-mensuelle en consultation. La surveillance de la grossesse est tout aussi importante.

ACCIDENTS ÉVOLUTIFS

L'avortement spontané n'est pas beaucoup plus fréquent que chez la femme non diabétique.

La toxémie gravidique mettant en jeu la vie de la mère et de l'enfant, paraît plus fréquente dans les statistiques anglo-saxonnes (15 à 20 %) que françaises.

Deux accidents difficilement prévisibles font en fait toute la gravité de la grossesse diabétique. Ce sont : l'hydramnios et la mort du fœtus in utero. Ils ont en commun leur fréquence et la date de leur survenue. Tous deux surviennent en fin de grossesse : l'hydramnios à partir de la 28^e ou 32^e semaine, parfois plus tardivement que la 40^e semaine; la mort fœtale générale-

ment à partir de la 36^e ou 37^e semaine, mais parfois plus tôt, dès la 32^e semaine.

L'hydramnios peut être aigu, d'où la nécessité des mensurations bi-quotidiennes en fin de grossesse; la mort fœtale peut survenir inopinément, parfois précédée par une diminution des mouvements actifs du fœtus. A vrai dire, il s'agit là d'un signe bien fragile.

Tous les deux sont graves : l'hydramnios entraîne la mort du fœtus dans un cas sur deux et il est parfois le témoin d'une malformation congénitale. La mort fœtale représente la moitié de la mortalité fœtale globale.

Le mécanisme de ces deux accidents est inconnu (1).

MESURES A PRENDRE

Deux mesures permettent cependant de limiter les risques des dernières semaines : l'hospitalisa-

tion et l'interruption de grossesse.

L'hospitalisation à partir de la 32^e semaine permet, seule, un équi-

(1) P. White incrimine la dégénérescence placentaire par atteinte vasculaire. Pour les Smith, il en résulterait un déséquilibre hormonal, mais cette notion n'est plus guère admise.

libre du diabète aussi précis que possible et la surveillance biquotidienne des mensurations, des bruits du cœur et des mouvements actifs. On est ainsi dans les conditions optima pour discuter de l'interruption de la grossesse. Celle-ci vise à supprimer le risque d'hydramnios et de mort fœtale dans les dernières semaines. Certes, ce risque est alors remplacé par celui de la prématurité. On peut raisonnablement courir ce risque car la grossesse est interrompue soit systématiquement à la 38^e semaine (les risques de prématurité avec une bonne réanimation apparaissent alors inférieurs aux risques fœtaux), soit plus précocement pour éviter une mort fœtale ou un hydramnios précoce. Mais la prudence commande de ne pas interrompre la grossesse avant la 34^e semaine car les risques de prématurité deviendraient alors trop importants.

Dans le choix de la date, les

éléments de discussion sont : le caractère du diabète (gravité, équilibre, manifestations dégénératives); les antécédents obstétricaux (notion de mort fœtale en particulier); l'évolution de la grossesse en attachant de la valeur : à une diminution des mouvements spontanés du fœtus, à la constatation d'un hydramnios aigu, ou même d'un simple excès de liquide. Chartier interrompt la grossesse lorsque la hauteur utérine dépasse de 5 cm ou plus la moyenne normale admise.

Le choix de la méthode (césarienne ou accouchement par les voies naturelles) dépend des antécédents obstétricaux et des conditions obstétricales (antécédents de césarienne, primi ou multiparité).

En pratique, une nette préférence se dégage en faveur de la césarienne qui est systématique chez la primipare et en cas de césarienne antérieure.

PROBLÈMES HORMONAUX DE LA GROSSESSE DIABÉTIQUE

Si le traitement hormonal tel qu'il était préconisé par P. White (œstrogènes et progestéone à fortes doses), a suscité beaucoup d'espoirs, il est totalement abandonné depuis l'enquête du B.M.C.(1).

La plupart des auteurs se bornent au traitement hormonal substitutif des déficits hormonaux reconnus. Les dosages hormonaux sont

demandés régulièrement aux 16, 22, 28 et 34^e semaines. L'élimination des stéroïdes urinaires est encore mal connue dans les heures précédant la mort fœtale (chute des œstrogènes ou chute du prégnandiol). Peut-être de nouvelles méthodes de dosage rapide permettront-elles de vérifier ces résultats et de voir s'il n'y a pas là un moyen de déceler à temps la souffrance fœtale.

(1) British Medical Council.

TRAITEMENTS DES ACCIDENTS NÉO-NATAUX

La présence effective du pédiatre est nécessaire au moment de l'accouchement. Bien qu'il s'agisse d'un prématuré de 32 à 38 semaines, le nouveau-né diabétique est un gros enfant de plus de 2 kg 500. Ce poids est lié plus à une surcharge graisseuse qu'à une véritable infiltration œdémateuse (il existe bien au contraire, comme nous le verrons, une déshydratation extra-cellulaire). L'hyperglycémie maternelle entraîne un hyperinsulinisme fœtal responsable de la mise en réserve de graisse, aux dépens des sucres.

Ce gros enfant est fragile. La réanimation doit donc être entreprise dès la naissance : une désobstruction pharyngée avec oxygénation au masque est généralement suffisante. Il est plus rare qu'il faille recourir à une intubation trachéale avec ventilation assistée. Elle sera complétée par une aspiration gastrique. La mise en couveuse sous atmosphère humide et oxygène sera décidée en fonction de la prématurité.

Pendant les premiers jours de sa vie, le nouveau-né de mère diabétique court plusieurs risques.

● Troubles métaboliques d'abord : l'hypoglycémie est fréquente et parfois sévère avec un taux de glucose inférieur à 0,20 g/l. Elle expose alors aux dégâts cérébraux. L'hypocalcémie est habituelle. Elle est associée ou non à un syndrome d'hyper-

excitabilité neuro-musculaire. Enfin la déshydratation extra-cellulaire avec hydratation cellulaire peut être responsable de souffrance cellulaire et encéphalique (Rossier).

● Installation rapide d'un syndrome de détresse respiratoire traduisant soit l'inondation amniotique avec encombrement respiratoire et rejet de mucosités, soit le syndrome de la membrane hyaline (1).

● Plusieurs signes (râles fins aux deux bases, éclat de B2) suggèrent une surcharge de la petite circulation dont témoigne encore l'élévation de pression dans la veine ombilicale (10 à 20 cm contre 6 à 5 normalement).

Certaines mesures sont donc indispensables :

a. Mise en perfusion pour lutter contre l'hypoglycémie, l'hypocalcémie et la déshydratation extra-cellulaire sous forme de sérum glucosé de 5 ou 10 % (60 à 80 ml/kg), apportant du gluconate de calcium, du NaCl, du sérum bicarbonaté et du potassium en fonction des besoins, auxquels on associe des antibiotiques, de la vitamine K1 (5 mg) et de la digitaline (1 à 2 gouttes par jour).

b. Saignée d'un volume de 8 à 10 ml/kg soit un total de 20 à 30 ml est pratiquée soit en déclampant le cordon, soit de préférence par ponction de la veine fémorale.

(1) Nous ne pouvons détailler l'important et complexe problème de la Membrane Hyaline. Nos lecteurs pourront se rapporter aux diverses communications des Journées Françaises de Pédiatrie 1968.

LES MALFORMATIONS CONGÉNITALES

Les malformations congénitales peuvent atteindre tous les organes (cœur, système nerveux central, appareil génito-urinaire, viscères), mais les grandes malformations des membres seraient particulières aux enfants de diabétiques.

Il est difficile de se faire une idée précise sur leur fréquence, car les statistiques françaises donnent des chiffres inférieurs aux statistiques étrangères; il est certain toutefois, qu'elles sont plus fréquentes chez l'enfant de mère diabétique (Pédersen considère qu'elles sont trois fois plus fréquentes que chez le nouveau-né de mère non diabétique). On en est réduit aux hypothèses quant à leur mécanisme : nous avons vu le rôle possible de l'hypoglycémie. Beaucoup insistent sur la gravité du diabète maternel et l'existence de manifestations vasculaires qui augmenteraient beaucoup la fréquence des malformations. Le rôle de l'insuline qui ne traverse pas la barrière placentaire est très hypothétique. Quant aux sulfamides hypoglycémisants il est vrai qu'expérimentalement ils ont un rôle tératogène, mais à des doses très supérieures à celles utilisées en clinique.

Dans le doute, il vaut mieux les éviter d'autant qu'ils ne permettent pas le plus souvent un équilibre suffisant en cours de grossesse.

* * *

En conclusion l'hydramnios et la mort du fœtus in utero sont les deux accidents majeurs dans l'évolution des grossesses diabétiques. Seule une parfaite équilibration du diabète évitant l'hypoglycémie et l'acidose, l'hospitalisation à la 32^e semaine et l'interruption prématurée de la grossesse à la 38^e semaine ou avant en cas de nécessité peuvent en limiter les conséquences.

La présence d'un pédiatre averti, la réanimation et la correction des troubles hydro-électrolytiques, la saignée, sont les meilleurs moyens de prévenir les accidents néo-nataux et en particulier l'installation d'une détresse respiratoire. Ces mesures ont permis de ramener le taux de mortalité fœtale entre 10 et 20 %. Il est possible qu'une meilleure connaissance du mécanisme et du dépistage des morts fœtales permette de descendre au-dessous de ces chiffres.

N.B. Nos lecteurs intéressés par les problèmes de la grossesse chez la femme diabétique pourront se reporter aux articles suivants :

Deuil et Chartier. La grossesse chez la diabétique. *Annales de l'Anesthésiologie française*, 1964.

Deuil et Duranteau. Le praticien devant la diabétique enceinte. *Revue du Praticien*, 1966.

Deuil et Durand. Le traitement de la femme enceinte diabétique en fonction de ses conséquences pour l'enfant. *Thérapie*, 1961 - 16 554-560.

FORMES PARTICULIÈRES DE COMAS DIABÉTIQUES

A côté des comas par acidocétose, certaines formes de comas diabétiques de connaissance plus récente méritent d'être individualisés car leur tableau clinique et biologique, leur traitement et leur physiopathologie sont très particuliers. Ce sont :

- les comas hyperosmolaires;
- les comas par acidose lactique.

LES COMAS HYPEROSMOLAIRES

Les comas hyperosmolaires sont connus depuis quelques années seulement. Les premières observations sont celles de Sament et Schwartz (1957) de Stotter au Congrès de Diabétologie de Genève en 1961 et d'Azerad et Lubetzki en France (1963).

Il s'agit d'une forme spéciale de coma diabétique remarquable par une hyperglycémie très importante, sans acido-cétose, mais accompagnée d'une hypertonie extra-cellulaire.

Les circonstances d'apparition sont assez particulières : Il s'agit généralement de sujets âgés (60 à

70 ans) plus souvent des femmes que des hommes. Le diabète est soit méconnu et le coma est alors révélateur, soit connu, et il s'agit alors d'un diabète peu important, équilibré soit par le traitement oral, soit par des doses modérées d'insuline.

Nous reviendrons plus loin sur les circonstances déclenchantes.

TABLEAU CLINIQUE

Le tableau clinique associe :

● des troubles de la conscience, de degré variable allant d'une simple torpeur ou d'une confusion au coma. L'examen neurologique montre par-

fois une hyperesthésie cutanée. Les réflexes ostéotendineux sont vifs et symétriques et il n'y a pas de signe de Babinski. Des crises convulsives, une hypertonie musculaire de type extra-pyramidal peuvent survenir.

Les points particuliers sont :

- l'absence de dyspnée de Kussmaul;
- et l'importance des signes de déshydratation globale, autant cellulaire (soif, sécheresse de la langue et des muqueuses buccales, fièvre parfois), qu'extra-cellulaire (hypotonie des globes oculaires, hypotension artérielle, sécheresse de la peau qui garde le pli).

SIGNES BIOLOGIQUES

Les signes biologiques sont caractéristiques. En effet :

- L'hyperglycémie est considérable (généralement autour de 10 g/litre avec des chiffres extrêmes de 5 à 22 g/litre) et s'accompagne d'une glycosurie importante.
- Fait discordant, il n'y a ni acidose sanguine, ni corps cétoniques dans les urines.
- Troubles électrolytiques :
 - la natrémie est soit normale soit élevée entre 150 et 185 meq/litre;
 - la chlorémie s'élève parallèlement;
 - la kaliémie est variable.
- L'élévation de l'hématocrite et du taux des protides témoigne de la déshydratation extra-cellulaire.
- L'azotémie est élevée souvent entre 1,5 et 2,5 g/litre.
- Enfin l'hyperosmolarité qui dépend de l'hyperglycémie et de l'hypernatrémie, achève de caractériser le syndrome biologique. L'os-

molarité est augmentée de 350 à 420 mosM.

PRONOSTIC

Le pronostic de ce type de coma est redoutable et l'évolution fatale dans 70 % des cas environ, alors que la mortalité du coma diabétique par acidocétose est évaluée autour de 10 %.

La mort peut survenir soit précocement par hypokaliémie, collapsus cardio-vasculaire ou accident cérébral, soit tardivement du fait de complications de decubitus.

Certaines formes mineures — qui ne seraient que des formes de début — ont une symptomatologie alternée et un pronostic nettement plus favorable. Des poussées d'hyperosmolarité peuvent survenir au décours d'un coma acido-cétosique traité, et l'hyperosmolarité est alors un élément de mauvais pronostic.

PATHOGÉNIE ET FACTEURS DÉCLENCHANTS :

L'osmolarité est définie par la concentration moléculaire de toutes les particules actives contenues dans une solution. Elle se mesure soit à l'osmomètre, soit à partir du Δ cryoscopique corrigé. Une approximation très commode est fournie par la formule suivante qui permet de calculer l'osmolarité.

La formule ne tient pas compte des anions non dosés (protides, SO_4 , PO_4) dont la pression osmotique n'est que de 11 mos M.

L'osmolarité normale est de 300 mosM et nous avons vu que

$$P = (\text{cations} \times 2) + (\text{glycémie} \times 5,5) \\ \text{Na} + \text{K en meq} \qquad \qquad \text{en g/litre}$$

des chiffres de 350 à 420 mosM avaient été notés au cours des comas hyperosmolaires.

MÉCANISME :

L'hyperglycémie est le facteur le plus important. En effet un gramme de glucose développe une pression osmotique de 5,5 mosM/litre.

Cette hyperglycémie a deux conséquences :

- une diurèse osmotique entraînant plus d'eau que de sodium, d'où hypernatrémie et deshydratation extra-cellulaire;

- une hyperosmolarité extra-cellulaire, entraînant secondairement une deshydratation cellulaire responsable des troubles neurologiques et du coma.

Par contre, il reste difficile de trouver une explication satisfaisante :

- d'une part à l'hyperglycémie;

- d'autre part à l'absence de cétose (encore qu'on puisse noter que la deshydratation et l'hyperglycémie inhibent la cétogénèse).

DES FACTEURS DÉCLENCHANTS SONT le plus souvent retrouvés :

Le commun dénominateur est la déperdition en liquide hypotonique :

- soit cutanée (transpiration abondantes ou hyperthermie);

- soit pulmonaire (polypnée);

- soit rénale (syndrome polyuropolydypsique);

- soit digestive (diarrhée).

Soit que ces pertes n'aient pas été compensées, soit qu'elles aient été méconnues du fait des troubles de la conscience qui empêchent le malade d'exprimer sa soif, elles aboutissent à une hyperosmolarité. Cette hyperosmolarité peut encore être induite notamment chez les diabétiques :

- par la perfusion de solutés hypertoniques (essentiellement glucosé hypertonique, plus rarement sérum salé).

Ces accidents se voient surtout dans les suites opératoires où le rythme et la quantité des solutés hypertoniques administrés a été mal contrôlée.

- Au cours des traitements corticoïdes ou sali-diurétiques.

On conçoit ainsi qu'il y ait des hyperosmolarités :

- au sucre seul (c'est le cas des opérés, des brûlés, pas forcément diabétiques);

- au sucre et au sodium (le plus souvent chez des diabétiques).

TRAITEMENT

En dehors des mesures communes à tout coma, deux mesures s'imposent.

1. La réhydratation par apport de solutés hypotoniques.

Les quantités de liquide à apporter sont très importantes : environ 20 % du poids du corps, soit 12 à 15 litres contre 10 % pour un coma diabétique par acidocétose. Si le sujet est conscient, il suffit de donner de l'eau pure au besoin par sonde gastrique. S'il est dans le coma, les liquides hypotoniques seront administrés par voie veineuse sous forme d'un mélange de 2/3 de sérum glucosé isotonique et d'1/3 d'eau distillée, en excluant bien entendu le sérum salé, le lactate ou le sérum bicarbonaté qui ne feraient qu'aggraver l'hyperosmolarité.

2. L'insuline, administrée par voie veineuse, puis sous-cutanée, à raison de 20 unités par heure, en se basant sur les chiffres de glycémie.

Il faudra en outre lutter contre :

- l'hypokaliémie, notamment lorsque le glucose commence à entrer dans la cellule sous l'influence de l'insuline;

- le collapsus par hypovolémie, en perfusant du sang ou du plasma.

LE COMA PAR ACIDOSE LACTIQUE

Comme le coma hyperosmolaire, le coma par acidose lactique survenant chez un diabétique est très différent du coma avec acidocétose tant par le tableau biologique que par la gravité de l'évolution.

CLINIQUE

Le tableau associe une dyspnée de Kussmaul, des troubles de la conscience allant jusqu'au coma et un collapsus cardio-vasculaire. L'installation de ces symptômes est en générale brutale, mais parfois précédée d'une période d'asthénie. L'évolution en est très grave, généralement mortelle.

SIGNES BIOLOGIQUES

Les signes sont :

- l'abaissement des bicarbonates et de la réserve alcaline;
 - la baisse du pH, cependant qu'on ne retrouve que peu ou pas de corps cétoniques dans le sang et les urines;
 - l'existence d'un *trou anionique*
- Le compte des anions et des cations montre un déficit de la colonne anionique par effondrement des bicarbonates. Ce déficit est comblé par l'accumulation d'anions lactates. Cf schéma.

Évoqué sur la constatation d'un trou anionique, le diagnostic demande à être confirmé par le dosage d'acide lactique. Dans les conditions normales, les chiffres obtenus sont de :

- 16 à 20 mg pour 100 ml dans le sang veineux;
- 10 à 12 mg pour 100 ml dans le sang artériel.

Ce qui correspond à des taux de 1,1 meq/litre. L'hyperlactacidémie peut être très importante et atteindre 30 meq/litre (Lubetzki).

Pour des raisons qui seront mentionnées plus loin, il est utile de doser l'acide pyruvique et d'établir le rapport A.L./A.P. Les chiffres normaux d'acide pyruvique sont de 0,14 meq/litre.

MÉTHODES DE DOSAGE

On dispose d'une réaction colorimétrique (méthode de Barker-Sammerson) en fait peu sensible. La méthode la plus utilisée est la réaction enzymatique de Pleiderer. Grâce à une lactico-deshydrogenase extraite du muscle, on mesure la proportion de D.P.N.H. en ultraviolets.

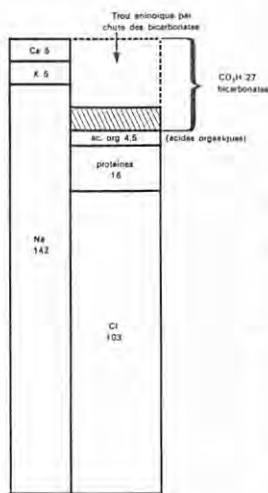
Le prélèvement sanguin doit se faire par ponction veineuse sans garrot, ou de préférence par ponction artérielle.

PHYSIOPATHOLOGIE

Pour avoir une meilleure compréhension des mécanismes en cause et avant d'envisager les causes de l'acidose lactique, il est bon d'en préciser la physiopathologie. Acide lactique et acide pyruvique sont en équilibre réversible. La réaction est catalysée par une lactico-deshydrogénase (L.D.H.) et couplée avec la réduction de D.P.N. en D.P.N.H. Dans les conditions normales, le rapport A.L./A.P. est de 10.

Cette réaction se trouve à la jonction des phases anaérobie et aérobie de la glycolyse.

- En anaérobie le glycogène est dégradé en acide pyruvique.



Le trou anionique est retrouvé au cours du coma diabétique avec acidocétose ou de l'insuffisance rénale, mais le déficit anionique est compensé par les corps cétoniques au cours de l'acidose diabétique, par les phosphates et sulfates au cours de l'insuffisance rénale.

● En aérobie, celui-ci est oxydé en acétyl coenzyme A qui est repris par le cycle de Krebs.

L'acide lactique est produit essentiellement par le muscle et le foie. Dès qu'il est formé, il est dissocié en ions H^+ qui sont tamponnés et en lactates qui sont soit repris par le cycle de Krebs, soit utilisés dans la resynthèse du glycogène.

Les lactates sont métabolisés au niveau du foie, du muscle strié et du myocarde. L'excrétion rénale se fait sous forme d'anions, de sorte qu'elle n'est d'aucun bénéfice pour le bilan d'ions H^+ (Derot).

Huckabee distingue deux types d'acidose lactique :

1. Acidose lactique sans excès de lactates, telle qu'elle est rencontrée au cours d'une perfusion de sérum glucosé ou d'une injection d'insuline. Il y a production d'acide pyruvique et augmentation proportionnelle de la production d'acide lactique. Le rapport A.L./A.P. reste fixe.

2. Acidose lactique avec excès de lactates. Au cours de l'anaérobiose asphyxique, il y a accumulation de D.P.N.H. aux dépens de D.P.N., d'où production d'acide lactique, d'autant qu'en l'absence d'oxygène, l'acide pyruvique ne peut être repris dans le cycle de Krebs.

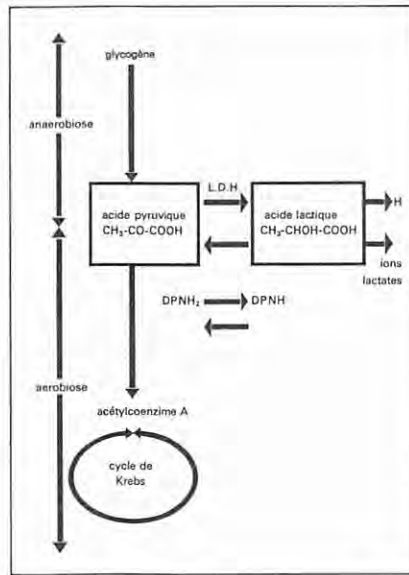
Le rapport A.L./A.P. augmente, d'où la notion « d'excès de lactates ».

Contrairement à celles du premier type, les acidoses lactiques avec excès de lactates ont un pronostic sombre.

ÉTIOLOGIE

● En dehors du diabète, l'acidose lactique peut être rencontrée dans des affections très diverses telles que :

● les anoxies tissulaires par collapsus d'origine cardiaque (infarctus



du myocarde, insuffisance cardiaque) ou vasculaire (septicémies à Gram négatif);

● les insuffisances respiratoires aiguës (poliomyélites, embolies pulmonaires), chroniques, ou des anesthésies mal ventilées;

● les glycogénoses avec déficit en glucose-6-phosphatase;

● l'alcoolisme semble pourvoyeur d'acidose lactique par l'intermédiaire des altérations hépatiques ou pancréatiques qu'il provoque;

● enfin, les formes idiopathiques correspondent probablement à un cadre non encore démembré.

● Au cours du diabète la lactacidémie est normale lorsque le diabète est bien équilibré, mais peut s'élever au cours des poussées.

Il semble que certains biguanides puissent avoir un rôle favorisant dans le déclenchement de l'acidose lactique.

a. Plusieurs cas d'acidose lactique mortelle ont été signalés chez les diabétiques porteurs d'une insuffisance rénale et traités par le phéné-

thylbiguanide. Le diméthylbiguanide ne paraît pas exposer au même risque, et des études systématiques ont d'ailleurs montré à Debry que ce corps n'élevait pas la lactacidémie.

b. Même lorsque la responsabilité du phénéthyl-biguanide paraît devoir être retenue, on retrouve d'autres causes telles que troubles ventilatoires, atteinte hépatique, insuffisance rénale ou circulatoire, intervention chirurgicale. Plusieurs observations d'acidose lactique, chez des malades traités par phénéthylbiguanide, publiées par Azerad et Lubetzki concernent des malades également porteurs d'un foyer vasculaire cérébral, d'une intoxication chloroformique, d'une cirrhose, d'un cancer du pancréas avec métastases hépatiques. Ces auteurs font observer que le phénéthylbiguanide leur paraît incapable d'élever à lui seul la lactacidémie.

Peut-on expliquer l'acidose lactique au cours de traitements par certains biguanides, malgré les incertitudes qui persistent sur le mode d'action de ces médicaments. Rappelons seulement qu'on avait d'abord invoqué :

- une inhibition de la respiration cellulaire, donc de la glycolyse aérobie (Williams).
- une inhibition des phosphorylations oxydatives, d'où glycolyse accrue (Ungar et coll.). Mais beaucoup de faits expérimentaux cadrent mal avec ces hypothèses et l'action des biguanides pourrait en partie s'expliquer par une inhibition de la gluconéogénèse. Comme celle-ci est fortement stimulée chez le diabétique, on comprendrait mieux ainsi que les biguanides aient des effets hypoglycémiant plus marqués chez lui que chez le sujet normal.

Phénéthyl et diméthyl biguanide auraient une spécificité vis-à-vis des substrats à partir desquels s'élabore la gluconéogénèse, ce qui suggère un comportement différent des deux biguanides dans le déclenchement de l'acidose lactique.

TRAITEMENT

Au point de vue thérapeutique, on est assez désarmé. Mais un certain nombre d'erreurs doivent être évitées.

1. Il faut corriger l'anoxie tissulaire aussi rapidement que possible (oxygénothérapie ventilation artificielle).
2. Il faut corriger le collapsus cardiovasculaire non par les vasopresseurs qui ne feraient qu'aggraver l'anoxie tissulaire, mais par des perfusions de sang, de plasma et de corticoïdes.
3. Il faut s'efforcer de corriger l'acidose métabolique par les produits alcalinisants, le bicarbonate restant le meilleur, à condition d'être utilisé à des doses importantes.
4. Il faut recourir à l'épuration extra-rénale, si les alcalinisants n'ont pas réussi à corriger l'acidose.
5. Enfin Tranquada a proposé d'utiliser le bleu de méthylène intra-veineux, afin d'agir sur la transformation de D.P.N.H. en D.P.N., mais cette méthode a été très peu utilisée et n'a pas obtenu les résultats escomptés.

L'acidose lactique doit donc être suspectée chez un diabétique présentant un coma avec acidose métabolique grave sans cétose. Elle s'installe insidieusement et le coma est précédé d'une période d'apathie. La confirmation biologique est apportée par la constatation d'une hyperlactacidémie dans le sang artériel; le mécanisme n'en est pas univoque.

DOCUMENTS MIDY

déjà parus :

- 1* Le syndrome d'adaptation.
- 2* Les maladies de l'adaptation et l'orientation rhumatologique actuelle.
- 3* L'emploi de la Cortisone et de l'A.C.T.H. en clinique rhumatologique.
- 4* Les esters nicotiniques.
- 5* Le praticien devant la radiographie vertébrale.
- 6* L'entorse - le lumbago.
- 7* Les tractions vertébrales dans la thérapeutique antirhumatisme.
- 8* La prescription des massages.
- 9* Les dérivés de l'acide isonicotinique.
- 10* Le praticien devant l'actualité rhumatologique.
- 11* Les problèmes du vieillissement.
- 12* Le complexe vitaminique B en thérapeutique.
- 13* Abrégé de législation médicale pratique.
- 14* Une maladie « nouvelle » : la goutte.
- 15* La maladie arthrosique.
- 16* Les dermites réactionnelles.
- 17* Les maladies d'été.
- 18* Petit dictionnaire des maladies rares.
- 19* Les maladies d'hiver.
- 20* Les viroses.
- 21* Nouveau guide de la prescription des cures thermales.
- 22* Exploration fonctionnelle du foie et du rein.
- 23* Les maladies du pied.
- 24* Exploration fonctionnelle de l'ovaire.
- 25* Les isotopes radio-actifs.
- 26* Exploration fonctionnelle des glandes endocrines (ovaire excepté).
- 27* Les signes d'alarme en psychiatrie.
- 28* Le diagnostic sérologique.
- 29* Les perturbations hydro-électrolytiques.
- 30* Les signes précoces du cancer.
- 31* Le dépistage des malformations congénitales.
- 32* Les intoxications aiguës.
- 33* La lecture de l'électrocardiogramme.
- 34* Les accidentés de la route.
- 35* Les maladies hémolytiques.
- 36* Les difficultés de l'âge scolaire.
- 37* L'électrophorèse.
- 38* Gynécologie psychosomatique.
- 39* Les urgences du premier âge.
- 40* Les croissances difficiles.
- 41* Les grossesses menacées.
- 42* Physiopathologie du tubule rénal.
- 43* Maladies de la circulation de retour.
- 44* Urgences médicales - Tome I.
- 45* Urgences médicales - Tome II.
- 46* Urgences médicales - Tome III.
- 47* Génétique et médecine.
- 48* Les problèmes actuels de l'anti-biothérapie et la Pénétracyne.
- 49* Aspects nouveaux des maladies infectieuses.
- 50* La médecine cosmonautique.
- 51* Maladies méditerranéennes et exotiques.
- 52* Précis de pathologie néo-natale.
- 53* Gymnastique médicale raisonnée.
- 54* Urgences abdominales.
- 55* Déprimés et Anxieux.
- 56* Gastronomie diététique.
- 57* Les pièges de la radiographie pulmonaire.
- 58* La puberté et ses problèmes.
- 59* L'insuffisance respiratoire chronique.
- 60 Les glomérulopathies.
- 61 Les intoxications aiguës (tome I).
- 62 Les intoxications aiguës (tome II).
- 63 La limitation des naissances.
- 64 Diététique du Nourrisson.
- 65 Les Hypertensions Curables.
- 66 Sourds et demi-sourds.
- 67 Urgences cardio-vasculaires.
- 68 Syndromes pancréatiques.
- 69 L'infection urinaire.
- 70 Proctologie pratique.
- 71 La plongée sous-marine.
- 72 L'infection néonatale.

* Épuisé

Les produits MIDY dans le monde

EUROPE

PARIS - LABORATOIRES MIDY
MILAN - FARMACEUTICI MIDY
BARCELONE - MIDY S.A.
BRUXELLES - SAPHAR
ATHENES - B. NIADAS ET FILS
LA HAYE - R. BARBEROT N.V.
GENEVE - R. BARBEROT S.A.
LISBONNE - GIMENEZ-SALINAS
SARREBRUCK - BECKER SOHN K.G.

AFRIQUE ET MOYEN-ORIENT

ALGER - PHARM'AFRIC
JEDDAH - BATTERJEE NATIONAL PHAR-
MACEUTICAL
CASABLANCA - SOPHARMA
BEYROUTH - ABOU ADAL
DAMAS - OMEPHA
KHARTOUM - G.F. KABBABE ET SONS

AMERIQUE

RIO DE JANEIRO - MIDY FARMACEU-
TICA S.A.
MEXICO - APLICACIONES FARMACEUTI-
CAS S.A.
BUENOS-AIRES - SPEDROG-CAILLON
MONTEVIDEO - CAILLON ET HARMONET
CARACAS - S.R.V.
LIMA - LA QUIMICA SUIZA
MONTREAL - LYSTER Ltd

EXTREME-ORIENT ET AUSTRALIE

MANILLE - OCEANIC COMMERCIAL, INC.
MELBOURNE - GAMMA LABORATORIES
PHNOM-PENH - COMPTOIR PHARMA-
CEUTIQUE DU CAMBODGE
SAIGON - COOPERATION PHARMACEU-
TIQUE VIETNAMIENNE



AU SERVICE DU CORPS MÉDICAL

COLLECTION INTERNATIONALE DES DOCUMENTS MIDY

LABORATOIRES MIDY - 67, AVENUE DE WAGRAM, PARIS 17^e - FRANCE - TÉLÉPHONE : 924-51-10