

LE RISQUE HYPOGLYCÉMIQUE : IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

R.P. RADERMECKER (1)

RÉSUMÉ : L'hypoglycémie est définie par une glycémie égale ou inférieure à 54 mg/dl (3 mmol/l) et représente la complication aiguë la plus fréquente chez les patients diabétiques. Rarement mortelle chez le patient diabétique de type 1, elle altère significativement la qualité de vie et représente un obstacle majeur à l'atteinte d'un excellent contrôle métabolique. L'hypoglycémie du patient diabétique de type 2 traité par insulinosécrétagogues est plus rare, mais elle peut être plus dangereuse en cas de coma prolongé. Nombreux sont les facteurs intrinsèques et extrinsèques qui influencent la cinétique de la glycémie chez les patients diabétiques, ce qui rend difficile la prédictibilité, et donc la prévention, des hypoglycémies. Cependant, certaines règles de base, rappelées minutieusement dans toute approche éducative, permettent de limiter le nombre et l'importance des hypoglycémies. Cet article aborde brièvement quelques situations influençant le risque hypoglycémique encouru par les patients diabétiques traités par insuline ou par insulinosécrétagogues, en insistant sur certaines implications thérapeutiques particulièrement importantes.

MOTS-CLÉS : *Hypoglycémie - Coma - Diabète - Insuline - Sulfamides*

RISK OF HYPOGLYCAEMIA : THERAPEUTICAL IMPLICATIONS

SUMMARY : Hypoglycaemia is defined as a plasma glucose concentration equal or below 54 mg/dl (3 mmol/l). It represents the most frequent acute metabolic complication among diabetic patients. Rarely fatal in patients with type 1 diabetes, it markedly alters the quality of life and hinders the achievement of a good metabolic control. Hypoglycaemia in type 2 diabetic patients treated with insulin secreting agents is less frequent, but it may be more dangerous in case of prolonged coma. Numerous intrinsic and extrinsic factors may influence the kinetics of plasma glucose concentrations among diabetic patients, which limits the prevision, and thus the prevention, of hypoglycaemic episodes. However, some basic rules, repeatedly emphasized during the multidisciplinary educational process, allow minimizing both the number and the severity of hypoglycaemic episodes. The present paper briefly describes some clinical situations increasing the risk of hypoglycaemia in diabetic patients treated with insulin or insulin secreting agents, emphasizing upon important therapeutic implications.

KEYWORDS : *Hypoglycaemia - Coma - Diabetes - Insulin - Sulfonyluria*

INTRODUCTION

Le risque hypoglycémique, défini par une glycémie égale ou inférieure à 54 mg/dl (3 mmol/L), est, chez le patient diabétique, intimement lié aux thérapeutiques visant à augmenter l'insulinémie, qu'il s'agisse d'une insulinothérapie ou d'un traitement par insulinosécrétagogues (sulfamides ou glinides). Tous les patients diabétiques ne sont pas égaux face au risque hypoglycémique. Celui-ci dépend principalement de la stabilité de la glycémie, elle-même conditionnée par la persistance d'une insulinosécrétion résiduelle. Ainsi, la survenue d'hypoglycémies répétées, asymptomatiques ou symptomatiques, est quasi inévitable chez le patient diabétique de type 1 (peptide-C négatif) : il s'agit alors du prix à payer pour atteindre l'objectif thérapeutique fixé, à savoir une glycémie aussi proche que possible de la normale. Chez le patient diabétique de type 2, gardant une insulinosécrétion endogène et par ailleurs insulino-résistant, le traitement par sulfamides, ou même par insuline, ne devrait pas entraîner d'hypoglycémies répétées si les modalités du traitement ont été bien définies et si les instructions thérapeutiques sont bien respectées. Dans tous les cas de figure, une éducation par une équipe multidisciplinaire compé-

tente permet de réduire substantiellement le risque hypoglycémique (1).

La prescription de médicaments hypoglycémisants suppose :

- d'abord, une évaluation du risque hypoglycémique individuel : il est fonction, non seulement de la stabilité du diabète et des objectifs glycémiques fixés, mais aussi de l'âge du patient, de son activité physique et de son mode de vie, de son isolement, de l'existence éventuelle d'une comorbidité (insuffisance rénale, pathologie cardio-vasculaire);

- ensuite, une éducation appropriée, si possible par une équipe multi-disciplinaire, avec comme objectif de prodiguer une information et une formation du patient et de son entourage quant à la prévention, la reconnaissance et le traitement des hypoglycémies, en s'attachant non seulement au savoir mais aussi, et sans doute surtout, au savoir faire.

Cet article aborde la problématique du risque hypoglycémique, aussi bien chez le patient diabétique insulino-traité que chez celui traité par insulinosécrétagogues, en insistant sur quelques implications thérapeutiques. Il s'agit d'un domaine important dans l'approche du patient diabétique car le risque hypoglycémique peut être craint par le patient et, de ce fait, représenter un frein majeur à l'obtention d'un bon contrôle glycémique (2). De plus, il convient de limiter la fréquence et l'importance des hypoglycémies, non pas tant pour le risque de morta-

(1) Résident Spécialiste, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques (Pr A.J. Scheen), CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique

lité qui y est directement associé (heureusement très faible) (3), mais bien en raison des risques secondaires comme les traumatismes liés à une chute, les accidents de voiture, la perte de confiance en soi, ... (4).

LE RISQUE HYPOGLYCEMIQUE SOUS INSULINE

Le risque hypoglycémique chez le patient sous insuline dépend de très nombreux facteurs. Il est important de bien les prendre en compte pour réduire ce risque et permettre au patient d'être raisonnablement bien contrôlé, de façon à éviter les complications vasculaires à long terme, tout en étant à l'abri des accidents hypoglycémiques à court terme (1).

1) OBJECTIF GLYCÉMIQUE

Il existe une courbe hyperbolique entre le risque hypoglycémique et le taux d'hémoglobine glyquée : en dessous d'une valeur de 7 %, le risque augmente très significativement (1). Tous les patients diabétiques traités par l'insuline ne justifient pas une insulinothérapie intensive, c'est-à-dire la recherche d'une quasi normalisation des glycémies. Les sujets âgés ou ceux qui ont un diabète depuis plus de 20 à 30 ans sans la moindre complication, mais aussi les patients dont l'atteinte rétinienne est avancée et pas encore stabilisée par laser, ceux qui sont sujets à des hypoglycémies graves (comas à répétition), *a fortiori* s'ils vivent seuls, les sujets diabétiques qui ont des lésions artérielles, en particulier coronariennes, ceux qui abusent d'alcool (5), enfin tous ceux qui ne se sentent pas réellement motivés et qui n'acceptent pas les contraintes d'une autosurveillance glycémique assidue, ne devraient pas justifier une insulinothérapie intensive. L'évaluation minutieuse de tout patient diabétique chez lequel une insulinothérapie doit être initiée ou modifiée est donc une étape préalable importante (1).

2) HYPOGLYCÉMIES LIÉES À DES ERREURS

Parmi les erreurs les plus fréquentes à l'origine d'hypoglycémies sévères, on trouve le retard ou l'insuffisance des apports glucidiques alimentaires, le défaut d'adaptation du traitement avant et après une activité physique inhabituelle, la non modification des doses d'insuline malgré la répétition de valeurs glycémiques basses ou de malaises hypoglycémiques à la même heure dans les jours précédents, l'absence de resucrage immédiat en dépit d'une perception de symptômes d'alerte, etc. L'éducation joue un rôle essentiel pour prévenir la survenue et éviter la

récidive de pareilles erreurs (1). Cependant, dans 15 à 35 % des cas, on ne retrouve aucune de ces causes à l'origine d'une hypoglycémie sévère.

3) HYPOGLYCÉMIE ET INSTABILITÉ GLYCÉMIQUE

Le risque d'hypoglycémie sévère est augmenté en cas d'instabilité glycémique, marquée par des fluctuations glycémiques importantes (> 2 g/l), inexpliquées par des apports alimentaires et survenant de façon imprévisible au cours de la même journée et d'un jour à l'autre. Ces fluctuations glycémiques peuvent parfois être détectées grâce à un monitoring continu du glucose interstitiel, reflet des variations glycémiques (6). Dans la pratique quotidienne, seule une intensification de l'autosurveillance glycémique permet de repérer les excursions glycémiques chez le sujet à haut risque d'hypoglycémie (7).

Les variations glycémiques nyctémérales de grande amplitude avec antécédents d'hypoglycémies sévères se rencontrent en particulier chez :

- les patients ayant une pancréatite chronique calcifiante, associant au déficit insulinosécrétoire un défaut de sécrétion du glucagon et s'alimentant souvent de façon irrégulière,
- les sujets en insuffisance rénale avancée,
- les patients ayant une neuropathie végétative digestive, en particulier une gastroparésie expliquant la survenue d'hypoglycémies post-prandiales répétées,
- les personnes minces ayant une grande labilité émotionnelle et présentant le plus souvent une sensibilité augmentée à la fois à l'insuline et aux catécholamines,
- les personnes ayant des troubles psychiatriques, responsables de manipulations plus ou moins conscientes du traitement,
- les adolescents au mode de vie très irrégulier, avec observance thérapeutique aléatoire,
- les jeunes enfants.

4) DÉFICIT DE LA CONTRE-RÉGULATION HORMONALE

Le risque hypoglycémique est majoré chez les patients diabétiques ayant un déficit de la contre-régulation hormonale (outre l'absence de réponse du glucagon à l'hypoglycémie qui apparaît rapidement chez les sujets diabétiques peptide-C négatif). Exceptionnellement, il peut s'agir d'une insuffisance hypophysaire ou surrénalienne, associée parfois au diabète dans le cadre de poly-endocrinopathies auto-immunes, qu'il convient de rechercher en cas d'hypoglycémies sévères inexpliquées associées à une augmentation de la sensibilité à l'insuline (8). Ce

déficit de contre-régulation hormonale (combinaison d'un déficit de réponse en glucagon et en catécholamines) est plus souvent observé chez les patients diabétiques de type 1 présentant une neuropathie autonome sévère (atteintes parasympathique et sympathique), complication qui les expose à un risque accru d'hypoglycémies mal ressenties (perte des symptômes d'appel) et plus graves (plus profondes et plus prolongées).

5) CONSOMMATION D'ALCOOL

L'intoxication alcoolique aiguë majeure, de façon importante, le risque d'hypoglycémie sévère, de traumatisme secondaire et de coma avec séquelle cérébrale (4,5). En effet, l'intoxication alcoolique est responsable d'un blocage de la néoglucogenèse et d'une toxicité cérébrale propre. Le risque est d'autant plus grand que cette imprégnation alcoolique peut s'accompagner d'une diminution des apports glucidiques et suivre une activité physique importante. L'intoxication alcoolique chronique avec atteinte hépato-cellulaire et dénutrition favorise également la survenue d'hypoglycémies de jeûne.

6) BÊTA-BLOQUANTS ET HYPOGLYCÉMIE

La prise de bêta-bloquants a été accusée de masquer les symptômes d'alerte de l'hypoglycémie et de retarder le retour à l'euglycémie (9). En fait, les bêta-bloquants ne suppriment que les palpitations (qui d'ailleurs disparaissent spontanément le plus souvent après quelques années de diabète). Seuls les bêta-bloquants non cardio-sélectifs diminuent la glycogénolyse et la néoglucogenèse hépatiques. Par contre, les bêta-bloquants empêchent l'augmentation du débit cardiaque provoquée normalement par l'hypoglycémie. Or, cette augmentation participe à la sauvegarde du débit glucosé cérébral. Le traitement par bêta-bloquant peut donc aggraver la neuroglucopénie. De plus, le blocage de l'effet bêta-adrénérique démasque l'effet alpha-adrénérique, responsable d'une poussée hypertensive avec bradycardie réactionnelle. S'il est donc possible, et parfois nécessaire, de prescrire des bêta-bloquants cardio-sélectifs chez les patients diabétiques insulinotraités, hypertendus ou coronariens, leur utilisation doit rester prudente chez les patients présentant des hypoglycémies sévères répétées (9).

7) PERFUSION SOUS-CUTANÉE D'INSULINE PAR POMPE

Les traitements par perfusion sous-cutanée continue d'insuline par pompe portable ont été initialement suspectés d'accroître le risque d'hypoglycémie grave. En fait, plusieurs études prospectives, dont le célèbre «Diabetes Control and

Complications Trial» (DCCT), ont montré qu'à équilibre glycémique égal, le traitement par pompe ne provoque pas plus d'hypoglycémies sévères (10,11). Au contraire, le traitement par pompe de patients ayant un diabète instable responsable d'hypoglycémies sévères répétées, s'accompagne plutôt d'une réduction importante de l'incidence des comas hypoglycémiques, y compris chez le jeune enfant (12).

8) INSULINE HUMAINE

L'insuline humaine a été suspectée d'entraîner une diminution des symptômes d'alerte neurovégétatifs et un émoussement de la contre-régulation hormonale (13). Cette suspicion semble illégitime et l'éventuel risque augmenté, décrit initialement, serait plutôt à attribuer aux modifications symptomatiques de l'hypoglycémie secondaires à l'intensification concomitante de l'insulinothérapie.

9) ANALOGUES DE L'INSULINE

Les nouveaux analogues de l'insuline à action ultra-rapide (insuline aspart, Novorapid®; insuline lispro, Humalog®) ou à action basale (insuline glargine, Lantus®; insuline detemir, Levemir®) ont démontré, dans de nombreuses études contrôlées, leur intérêt pour diminuer le risque hypoglycémique par comparaison aux insulines conventionnelles (14). La diminution des hypoglycémies concerne les événements symptomatiques, biologiques et/ou sévères (nécessité de l'aide d'une tierce personne, y compris les comas). Cet effet favorable peut être observé quel que soit le moment de la journée, mais paraît surtout remarquable durant la nuit. L'intérêt de ces analogues dans l'insulinothérapie a été décrit dans un autre article (15). Rappelons que l'utilisation optimale de ces analogues, rapides et lents, doit s'inscrire dans une prise en charge globale du patient diabétique, en particulier dans une démarche éducative intensive (14).

LE RISQUE HYPOGLYCÉMIQUE SOUS INSULINO-SÉCRÉTAGOGUES

Le risque principal des médicaments insulino-sécrétagogues prescrits dans le traitement du diabète de type 2 est le risque hypoglycémique (16). Les hypoglycémies sévères sous sulfamides hypoglycémisants sont rarissimes, mais elles peuvent être d'une gravité extrême avec, en cas de coma hypoglycémique prolongé, un risque de décès et de séquelles cérébrales non négligeable. En revanche, les petites hypoglycémies à distance des repas sont fréquentes et trop

souvent négligées. Elles témoignent d'un surdosage médicamenteux dont la correction par une adaptation posologique appropriée est la meilleure prévention de la survenue d'hypoglycémies graves.

Le sujet âgé de plus de 65 ans, le patient insuffisant rénal et la personne dénutrie représentent des individus à risque. De plus, les conséquences neurologiques et cardio-vasculaires de l'hypoglycémie peuvent être redoutables chez ces patients, souvent hypertendus et athéromateux. Enfin, les patients diabétiques de type 2 sont souvent polymédiqués (risque d'interactions médicamenteuses) (9) et présentent de nombreuses co-morbidités, pouvant augmenter le risque hypoglycémique. Nous analyserons brièvement quelques notions importantes dans le but de mieux évaluer le risque hypoglycémique encouru chez les patients diabétiques de type 2 traités par antidiabétiques oraux.

1) OBJECTIF GLYCÉMIQUE

Bien évaluer l'indication du médicament, en comparant le bénéfice escompté et le risque encouru, est certainement la première étape lors de l'instauration d'un traitement anti-hyperglycémiant. En particulier, chez une personne âgée de 75 ans ou plus n'ayant pas de rétinopathie diabétique, on peut accepter des glycémies à jeun autour de 1,5 - 2 g/l. L'objectif glycémique doit être raisonnable et individualisé, en tenant compte de l'âge du patient (espérance de vie résiduelle), de ses complications, de sa qualité de vie, de facteurs psycho-sociaux (isolement,...), etc.

2) SULFAMIDES À LONGUE DURÉE D'ACTION

Comme discuté par ailleurs (16), le risque hypoglycémique est augmenté par l'utilisation de molécules à longue demi-vie et à longue durée d'action, comme le chlorpropamide ou le glibenclamide (17). Il convient de rappeler que la durée d'action des sulfamides hypoglycémiant est nettement supérieure à leur demi-vie plasmatique. Par ailleurs, cette durée d'action et celle de leurs métabolites peuvent être augmentées en cas d'insuffisance rénale. De ce fait, une hypoglycémie peut être prolongée et durer plus longtemps qu'attendu. Cette notion est importante si l'on considère la prise en charge médicale en urgence d'une hypoglycémie associée à la prise d'un sulfamide : il ne faut pas se contenter de faire remonter la glycémie instantanée, mais bien d'assurer un apport glucidique suffisamment prolongé ainsi qu'une surveillance du patient pendant plusieurs heures, dans le but d'éviter au patient de replonger en hypoglycémie

et ce, tant que l'action du sulfamide n'est pas entièrement dissipée (18).

3) INSUFFISANCE RÉNALE SÉVÈRE

Il est impératif de renoncer à l'utilisation de la plupart des sulfamides hypoglycémiant en cas d'insuffisance rénale avec une clairance inférieure à 50 ml/min, sous peine de risque accru d'hypoglycémie sévère (16). Les deux insulino-sécrétagogues que l'on peut utiliser en cas d'insuffisance rénale modérée sont le répaglinide et la gliquidone. En cas d'insuffisance rénale avancée, tous les sulfamides sont contre-indiqués (17). Si la diététique n'est pas suffisante pour obtenir un bon équilibre glycémique, il faut alors systématiquement recourir à l'insulinothérapie. Il ne faut cependant pas oublier que la demi-vie de l'insuline est, elle aussi, prolongée par l'insuffisance rénale, avec un risque hypoglycémique accru chez des personnes dénutries.

4) PERSONNES TRÈS ÂGÉES

Chez les personnes très âgées ayant perdu leur autonomie, la prise quotidienne de sulfamides hypoglycémiant, souvent associée à de nombreux autres médicaments, paraît particulièrement dangereuse. L'insulinothérapie faite à domicile par une infirmière après contrôle de la glycémie capillaire semble préférable; elle a notamment l'avantage de comporter une surveillance quotidienne. Les symptômes d'alerte de l'hypoglycémie ne sont pas toujours perçus par le patient âgé qui peut alors évoluer vers des troubles de la conscience (responsables éventuellement de chutes) et vers un coma dont l'origine peut parfois passer inaperçue (19).

5) ASSOCIATIONS MÉDICAMENTEUSES

Un certain nombre d'associations médicamenteuses potentialisent l'action des sulfamides hypoglycémiant, en particulier l'association avec le miconazole, le cotrimoxazole, les fibrates, certains anti-inflammatoires non stéroïdiens, le dextropropoxyphène ..., et tous les médicaments susceptibles d'induire une insuffisance rénale aiguë provoquant une accumulation du médicament et de ses métabolites actifs (9,20,21). Quelques cas d'hypoglycémie modérée ont été rapportés lors de la prescription d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou d'antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II. Le mécanisme invoqué, à savoir une augmentation de la sensibilité à l'insuline, reste discuté (21).

CONCLUSIONS

Toute prescription d'insuline ou d'insulinosécrétagogues (sulfamides, glinides) chez un patient diabétique comporte un risque hypoglycémique. Ce risque s'accroît parallèlement à la recherche d'un bon équilibre glycémique, par ailleurs indispensable à la prévention des complications dégénératives du diabète. La prise calculée du risque hypoglycémique suppose donc, d'une part, une individualisation des objectifs glycémiques et de la thérapeutique, d'autre part, une éducation théorique et pratique du patient et de son entourage.

Le patient, qui représente l'acteur principal, doit être informé du risque hypoglycémique qu'il encourt. En effet, cela lui permettra d'entreprendre les démarches nécessaires à la correction de cette hypoglycémie, dès la reconnaissance des premiers symptômes, et d'adapter sa thérapeutique en conséquence, seul ou avec l'aide de son infirmière ou de son médecin, dans le but de prévenir toute récurrence. Pour ce faire, le patient doit, si possible, être en contact régulier avec une équipe multidisciplinaire d'éducation en diabétologie, capable de lui communiquer toutes les connaissances nécessaires et apte à évaluer les acquis, théoriques et pratiques, du patient. Néanmoins, malgré ces précautions, l'hypoglycémie fait partie de la vie du patient diabétique, en particulier de type 1, si celui-ci vise un objectif glycémique strict. En ce qui concerne les patients diabétiques de type 2, l'hypoglycémie est plus rare, mais elle ne peut être négligée au vu de son pronostic plus sombre.

RÉFÉRENCES

- Radermecker RP, Jandrain B, Paquot N, et al.— Prévention des hypoglycémies chez le patient diabétique de type 1. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 361-368.
- Cryer PE.— Hypoglycaemia : the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2002, **45**, 937-948.
- Tattersall RB, Gale EA.— Mortality in hypoglycaemia and diabetes. In : *BM Frier & B M Fisher* (Eds), Edward Arnold, London, 1993, 190-198.
- Cox DJ, Penberthy JK, Zrebiec J, et al.— Diabetes and driving mishaps : frequency and correlations from a multinational survey. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2329-2334.
- Kerr D.— Drugs and alcohol in hypoglycaemia and diabetes. In : *BM Frier & B M Fisher* (Eds), Edward Arnold, London, 1993, 328-337.
- Radermecker RP, Magis D, Selam JL, Scheen AJ.— Comment j'explore ... la cinétique glycémique des patients diabétiques par monitoring continu du glucose interstitiel. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 164-167.
- Scheen AJ.— Comment j'explore ... le contrôle glycémique des patients diabétiques à domicile. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 893-897.
- Radermecker RP, Scheen AJ.— Le coma hypoglycémique, un phénomène paroxystique redouté chez le patient diabétique de type 1. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 265-269.
- Scheen AJ.— Médicaments et diabète sucré. In : *Reconnaître, comprendre, traiter le diabète sucré*. 2e édition. (Eds : J-Ph Assal, J-M Ekoé, P Lefèbvre, G Slama), Edisem, Québec - Maloigne, Paris, 1994, pp. 257-264.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group.— The effect of intensive treatment of diabetes on the development and the progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1993, **329**, 977-986.
- Bode BW, Steed RD, Davidson PC.— Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care*, 1996, **19**, 324-327.
- Radermecker RP, Hermans MP, Legrand DA, Scheen AJ.— L'insulinothérapie par pompe externe à perfusion continue d'insuline. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 329-334.
- Nellemann Jorgensen L, Dejgaard A, Pramming SK.— Human insulin and hypoglycaemia : a literature survey. *Diabetic Med*, 1994, **11**, 925 - 934.
- Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD.— A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 325-340.
- Philips J-C, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 322-328.
- Radermecker RP.— Place des insulinosécrétagogues dans le traitement du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 402-408.
- Ferner RE.— Sulphonylureas and hypoglycaemia. *Brit Med J*, 1988, **296**, 949-950.
- Radermecker RP, Philips JC, Scheen AJ.— Comment je traite ... une hypoglycémie grave chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 119-122.
- Smitz S.— La personne âgée diabétique : approche thérapeutique. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 433-438.
- Scheen AJ, Lefebvre PJ.— Antihyperglycaemic agents. Drug interactions of clinical importance. *Drug Safety*, 1995, **12**, 32 - 45.
- Scheen AJ.— Drug interactions of clinical importance with antihyperglycaemic agents. An update. *Drugs Safety*, 2005, **28**, in press.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr RP Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Sart Tilman, 4000 Liège
E-mail : Regis.Radermecker@ulg.ac.be