

RÉSUMÉ : La gastroparésie diabétique (GD) est le terme habituellement utilisé pour désigner, en dehors d'une anomalie organique de l'estomac ou de l'intestin, le ralentissement de la vidange gastrique, tant symptomatique qu'asymptomatique. Faisant partie des complications neurologiques du diabète (neuropathie autonome), la GD est présente, à des degrés divers, chez 50 % des patients diabétiques, tout type confondu. Elle peut être associée à des symptômes du tractus digestif supérieur altérant la qualité de vie, à une détérioration du contrôle glycémique et à des variations dans l'absorption des médicaments. Par ailleurs, des changements aigus de la glycémie modifient la vidange gastrique : l'hyperglycémie la ralentit alors que l'hypoglycémie l'accélère. Le diagnostic de GD est établi habituellement par l'étude scintigraphique d'un repas test, comprenant préférentiellement des aliments solides. Les options thérapeutiques restent, hélas, limitées. Des mesures hygiéno-diététiques sont d'abord préconisées. L'administration de médicaments prokinétiques (métoclopramide, dompéridone, cisapride et, en aigu, érythromycine) est souvent tentée. En chronique, le cisapride semble le médicament le plus efficace, mais son utilisation est restreinte en raison du risque d'allongement de l'espace QT et de torsades de pointe. Chez un petit nombre de patients, la GD pourrait être responsable d'une instabilité sévère du diabète, par une inadéquation temporelle entre l'arrivée des nutriments dans l'intestin et la disponibilité de l'insuline, ce qui favorise des hypoglycémies précoces ou des hyperglycémies tardives, et limite la correction de certaines hypoglycémies après resucrage oral. L'équilibration du diabète pourrait alors être facilitée par une insulinothérapie intensive et l'utilisation de prokinétiques.

MOTS-CLÉS : *Neuropathie autonome – Diabète sucré – Gastroparésie – Instabilité glycémique – Prokinétiques*

DÉFINITION ET PRÉVALENCE

La gastroparésie (1,2) se définit comme une anomalie de la vidange gastrique en l'absence d'une quelconque anomalie organique de l'estomac, du pylore ou du duodénum. Le diabète sucré, certaines myopathies, l'amylose et des connectivites peuvent engendrer des gastroparésies chroniques. C'est Rundles, en 1945, qui réalisa la première description reliant le diabète et le retard de vidange de l'estomac, et c'est Kasser qui, en 1958, nomma cette entité "gastroparesis diabetorum" (3). Il s'agit d'une complication restant assez mal connue en clinique et dont le traitement est encore, malheureusement, très limité.

La gastroparésie diabétique (GD) fait partie des complications neurologiques (neuropathie autonome) associées au diabète sucré (1). Sa prévalence est certainement sous-estimée (4), car elle est fréquemment asymptomatique. Elle

DIABETIC GASTROPARESIS

SUMMARY : Diabetic gastroparesis corresponds to symptomatic as well as asymptomatic gastric retention without organic abnormality of stomach, pylorus or gut. This complication associated with autonomic neuropathy is found in about 50 % of patients with type 1 and type 2 diabetes. It may be clinically important when it is associated with gastrointestinal symptoms limiting quality of life, alterations in glycaemic control and changes in oral drug absorption. In addition, acute changes in blood glucose concentration affect gastric motor function : gastric emptying is slowed down during hyperglycaemia and accelerated during hypoglycaemia. The diagnosis of gastroparesis may be confirmed by scintigraphy assessment of gastric emptying, preferably using a solid meal. Unfortunately, treatment options remain limited and often unsatisfactory. They first rely on life-style and dietary modifications. If necessary, pharmacological agents (metoclopramide, domperidone, cisapride, and erythromycin) may be considered. Cisapride is actually the most powerful agent for chronic use, but the risk of cardiac toxicity (increase of QT with "torsade de pointe") limits its general use. In some diabetic patients, gastroparesis may contribute to erratic glucose excursions, with precocious postprandial hypoglycaemia, late hyperglycaemia, and/or delayed recovery from hypoglycaemia after carbohydrate ingestion. Sometimes, the initiation of intensive insulin therapy and the use of prokinetic drugs could lead to significant improvement of blood glucose control in patients with diabetic gastroparesis.

KEYWORDS : *Autonomic neuropathy - Diabetes mellitus - Gastroparesis - Glucose control - Prokinetic drugs*

serait présente, en la recherchant spécifiquement par des méthodes scintigraphiques, chez 30 à 50 % des patients ayant un diabète de longue durée d'évolution, tout type de diabète confondu. Les premières études réalisées avec des techniques radiologiques au baryum avaient sous-estimé sa prévalence. Actuellement, on estime que l'étude scintigraphique de la vidange des solides est plus sensible que celle des liquides pour mettre en évidence la GD (voir plus loin). La GD peut être cliniquement importante : non seulement elle entraîne des symptômes gastro-intestinaux qui peuvent altérer la qualité de vie, mais elle peut aussi avoir un important retentissement sur le contrôle glycémique et interférer avec l'absorption des médicaments.

Les éléments prédictifs de l'existence d'une GD sont essentiellement, d'après une étude sur 101 patients réalisée par Horowitz, le sexe (prévalence plus importante chez les femmes) et l'existence sur le plan symptomatique d'une impression de plénitude et de gonflement abdominaux (3). Lors de l'étude de la vidange des liquides et des solides chez des patients ayant un diabète de type 1, une étude anversoise (5), portant sur 42 patients, montre que la vidange est

(1) Endocrino-diabéologue, Clinique A. Renard, Herstal.

ralentie chez 50 % des patients; il existe un lien entre le ralentissement pour les solides et la mauvaise équilibration du diabète, le taux de la TSH (y compris dans le cadre d'une hypothyroïdie fruste) et le score de neuropathie pour la vidange des liquides. Par contre, l'auto-immunité gastrique ne contribue pas à la GD.

SYMPTOMES ET SIGNES CLINIQUES

Deux types de symptômes et signes d'appel de GD doivent être discutés, d'une part, certains troubles digestifs, d'autre part, une instabilité glycémique.

Les *symptômes digestifs* sont inconstants, très variables d'un sujet à l'autre, parfois présents chez des patients n'ayant pas de GD. Les symptômes les plus significatifs sont une sensation de plénitude gastrique et de ballonnement après les repas (6). Nausées et vomissements (contenant parfois des aliments ingérés jusqu'à plusieurs jours auparavant), souvent associés à une perte de poids, peuvent s'observer dans certains cas. Ces épisodes peuvent durer des jours à des mois ou survenir en cycle (3). A l'examen physique, un clapotis gastrique peut être détecté plusieurs heures après le repas (1). Cependant, 50 % des patients ayant une GD ont peu ou pas de symptômes gastro-intestinaux. De plus, il n'y a pas de lien strict entre les symptômes et l'amplitude du retard de vidange gastrique (3).

La GD peut être responsable d'une *instabilité glycémique*, avec des excursions glycémiques incompréhensibles, dont notamment des hypoglycémies post-prandiales ou des hyperglycémies tardives, ou encore des hypoglycémies difficiles à corriger avec un resucrage oral (1). Dans le traitement du diabète, il est important, notamment chez les patients insulino-traités, que l'arrivée des aliments dans l'intestin soit prédictible afin que l'apparition du glucose dans le sang soit en phase avec la disponibilité de l'insuline administrée par voie sous-cutanée. Toute modification de la vidange gastrique peut contrarier le synchronisme recherché et déstabiliser le diabète (voir plus loin).

Enfin, en dehors de troubles dans l'absorption des aliments, il est possible que la vitesse de la vidange gastrique joue un rôle dans l'hypotension post-prandiale, autre complication de la neuropathie autonome (3).

PHYSIOPATHOLOGIE

A) RAPPEL PHYSIOLOGIQUE

L'estomac reçoit les divers ingesta, les stocke, les mélange avec de grandes quantités de sécrétion gastrique, puis délivre le chyme à travers le

pylore dans le duodénum. L'estomac est constitué de deux compartiments fonctionnels différents : la partie proximale (fundus et section proximale du corps gastrique) et la portion distale (antre, section distale du corps et pylore). L'unité fonctionnelle proximale agit comme réservoir pour les aliments, elle est responsable de l'évacuation des liquides tandis que l'estomac distal réduit le volume des particules et procède à la "liquéfaction des solides". La pression intra-gastrique est générée par des contractions gastriques lentes et rapides. Ces contractions naissent au niveau de l'estomac proximal (4,7).

Pendant l'avalement, il y a un relâchement réceptif transitoire médié par le vague, qui est suivi par un relâchement plus prolongé, appelé "accommodation" de telle sorte que l'augmentation de volume de l'estomac n'est pas associée à une augmentation substantielle de la pression intra-gastrique. Les contractions de l'estomac distal sont contrôlées par des signaux électriques (vagues lentes), générés par un pace-maker localisé sur la grande courbure, qui décharge à une fréquence de 3 par minute. La conduction des vagues lentes dans les parois gastriques implique les cellules interstitielles de Cajal.

Le complexe moteur migrant consiste en quatre phases qui ont un cycle global de 100 minutes (2) :

- phase 1 : période quiescente au niveau moteur de plus ou moins 40 minutes
- phase 2 : contractions irrégulières pendant environ 50 minutes
- phase 3 : contractions régulières, de grande amplitude, dont la fréquence maximum est de 3 par minute, pendant 5 à 10 minutes.
- phase 4 : retour à l'état de transition.

Pendant la phase 2 (et 3), les résidus non digestibles quittent l'estomac pour l'intestin. Les contractions antrales jouent un rôle majeur dans le broyage de la nourriture solide en particules généralement inférieures à 2 mm. Les contractions phasiques et toniques du pylore interviennent pendant une période étroite, soit isolément, soit en association temporelle avec les contractions antrales; elles jouent, probablement, un rôle dans la régulation de la vidange gastrique en agissant comme un frein. Le flux transpylorique est plutôt pulsatile que continu, la plus grande partie du chyme liquéfié est propulsé dans le duodénum en une série de petits jets. Un court épisode de reflux duodéno-gastrique précède souvent la fermeture du pylore. Les déterminants mécaniques des épisodes individuels d'écoulement sont encore mal définis. L'écoulement peut refléter une augmentation de la différence de pression antro-duodénale, due aux

contractions péristaltiques antrales, ou être associé à une différence de pression entre l'antrum distal et le duodénum proximal pendant les périodes de relative quiescence antrale.

L'évacuation gastrique dépend de plusieurs facteurs : le volume du repas, son contenu calorique, sa composition en lipides, protéines et glucides, l'osmolalité, le pH et le volume des particules, notamment (2,7). Tous les éléments d'un repas ne s'évacuent pas à la même vitesse, les liquides s'évacuent plus vite que les solides. L'eau quitte l'estomac le plus rapidement, suivi par les liquides contenant des glucides et des protéines, puis les liquides contenant des lipides et, enfin, les solides qui quittent l'estomac plus lentement. Le contenu liquide s'évacue en fonction du gradient de pression entre l'estomac et le duodénum, selon un mode mono-exponentiel. La vidange des solides digestibles est caractérisée par une phase initiale d'attente, suivie par une période de vidange qui est linéaire, au moins pour la majorité des solides.

B) ANOMALIES DANS LA GASTROPARÉSIE DIABÉTIQUE

Dans la GD, c'est la fonction motrice de l'antrum qui paraît altérée ainsi que la motilité pylorique (2). En effet, il semble que l'absence ou la réduction de fréquence des contractions lors de la phase 3 gastrique a été bien établie : l'hypomotilité de l'antrum en période post-prandiale est l'élément dominant. Des anomalies de la motilité pylorique, caractérisées par l'augmentation du tonus et des contractions du pylore, ont aussi été rapportées ainsi que des troubles de la motilité du grêle terminal (4,7).

ÉTIOPATHOGÉNIE

A) NEUROPATHIE AUTONOME

Compte tenu de la similitude entre les symptômes des patients ayant subi une vagotomie chirurgicale et ceux souffrant d'un diabète de longue date, il a été évoqué, en première hypothèse, que les troubles de la motricité gastrique dans le diabète étaient liés à une atteinte vagale (2). Si la prévalence des désordres de la vidange gastrique sont plus fréquents chez les patients souffrant d'une neuropathie cardiaque parasympathique que chez ceux qui n'en n'ont pas, la corrélation entre les deux est cependant assez faible (2,4).

Dans les modèles animaux de diabète (4), on retrouve des modifications morphologiques des nerfs autonomes de l'intestin et du plexus myentérique (diminution du nombre d'axones myélinisés dans les troncs vagues et les ganglions de la racine dorsale, déficit en neurotransmetteurs, réduction du nombre des cellules interstitielles

de Cajal). Jusqu'à présent, peu d'anomalies ont été retrouvées dans le tissu humain. Le monoxyde d'azote (NO) est un transmetteur probablement clé dans la régulation de la fonction motrice gastro-intestinale. Chez les rongeurs diabétiques avec gastroparésie, il y a une diminution du signal NO des nerfs vers les muscles lisses.

B) INFLUENCE DE LA CONCENTRATION GLYCÉMIQUE

Les changements aigus de la concentration glycémique ont un effet réversible sur la motilité gastrique, chez les sujets normaux et diabétiques. C'est également le cas au niveau d'autres régions du système gastro-intestinal : œsophage, vésicule biliaire, intestin et région anorectale. L'hyperglycémie marquée ralentit la vidange des solides et des liquides chez le sujet sain et le patient diabétique de tout type (3,4). L'hypoglycémie accélère la vidange chez le sujet sain et le patient souffrant d'un diabète de type 1 non compliqué. Il y a peu d'information concernant les mécanismes potentiels des effets de la concentration en glucose sur la fonction motrice du système gastro-intestinal : il pourrait s'agir d'un effet direct ou indirect, médié par une action via le nerf vague. Chez certains patients, l'hyperglycémie semble plus importante dans le ralentissement de la vidange que la présence d'une neuropathie du système nerveux entérique (8).

DIAGNOSTIC

A) EXCLUSION D'AUTRES CAUSES

Il faut éliminer d'autres causes de ralentissement telles que l'hypothyroïdie, l'hypokaliémie, des maladies rhumatologiques, certains médicaments (notamment les antidépresseurs tricycliques, les opiacés, les phénothiazines, les agents anticholinergiques ...), ainsi que tout éventuel obstacle mécanique : zone ulcéreuse avec réaction inflammatoire, néoplasie, bézoard, ... La gastroscopie est requise, surtout lorsqu'il existe des signes digestifs; quand le signe d'appel est un déséquilibre glycémique, on réalise l'étude scintigraphique d'emblée (1).

B) ENDOSCOPIE DIGESTIVE

L'observation de résidus alimentaires lors d'une gastroscopie après une période de jeûne *ad hoc* évoque une gastroparésie, qui sera plus que probable si aucun obstacle mécanique n'est mis en évidence. L'examen détectera également un éventuel bézoard. La gastroscopie peut cependant être normale dans plus de 50 % des GD (9).

c) *ETUDE SCINTIGRAPHIQUE*

L'étude scintigraphique de la vidange gastrique (10,11) a pu être maîtrisée, en 1976, quand Meyer et collaborateurs, administrèrent du Tc-99-Sulfur Colloïd à des poulets vivants; celui-ci fut phagocyté par les cellules de Kupfer hépatiques. Leurs foies furent cuisis et constituèrent le premier repas radioactif disponible.

L'étude de la phase solide de la vidange gastrique est la plus fréquemment utilisée. Compte tenu de la grande variation des repas utilisés, chaque laboratoire doit établir ses normes en utilisant un repas standardisé constant. Vu l'impact de l'hyper- et de l'hypoglycémie sur la vidange gastrique, le diabète doit être relativement bien équilibré le jour du test, et un monitoring de la glycémie mérite d'être envisagé pendant l'examen pour interpréter les résultats de façon optimale.

Le matin, après une période de jeûne de 8 à 12 heures, les patients diabétiques ingèrent un repas solide. Celui-ci est constitué fréquemment d'une omelette cuisinée sur place (un œuf de plus ou moins 50 g battu et cuit à la poêle non adhérente), marquée aux colloïdes technétiés (500 μ Ci de sulfure ou d'un autre colloïde de TC 99m mélangés à l'œuf battu avant cuisson), omelette qui sera incluse entre deux tranches de pain blanc carré normal non beurrées, accompagnée de 150 ml d'eau plate (10). Il convient d'éviter toute consommation de tabac au cours des 12 heures qui précèdent le test car la nicotine ralentit la vidange gastrique. Le traitement insulinaire est administré selon les modalités propres au patient. Lors de la recherche du retard de la vidange gastrique, aucune médication susceptible de modifier la motilité ne doit être prise pendant les 72 heures qui précèdent.

Des images en projections abdominales, antérieure et postérieure (acquisition de 1 à 2 minutes) ou en oblique antérieure gauche sont ensuite effectuées à intervalles de 30 minutes pendant 2 à 3 heures et, au besoin, jusqu'à ce que 50 % du repas aient été évacués de l'estomac. La courbe activité-temps ainsi obtenue est corrigée pour la décroissance radioactive du technétium. Les valeurs sont comparées à celles de sujets normaux.

Généralement, l'évacuation des solides est d'ordre linéaire, après une phase de latence, tandis que celle des liquides est plutôt mono-exponentielle. Les résultats sont souvent exprimés en T1/2, c'est-à-dire le temps nécessaire pour évacuer la moitié du repas. La vidange gastrique du patient est, ou n'est pas, retardée en fonction des critères de normalité suivants : la moyenne du groupe des sujets normaux est de 50 minutes, avec une déviation standard de 15 minutes; au-

delà de 65 minutes, la vidange est retardée, au-delà de 72,5 minutes; elle est significativement retardée; au-delà de 80 minutes, elle est très significativement retardée.

L'étude de la vidange gastrique est utilisée pour l'évaluation des troubles de la motilité gastrique, à la fois pour le diagnostic et le suivi après traitement. Elle est indiquée pour l'objectivation de certains symptômes et pour comprendre certaines instabilités du diabète. L'intérêt de cette technique est illustré par deux exemples d'étude de la vidange gastrique réalisée chez deux patientes (Figures 1 et 2).

CONSEQUENCES CLINIQUES

A) *INFLUENCE SUR L'ÉQUILIBRE DU DIABÈTE*

Il est classique de reconnaître que la GD, symptomatique et asymptomatique, puisse être associée à un mauvais contrôle métabolique, mais sa contribution exacte dans l'instabilité glycémique n'est pas toujours évidente. L'étude, à l'aide d'un pancréas artificiel, des besoins insulins lors de l'absorption d'un repas chez 5 patients diabétiques de type 1 souffrant d'une GD montre l'absence de besoin insulinaire dans les 4 heures qui suivent le repas alors que, dans le groupe contrôle, un pic du besoin insulinaire s'observe dans les 120 premières minutes (12). Ceci peut expliquer des hypoglycémies précoces (chez le sujet qui, de bonne foi, a injecté de l'insuline à action rapide ou ultra-rapide avant le repas) et des hyperglycémies tardives (au moment où le repas finit par être absorbé, alors que l'insuline à action rapide a fini d'exercer son effet hypoglycémiant). La GD est une des étiologies possibles du diabète instable (1). La mise en évidence d'une GD justifie la pratique plus étroite de l'autosurveillance glycémique, des essais de modifications des horaires d'injections d'insuline, souvent la mise en route d'une insulinothérapie intensive avec un schéma basal-bolus (1). Le recours à des analogues ultra-rapides peut s'avérer délétère chez ce type de patient, avec aggravation du risque d'hypoglycémie précoce.

Dans le diabète de type 2, on peut imaginer que le ralentissement de la vidange gastrique puisse être bénéfique puisque la sécrétion endogène d'insuline est retardée, avec notamment une perte de la phase précoce d'insulinosécrétion. Plusieurs stratégies diététiques peuvent être utilisées pour ralentir la vidange gastrique, par exemple en recourant à des fibres solubles ou à l'adjonction de lipides (de petites quantités de lipides données juste avant ou en même temps que les repas peuvent améliorer le profil glycémique). La présence de nourriture dans l'intestin, relief du repas précédent, diminue la vidange gastrique et peut modi-

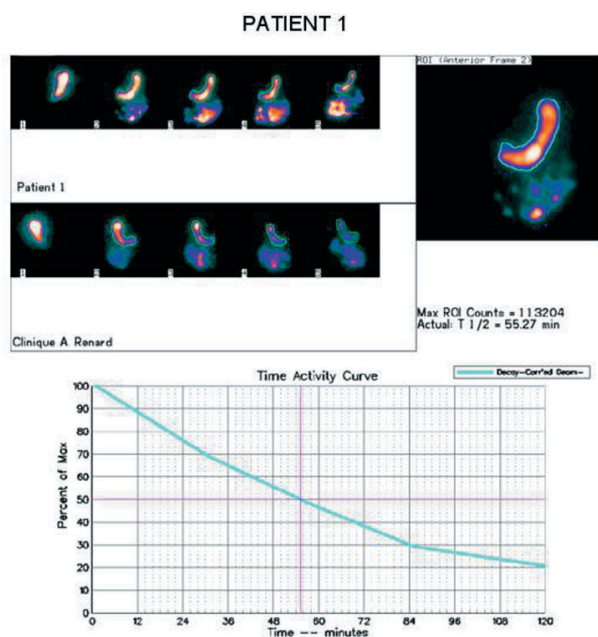


Figure 1 : Vidange gastrique normale : temps de 1/2 vidange de 55 minutes.

Patiente âgée de 54 ans présentant un diabète de type 2 découvert il y a 23 ans, insulinotraitée depuis 15 ans, sans complication connue, chroniquement mal équilibré (HbA_{1c} : 9,8 %) et qui se plaint d'inconfort abdominal sans lésion organique mise en évidence.

fier la résorption de nourriture même riche en glucides : ce phénomène explique que l'effet hyperglycémiant d'une collation sucrée est plus marquée à jeun qu'en fin de repas (dessert).

B) GASTROPARÉSIE ET PRONOSTIC VITAL

La relation entre GP et survie est controversée. Les premières études évoquaient un accroissement de la mortalité prématurée chez les individus avec GP. Cependant, ces travaux anciens étudiaient la vidange avec des repas au baryum, technique qui ne mettait en évidence que les GP sévères. Celles-ci pourraient donc être associées à une mortalité plus grande, mais les cohortes de patients étudiées sont faibles. Des études plus récentes suggèrent que les patients souffrant d'une GP asymptomatique n'ont pas un pronostic léthal plus sévère à 10 ans (13). Par contre, la durée du diabète, le score de neuropathie autonome cardiaque, la présence d'un trouble du transit oesophagien et l'existence d'une rétinopathie avancée ont tendance à être plus importants chez les patients à espérance de vie limitée. Les causes principales de décès sont cardiaques et rénales.

TRAITEMENT

A) MESURES DIÉTÉTIQUES ET ACTIVITÉ PHYSIQUE

Le traitement de la GD comporte d'abord des mesures diététiques : des repas de taille petite ou

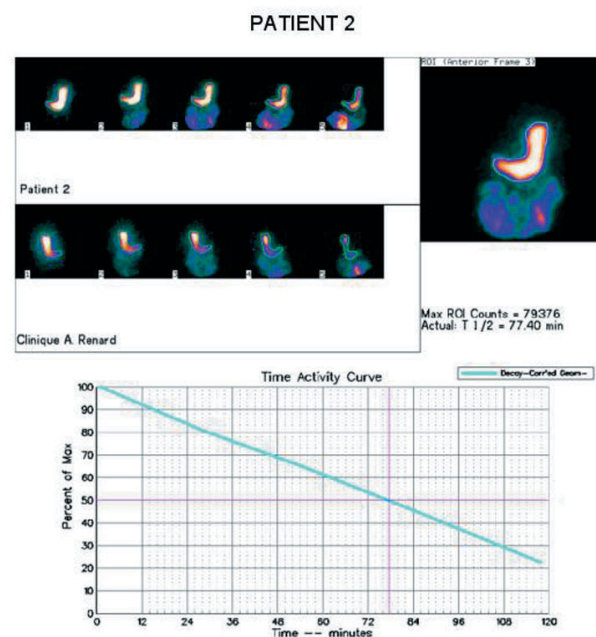


Figure 2 : Vidange gastrique retardée : temps de 1/2 vidange de 77 minutes.

Patiente âgée de 58 ans, présentant un diabète de type 2 découvert il y a 9 ans et devenu insulinorequérant depuis 1 an, compliqué d'une rétinopathie, d'une microalbuminurie, assez bien équilibré depuis l'initiation de l'insulinothérapie (HbA_{1c} : 7,1 %) et qui fut hospitalisée pour malaise associée à des hypoglycémies difficilement explicables dans un contexte de pesanteur abdominale.

moyenne, dans certains cas liquide ou semi-liquide, en évitant les excès d'apport en graisses et en fibres et en assurant un apport hydrique suffisant (1). Il est également recommandé de pratiquer une activité physique modérée, comme la marche après les repas.

B) EQUILIBRER LE DIABÈTE

Il faut améliorer l'équilibre glycémique puisque l'hyperglycémie aiguë, à elle seule, ralentit la vidange gastrique. Par ailleurs, la gastroparésie étant une complication du diabète, l'équilibration métabolique au long cours doit améliorer son incidence et sa sévérité. Il a été rapporté qu'une insulinothérapie intensive, éventuellement par voie intraveineuse permettant une correction parfaite de la glycémie, peut améliorer, au moins transitoirement, la symptomatologie de GD.

C) TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX

Plusieurs médicaments sont proposés pour le traitement de la GD (3,4,14,15), mais à ce jour leur efficacité et leur innocuité ne sont pas jugées suffisantes pour constituer, de façon systématique, un traitement au long cours. Leurs mécanismes d'action ne sont pas parfaitement connus, mais ils tendent tous à accélérer la vidange gastrique. Certains symptômes sont améliorés, même si la récupération d'une vidange normale et l'amélioration des profils

glycémiques ne sont pas acquis. Néanmoins, ces médicaments constituent la seule démarche thérapeutique possible actuellement.

La réponse à la thérapie prokinétique tend à être plus grande quand la vidange est plus retardée. Les effets mécaniques ne sont pas très bien définis : l'effet dominant semble lié aux changements dans l'organisation des contractions antroduodénales dans le sens de l'expulsion, mais la motilité de l'estomac proximal est également influencée. La concentration en glucose peut influencer la réponse aux drogues prokinétiques et, à nouveau, l'hyperglycémie limite leur efficacité.

Le *métoclopramide* (Primperan®) stimule la motricité gastro-intestinale en facilitant la libération d'acétylcholine par le plexus myentérique. Il diminue le temps de vidange gastrique. Cet effet peut s'atténuer au fil du temps, mais un certain soulagement symptomatique par le biais des propriétés anti-émétiques persiste. La dose d'entretien habituelle est de 5 à 20 mg per os, 3 à 4 fois par jour.

La *dompéridone* (Motilium®) présente des propriétés antidopaminergiques au niveau périphérique. Elle stimule la vidange gastrique et a des propriétés anti-émétiques. La dose d'entretien habituelle est de 20 à 40 mg, 3 à 4 fois par jour, 30 minutes avant le repas et avant le coucher.

Le *cisapride* (Prepulsid®) augmente la motricité gastrique, en favorisant la libération physiologique de l'acétylcholine au niveau du plexus myentérique. L'efficacité semble davantage se maintenir au long cours par comparaison au métoclopramide ou à la dompéridone. La dose d'entretien est de 5 à 10 mg, 3 à 4 fois par jour. Cependant, l'utilisation du cisapride a été fortement limitée en raison de son risque de toxicité cardiaque. En effet, le cisapride présente un risque important d'allongement de l'espace QT qui peut entraîner des torsades de pointes potentiellement fatales. Le risque est particulièrement élevé en cas d'interactions avec des médicaments qui inhibent le cytochrome P450 CYP3A4 (macrolides, antimycotiques azolés,...); il en est de même avec la consommation de jus de pamplemousse qui est contre-indiquée. L'utilisation du cisapride, médicament au départ à critère (Bf), réservé au traitement de certains troubles graves de la motilité gastro-intestinale telle que la GD après échec d'autres traitements, fût, à partir du 1er janvier 2003, soumis à surveillance dans le programme «Passreg» (début des traitements dans un environnement hospitalier sous monitoring et en prévoyant l'enregistrement des patients) (16). Depuis le 1er janvier 2005, il n'est plus disponible qu'en délivrance

hospitalière après enregistrement des conditionnements demandés par les médecins spécialistes en gastroentérologie, endocrinologie ou pédiatrie. La préparation Prepulsid® est mise à disposition par la firme Janssen auprès des pharmacies hospitalières.

L'*érythromycine*, un macrolide qui a un effet agoniste de type motiline, vraisemblablement en se fixant sur ses récepteurs, peut également être utilisé en cas de GD réfractaire aux autres traitements. Il s'agit d'un puissant prokinétique lorsqu'elle est administrée en intraveineux (3 mg/kg, 3 fois par jour) (1). L'érythromycine peut donc être particulièrement intéressante dans la phase initiale du traitement des formes graves de GD, en milieu hospitalier. Malheureusement, les formulations orales sont moins efficaces. Des études sur des analogues de l'érythromycine ayant une activité agoniste sur les récepteurs de la motiline, mais dépourvus d'activité antibactérienne, sont en cours de développement (17).

Enfin, la *lévosulpiride* (Levopraid®), antagoniste des récepteurs D2 à la dopamine, améliore la vidange gastrique et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) dans des études de 6 mois chez des patients diabétiques de type 1 (18).

D) TRAITEMENT CHIRURGICAL

La mise en place d'une gastrojéjunostomie pour nutrition entérale permet d'assurer une alimentation dans les cas très sévères de GD. D'autres techniques (pyloroplastie) ont été expérimentées, y compris une résection gastrique (19), mais avec des succès limités.

E) STIMULATION ELECTRIQUE GASTRIQUE A HAUTE FREQUENCE

L'implantation d'un stimulateur électrique par voie chirurgicale, en sous-cutané dans la paroi abdominale, prolongé par une électrode implantée dans la musculature lisse de l'estomac, s'accompagne de résultats plutôt encourageants chez 48 patients diabétiques avec GD dans une étude américaine (20). Après 6 mois, on observe une amélioration des symptômes digestifs et une diminution du nombre d'hospitalisations. La vidange gastrique n'est pas véritablement améliorée, mais le taux d'HbA_{1c} s'est abaissé après un an. Cependant, chez trois patients, le système a dû être retiré en raison d'une infection au site d'implantation, chez un quatrième, à cause d'un volvulus.

F) TRAITEMENT PAR LA TOXINE BOTULIQUE

La pression excessive au niveau du pylore intervient partiellement dans la physiopathologie de la GD (*vide supra*). Dans une étude ouverte récemment publiée (21), 8 patients souff-

frant d'un diabète de type 1 et d'une GD sévère ne répondant pas aux traitements classiques ont subi l'administration, par voie endoscopique, de toxine botulique dans la musculature lisse du pylore. Cette approche inhibe temporairement la libération d'acétylcholine et favorise une paralysie transitoire des muscles pyloriques. Dans cette étude, on observe une amélioration significative du score symptomatique, associée à une tendance à l'augmentation des besoins de l'insuline, à une prise de poids et à une accélération de la vidange gastrique.

CONCLUSION

La GD est sous-estimée dans la population diabétique car sa recherche n'est pas systématique, contrairement à celle d'autres complications (rétinopathie, néphropathie). Seule l'existence de symptômes digestifs évocateurs ou une évolution non prédictible de la glycémie conduisent le clinicien à sa recherche, généralement par l'étude scintigraphique de la vidange gastrique des solides, un examen relativement élaboré et d'un certain prix. Une fois le diagnostic établi, les possibilités thérapeutiques actuelles ne sont guère satisfaisantes. Il paraît d'autant plus important d'essayer de résoudre ce problème de la GD que, intuitivement, on peut supposer que cette étape précoce de la digestion n'est pas sans importance dans l'évolution des glycémies, et donc dans l'équilibration globale du diabète. La GD mérite certainement une plus grande attention de la part du clinicien, notamment pour mieux ajuster les traitements diététiques et les schémas insuliniques.

RÉFÉRENCES

- Valensi P, Gautier JF, Amarenco G, et al.— Recommandations de l'ALFEDIAM. Neuropathie autonome chez le diabétique. *Diab Metab*, 1997, **23**, 89-99.
- Valensi P, Miossec P, Attali JR.— *Vidange gastrique et instabilité du diabète*. Journées de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu, Flammarion, Médecine- Sciences, Paris, 1995, 258-270.
- Horowitz M, O'Donovan D, Jones KL, et al.— Gastric emptying in diabetes : clinical significance and treatment. *Diabetic Med*, 2002, **19**, 177-194.
- Camilleri M.— Advances in diabetic gastroparesis. *Rev Gastroenterol Dis*, 2002, **2**, 47-56.
- De Block CE, De Leeuw IH, Pelckmans PA, et al.— Delayed gastric emptying and gastric autoimmunity in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 912-917.
- Jones KL, Russo A, Stevens JE, et al.— Predictors of delayed gastric emptying in diabetes. *Diabetes Care*, 2001, **24**, 1264-1269.
- Rock E, Malmud LS, Fisher RS.— Motor disorders of the stomach. *Med Clin N Amer*, 1981, **65**, 1269-1289.
- Folwaczny C, Wawarta R, Otto B, et al.— Gastric emptying of solid and liquid meals in healthy control compared with long-term type 1 diabetes mellitus under optimal glucose control. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2003, **111**, 223-229.
- Victor G.— Les méthodes d'évaluation de la motricité gastrique chez le diabétique. *Revue de l'ACOMEN*, 1999, **5**, 355-368.
- Groupe de travail de Gastroentérologie nucléaire de la Société Belge de Médecine Nucléaire.— *Standardisation du test de vidange gastrique par la méthode isotopique. 1991 avec la collaboration de Janssen Pharmaceutica*.
- Couturier O, Victor G, Faivre-Chauvet A, et al.— Guide de bonnes pratiques en scintigraphie de la vidange gastrique. *Médecine Nucléaire Imagerie Fonctionnelle et Métabolique*, 2002, **26**, 211-219.
- Ishii M, Nakamura T, Kasai F, et al. - Altered postprandial insulin requirement in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care*, 1994, **17**, 901-903.
- Kong MB, Horowitz M, Jones KL, et al.— Natural history of diabetic gastroparesis. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 503-507.
- O'Donovan D, Feinle-Bisset C, Jones K, Horowitz M.— Idiopathic and diabetic gastroparesis. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2003, **6**, 299-309.
- Traitement médicamenteux de la gastroparésie. *Folia Pharmaceutica*, avril 2001, **28**, 28-30.
- Folia Pharmaceutica*, février 2003, **30**, 13.
- Ishii M, Nakamura T, Kasai F, et al.— Erythromycin derivative improves gastric emptying and insulin requirement in diabetic patients with gastroparesis. *Diabetes Care*, 1997, **20**, 1134-1137.
- Melga P, Mansi C, Ciuchi E, et al.— Chronic administration of levosulpiride and glycemic control in IDDM patients with gastroparesis. *Diabetes Care*, 1997, **20**, 55-58.
- Bell DSH, Ovalle F.— Gastroparesis cured by gastrectomy. *Diabetes Care*, 1999, **22**, 1000-1001.
- Lin Z, Forster J, Sarosiek I, McCallum R.— Treatment of diabetic diabetic by high-frequency gastric electrical stimulation. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1071-1076.
- Lacy B, Crowell M, Schettler-Duncan A, et al.— The treatment of diabetic gastroparesis with botulinum toxin injection of the pylorus. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 2341-2347.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Docteur Marie-Pierre Stassen, Clinique André Renard, Herstal.