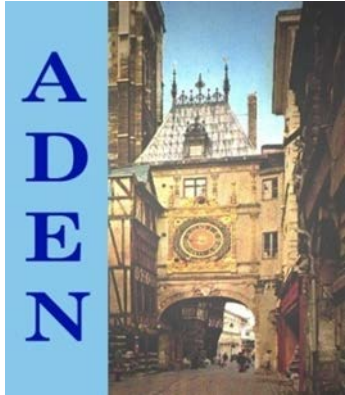




Inserm UMR-1073



TUBE DIGESTIF et DIABETE

Philippe DUCROTTE

FMC HGE JFHOD 18/03/2016



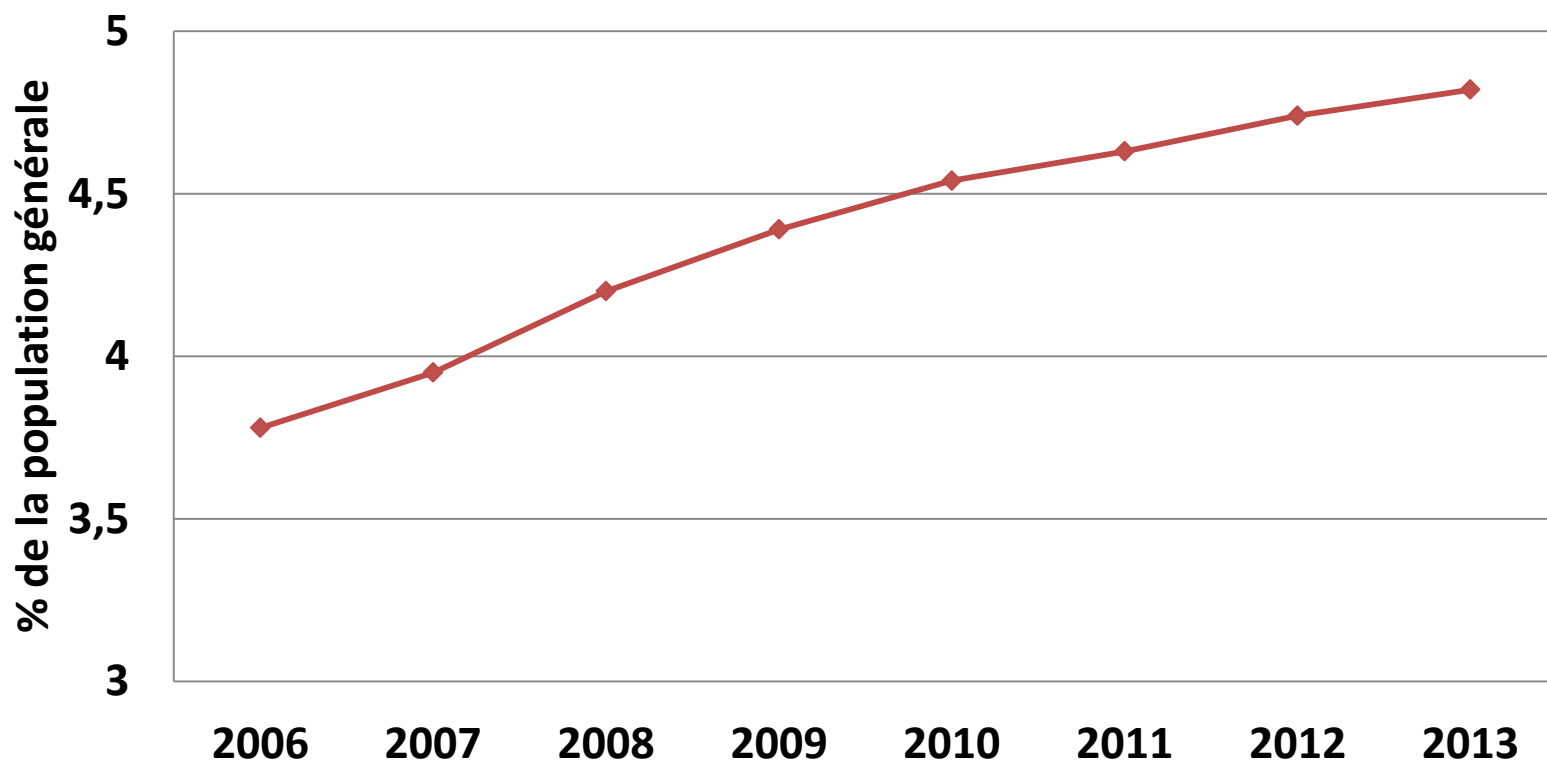
- **OBJECTIFS PEDAGOGIQUES**

- Connaître les différentes pathologies digestives associées au diabète
- Connaître les mécanismes provoquant les troubles moteurs
- Connaître la prise en charge de la gastroparésie diabétique

CONFLITS D'INTÉRÊT

- **Aucun**

Prévalence du diabète en France



INVS 2013

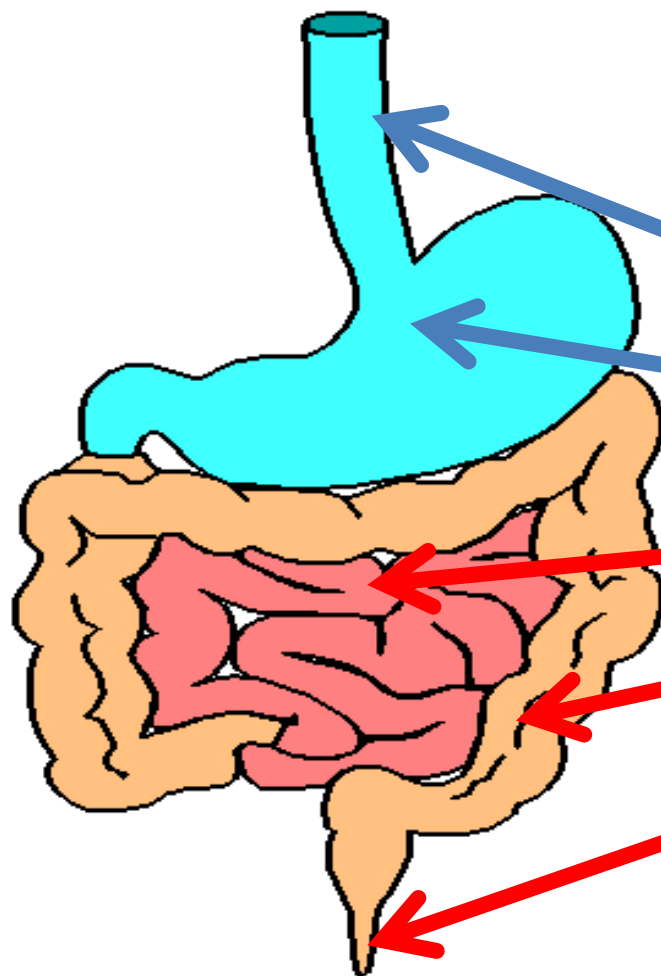


Prévalence des symptômes digestifs chez les diabétiques

Type de symptômes	Témoins (n=8185)	Diabétiques (n =423)	RR ajusté * (IC 95%)
Oesophagien	11.5 %	15.4 %	1.44 (1.1-19)
Orientant vers un trouble moteur digestif haut	15.3 %	18.2 %	1.75 (1.3-2.3)
Symptôme Intestinal	18.9 %	26.0 %	1.84 (1.4-2.3)
Diarrhée	10.0 %	15.6 %	2.06 (1.6-2.7)
Constipation	9.2 %	11.4 %	1.54 (1.1-2.1)

* Ajustement sur l'âge et le sexe

Bytzer P et al Arch Intern Med 2001



*Impact sur l'équilibre
du diabète*

**ALTERATION
de la
MOTRICITE
et de la
SENSIBILITE**

*Impact sur la qualité
de vie de l'individu*

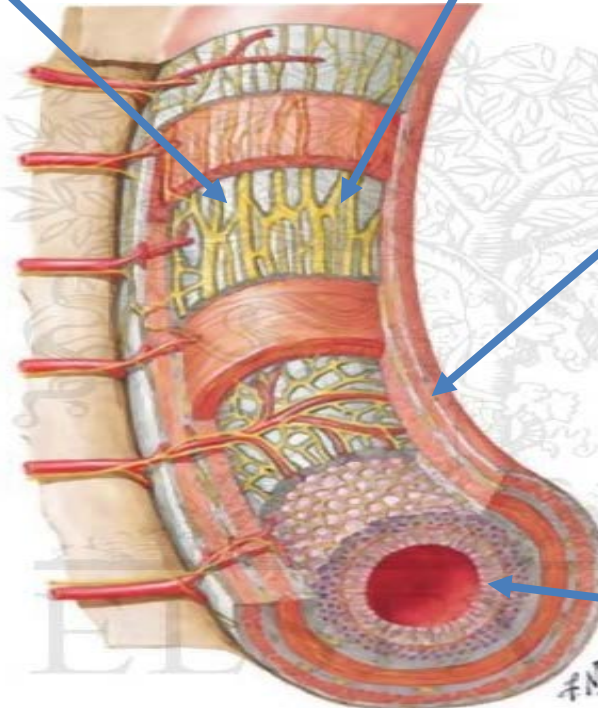


**Moins d'influx inhibiteurs
pour le muscle lisse**
(perte de la NO synthase)

Disparition des cellules de Cajal

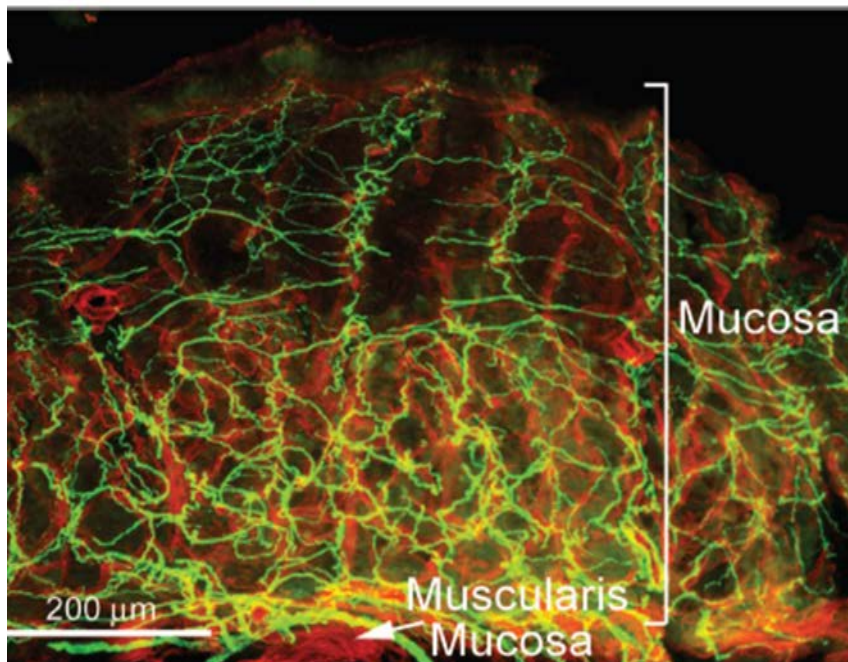
Atrophie musculaire lisse
avec baisse de l'IGF-1

**Dysfonction immunitaire
(macrophages type 2)**
avec perte de la protection cellulaire

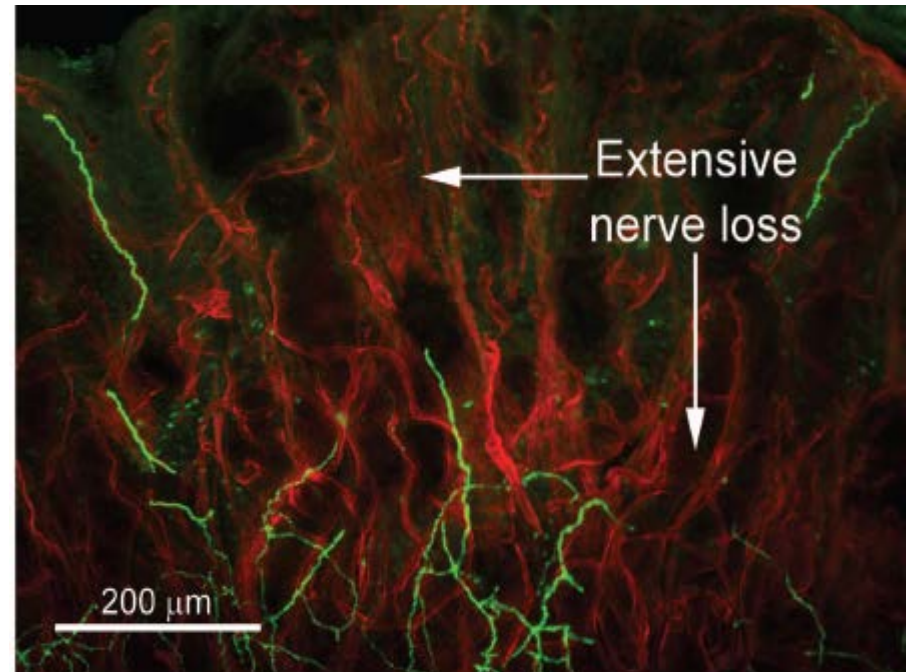




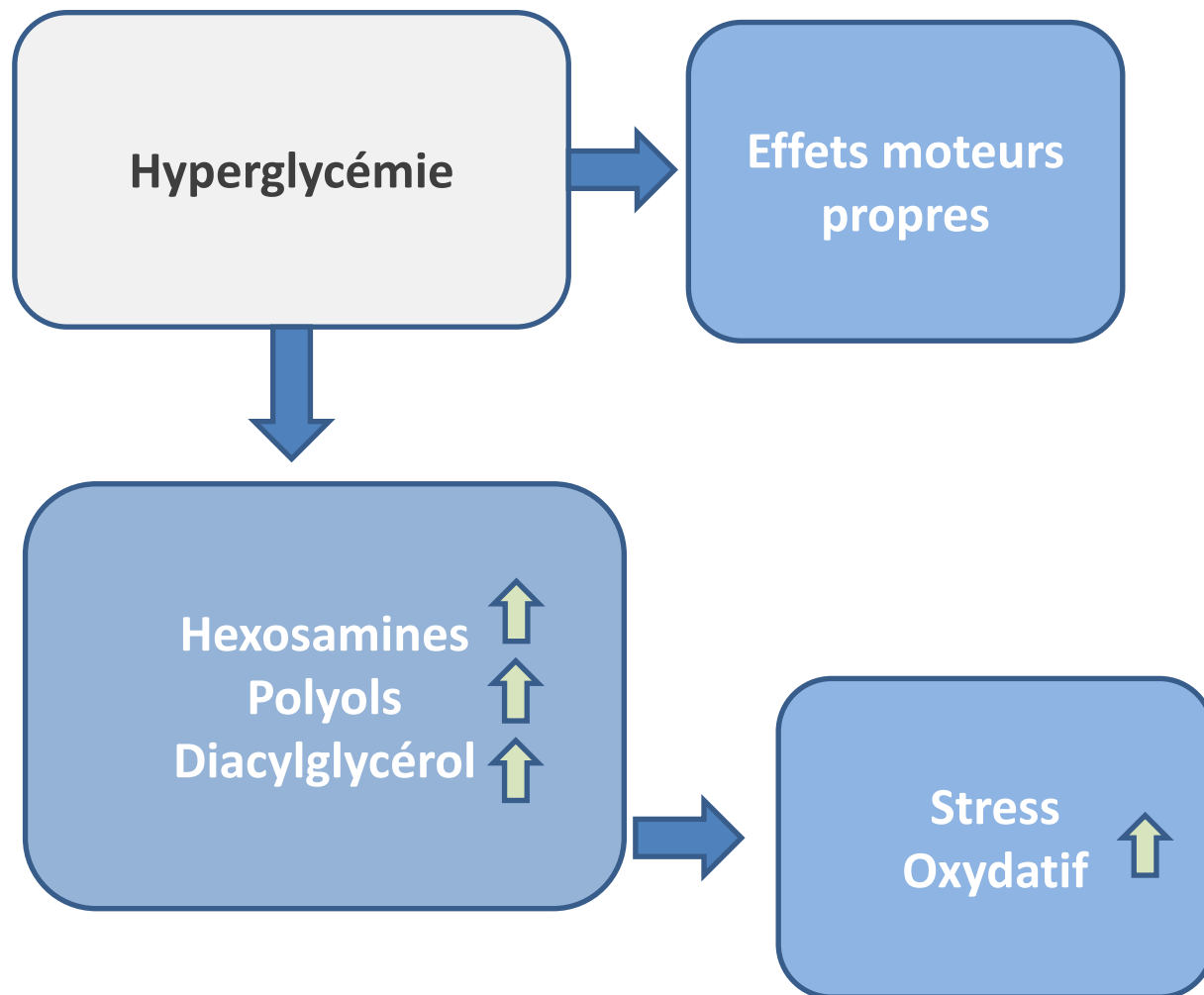
Perte neuronale entérique au cours du diabète

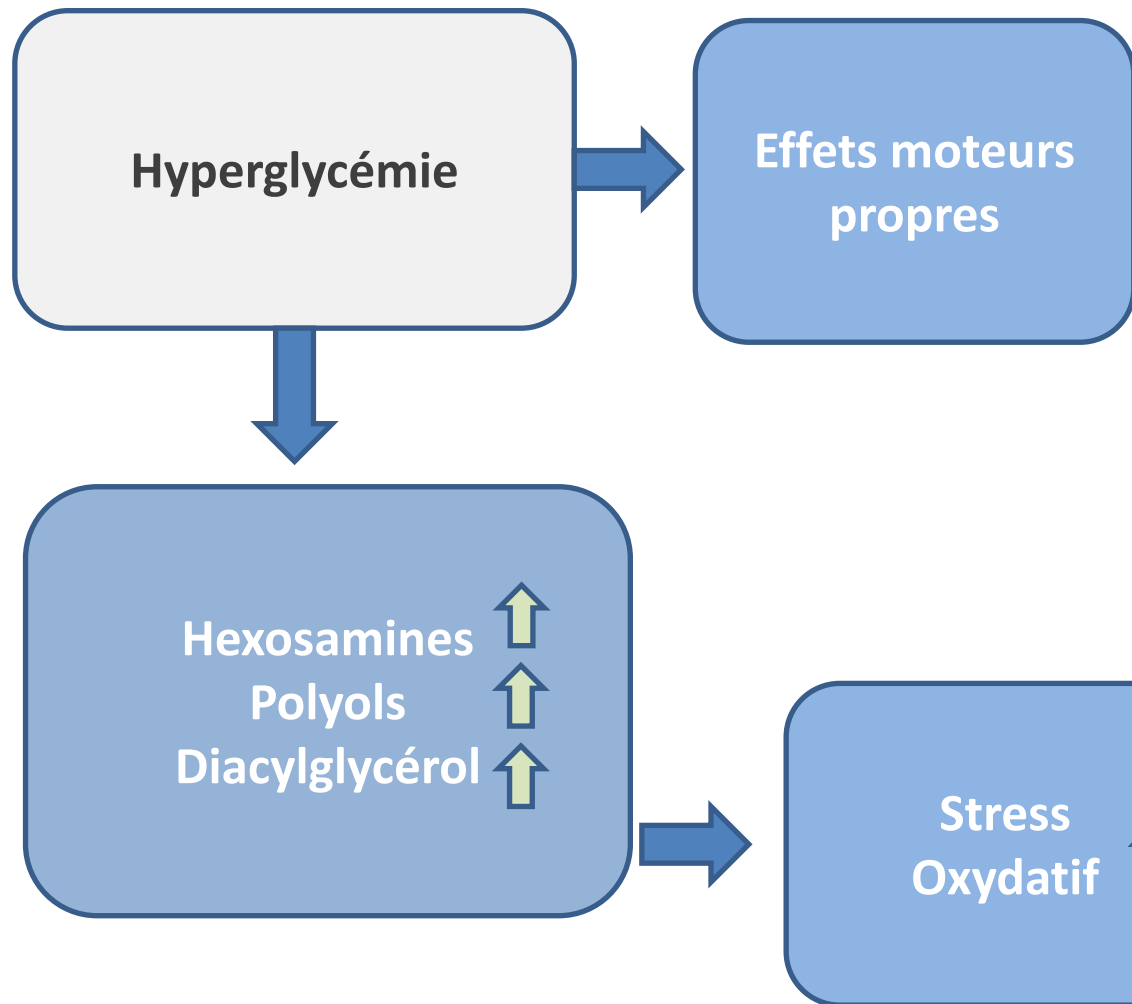


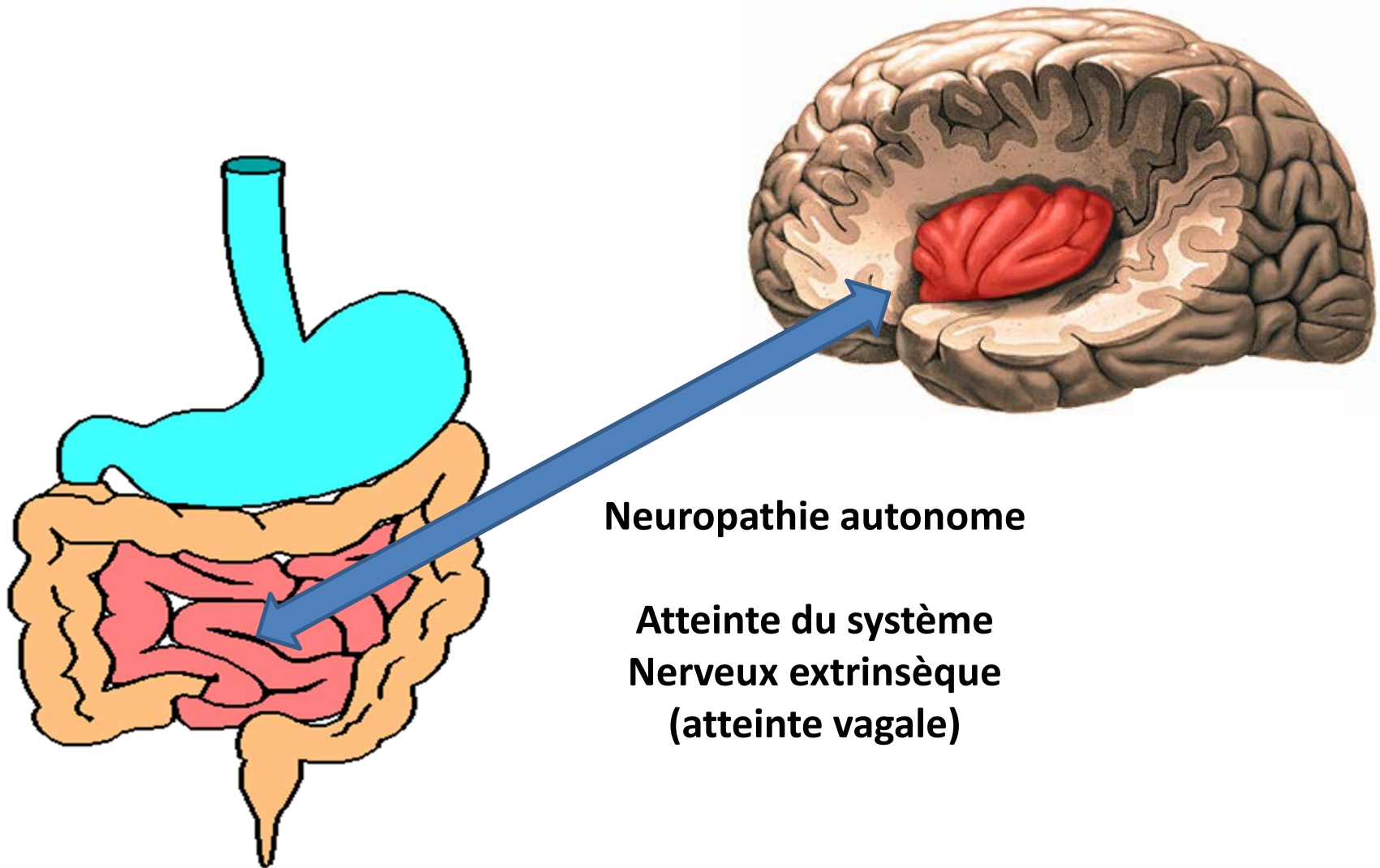
Témoin



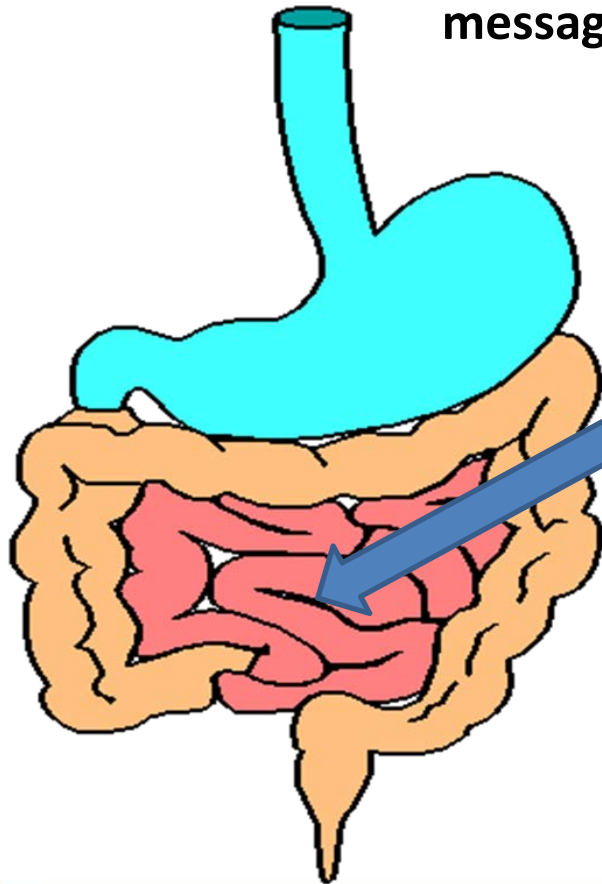
Diabétique





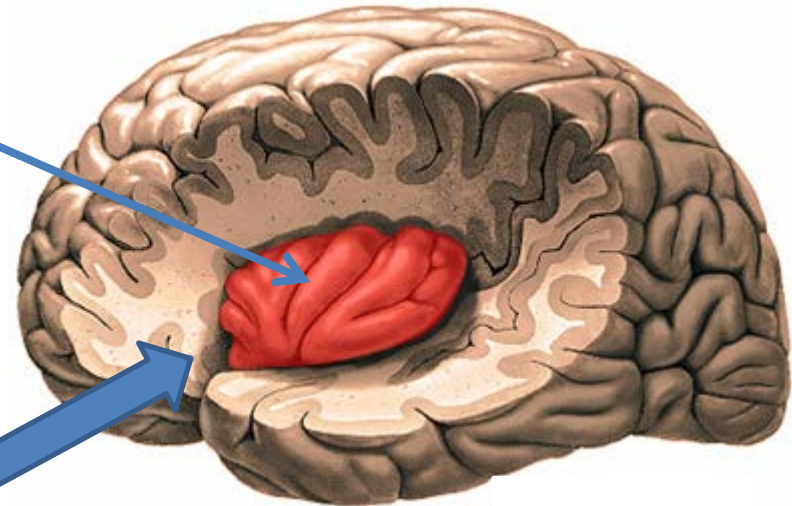


INSULA
altération de
l'intégration des
messages sensitifs



Neuropathie autonome

**Atteinte du système
Nerveux extrinsèque
(atteinte vagale)**





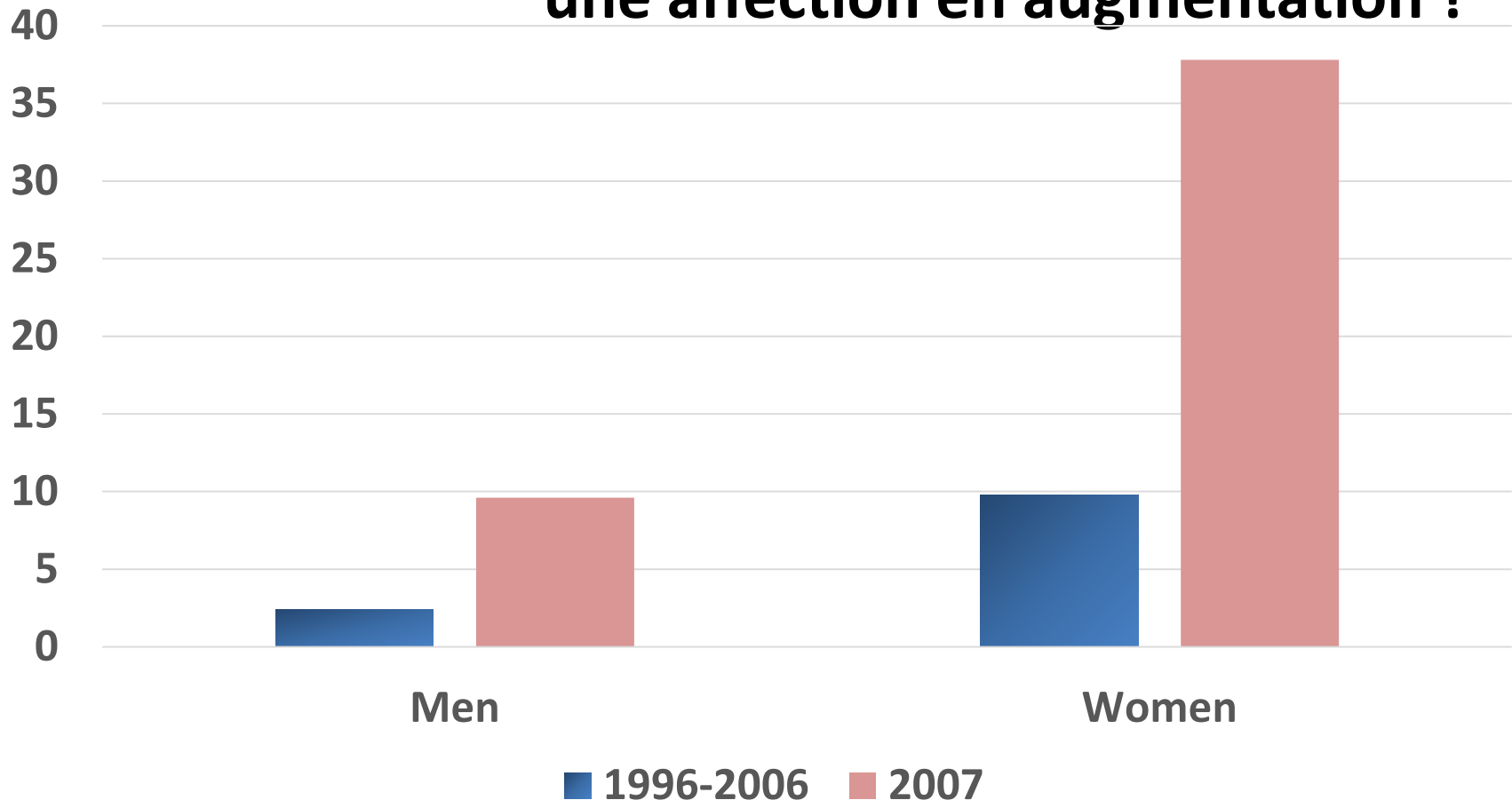
Gastroparésie diabétique

- Symptômes attribuables à une GP chez 5 à 12 % des patients diabétiques ¹
- Incidence cumulée ²
 - Type 1 : 4.8 %
 - Type 2 : 1 %
 - Individus non diabétiques : 0.1 %
- Diabète > 10 ans ³
- En cas de diabète de Type 1 : association avec neuropathie, néphropathie et rétinopathie ³

1. Maleki D et al Arch Intern Med 2000;160:2008-14 ; 2. Jung HK et al Gastroenterology 2009;136:1225-33; 3. Keshavarzian A et al Am J Gastroenterol 1987;82:29-35

Gastroparésie diabétique: une affection en augmentation ?

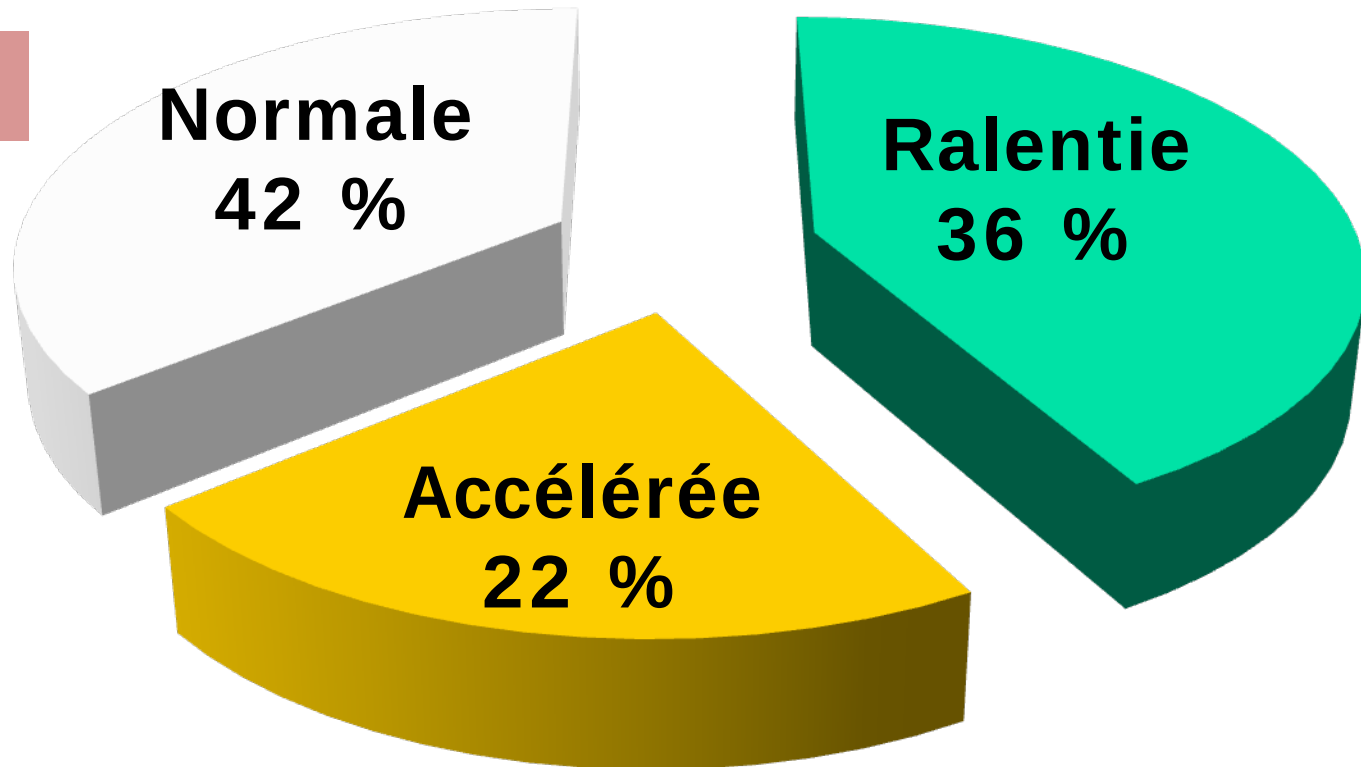
Prevalence /100 000



Jung HK et al Gastroenterology 2009; Camilleri M Clin Gastroenterol Hepatol 2011

Vidange gastrique chez les diabétiques ayant des symptômes digestifs évoquant une gastroparésie

N = 129



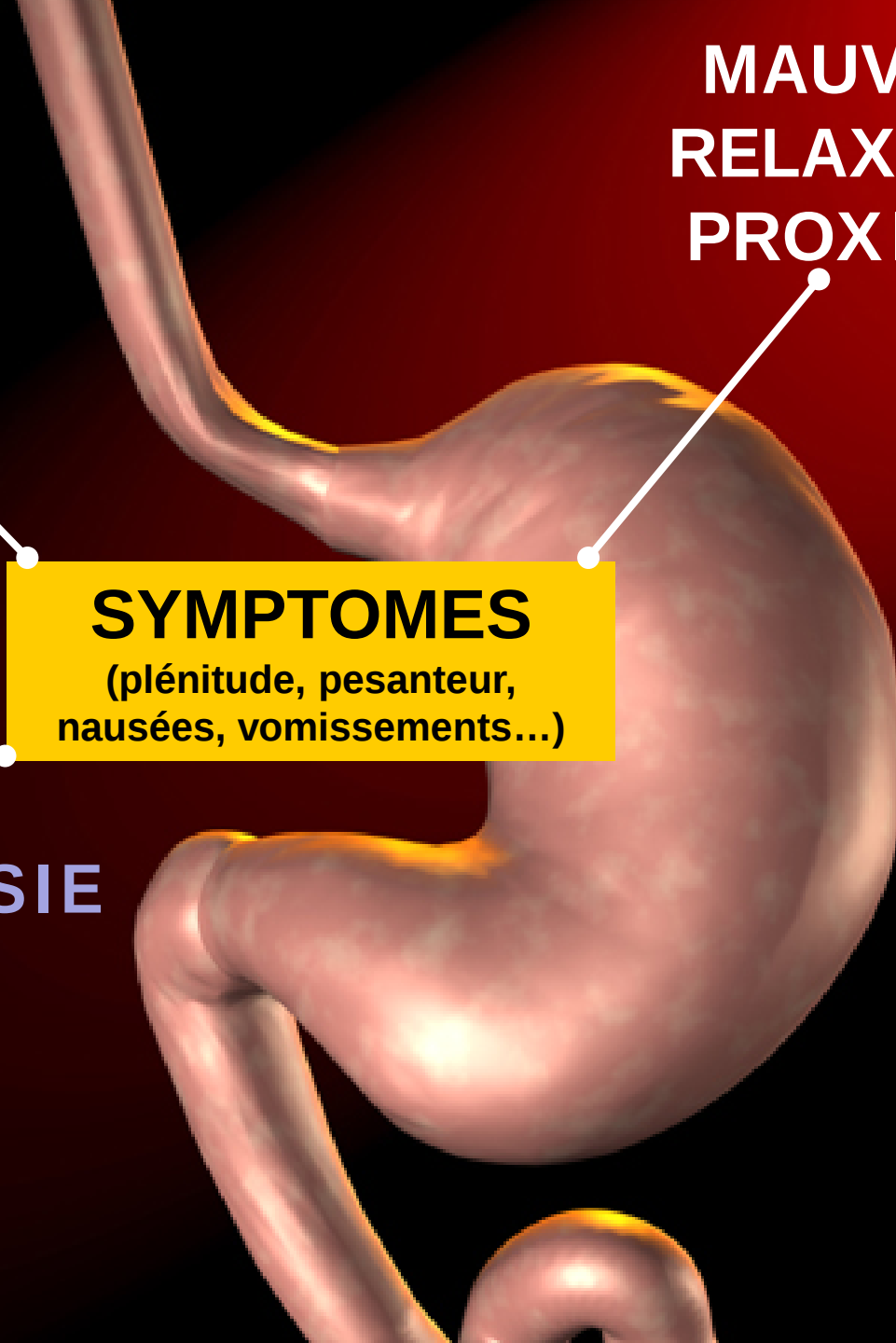
**TROUBLES
SENSITIFS**

**MAUVAISE
RELAXATION
PROXIMALE**

SYMPTOMES

(plénitude, pesanteur,
nausées, vomissements...)

GASTROPARESIE



**TROUBLES
SENSITIFS**

**MAUVAISE
RELAXATION
PROXIMALE**

SYMPTOMES

(plénitude, pesanteur,
nausées, vomissements...)

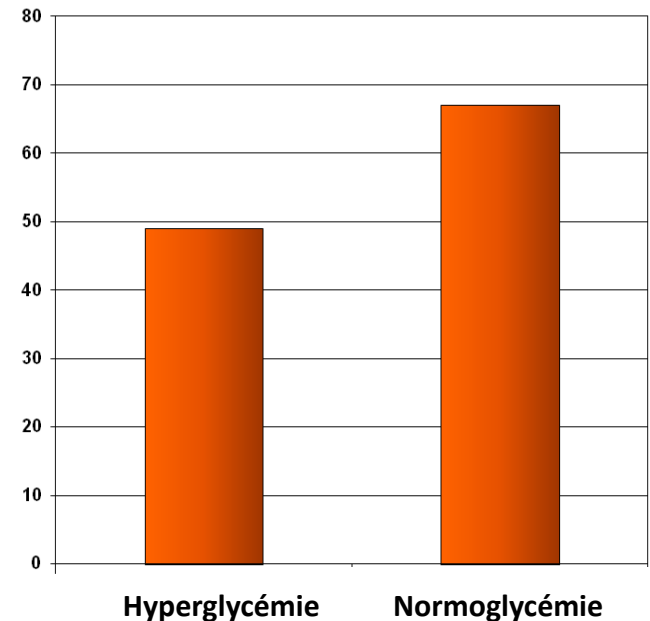
GASTROPARESIE

**NECESSITE
DE DOCUMENTER LA GASTROPARESIE**

Gastroparésie : Traitement

- Recommandations diététiques
- Régularisation glycémique
- Prokinétiques
 - Métopoclopramide
 - Erythromycine,
effet atténué par
l'hyperglycémie
 - Azithromycine

Evacuation (%)



Sogabe J Gastroenterol 2000; De Block CEM Current Diabetes Review 2006;
Abell T Neurogastroenterol Motil 2006
Camilleri M Clin Gastroenterol Hepatol 2013

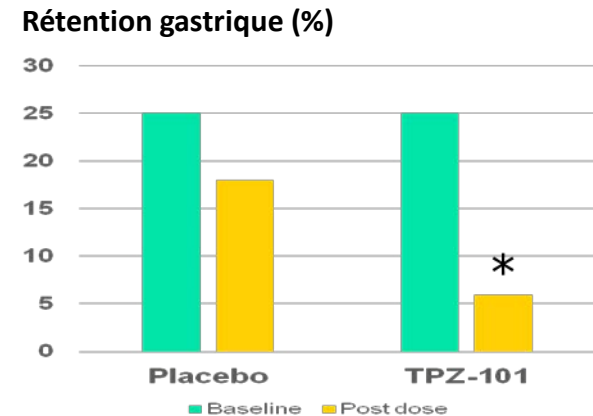
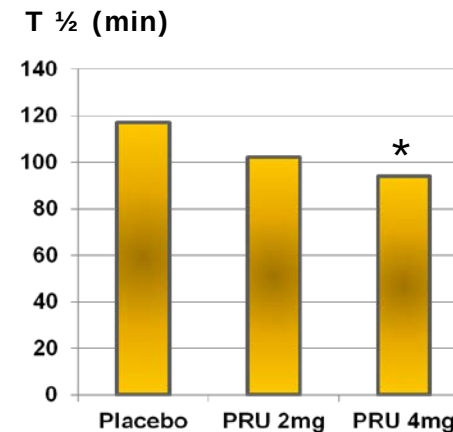
Autres options médicamenteuses

1. Agonistes des récepteurs 5HT4

Prucalopride
Velusetrag

2. Agonistes de la ghréline (TPZ-101 ou relamosuline)

IV : efficacité (+)
p.o : efficacité (-)
(10-20 mg/j pdt 12 sem)

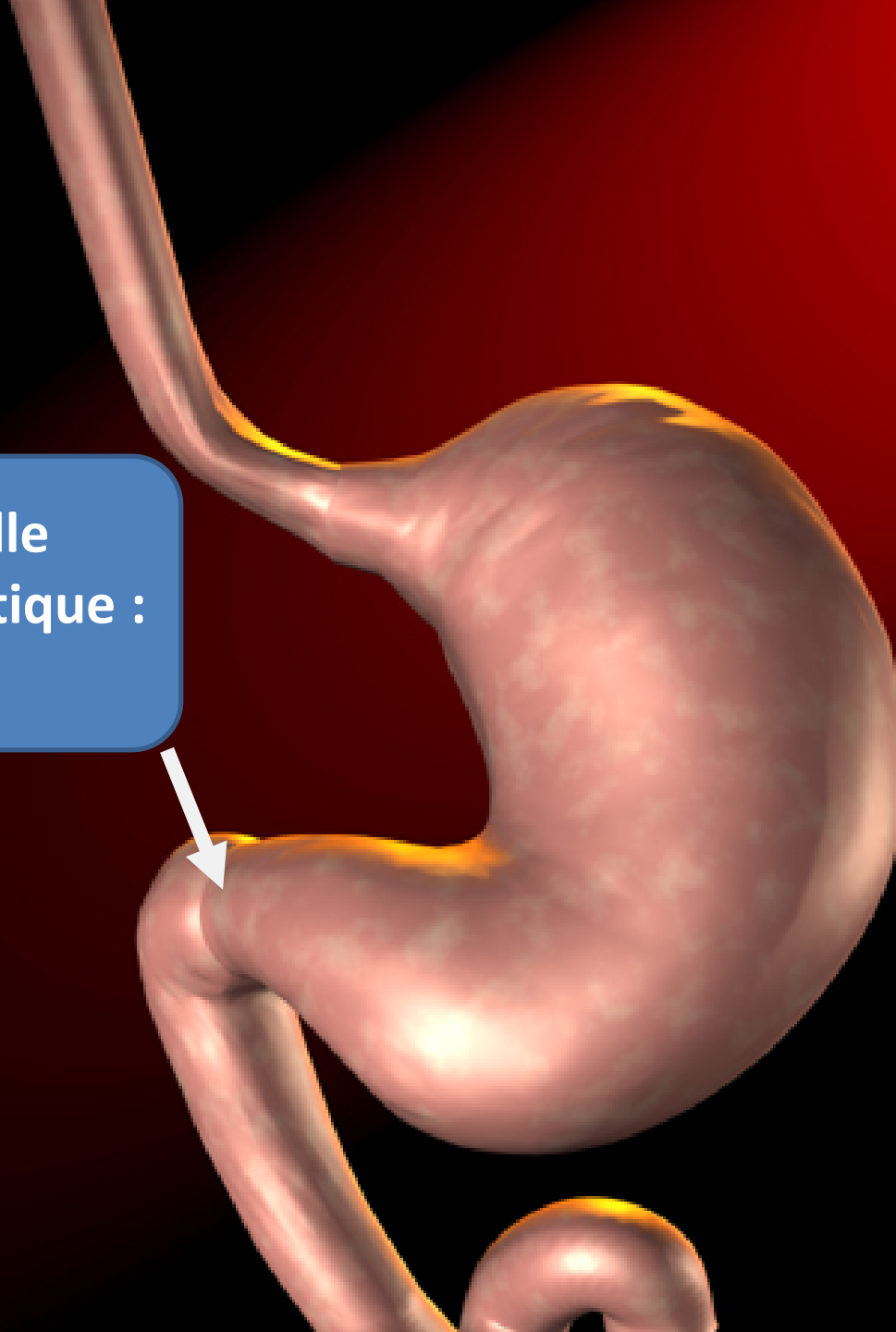


Bouras et al Gastroenterology 2001 ; Sakamoto Y J Neurogastroenterol Motil 2011

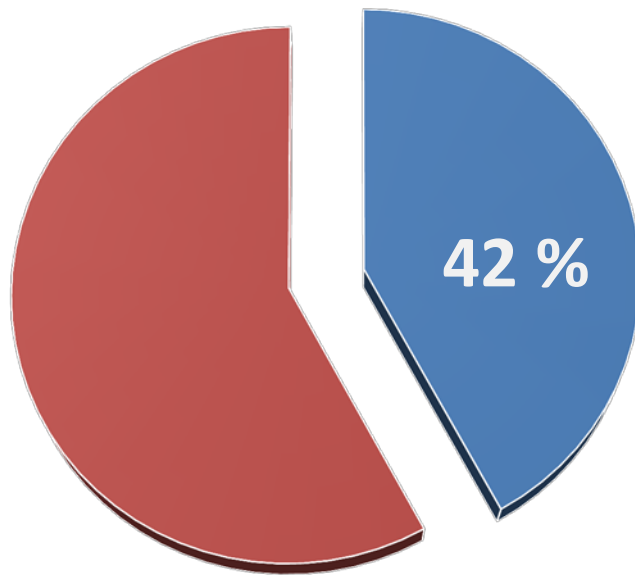
Ejskjaer N et al Neurogastroenterol Motil 2010; Mc Callum RW et al Neurogastroenterol Motil 2013

Camilleri M Clin Gastroenterol Hepatol 2016

**Une nouvelle
Cible thérapeutique :
Le pylore**



Distensibilité pylorique étudiée par la technique De l'Endoflip® en cas de gastroparésie



■ Faible distensibilité ■ Distensibilité normale

- Dans ce sous-groupe
 - efficacité d'un geste sur le pylore
 - Efficacité accrue si motricité antrale diminuée
- Quel geste ? :
 - Toxine botulique ?
 - Dilatation ?
 - Myotomie endoscopique ?

*Gourcerol G Aliment Pharmacol Ther 2015; Snape W Neurogastroenterol Motil 2016
Camilleri M Clin Gastroenterol Hepatol 2016*

Gastroparésie réfractaire : stimulation électrique ?



Gastroparésie réfractaire : stimulation électrique ?



**Etudes ouvertes
(n=20)**

**Succès > 60 % des cas
Meilleur équilibre du diabète**

**Etudes contrôlées
randomisées
avec cross-over (n=3)**

**Pas de démonstration de l'efficacité
de la technique**



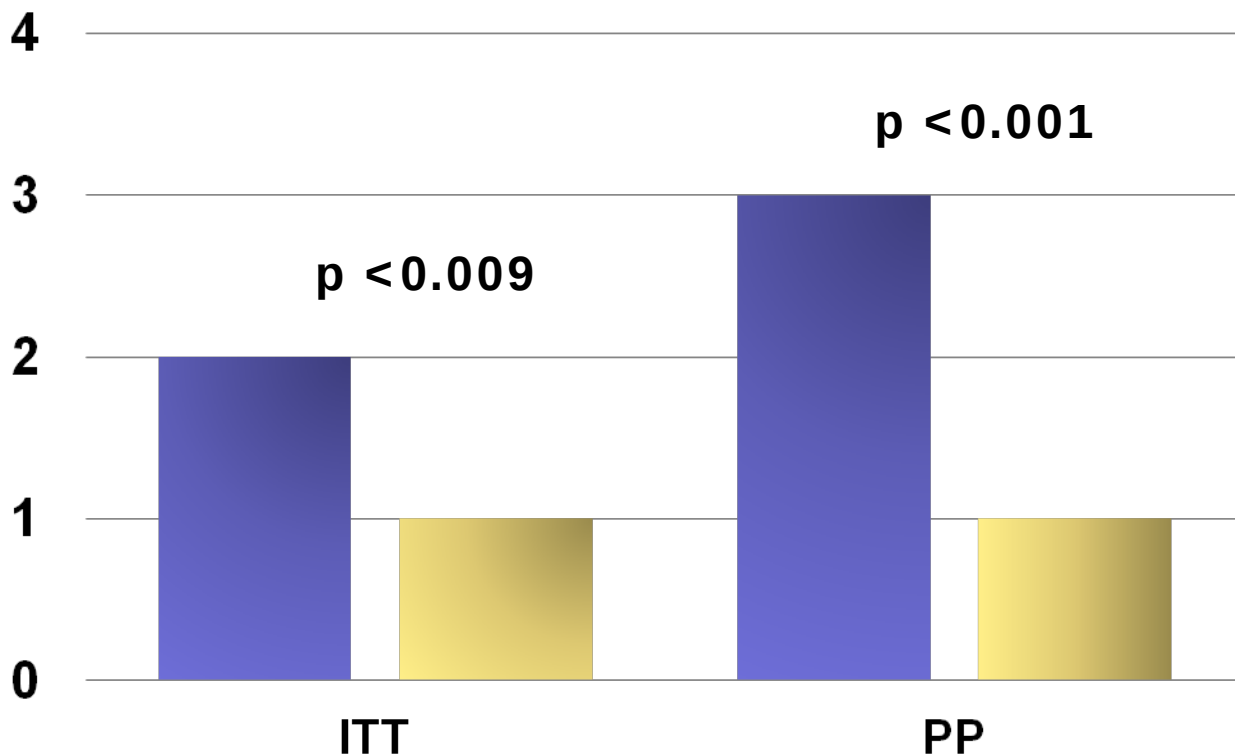
Résultats de l'étude ENTERRA[®]

Avant traitement : 0 [0-3]

19 centres
172 patients

Fréquence des vomissements

Fréquence des vomissements
4 : aucun
3: < 1 /mois
2: < 1 /semaine
1: plusieurs/semaine
0: quotidiens



■ ON ■ OFF

Benéficé observé dans les populations diabétiques et non diabétiques



Symptômes digestifs chez les diabétiques

Type de symptômes	Témoins (n=8185)	Diabétiques (n =423)	RR ajusté * (IC 95%)
Oesophagien	11.5 %	15.4 %	1.44 (1.1-19)
Orientant vers un trouble moteur digestif haut	15.3 %	18.2 %	1.75 (1.3-2.3)
Intestinal	18.9 %	26.0 %	1.84 (1.4-2.3)
Diarrhée	10.0 %	15.6 %	2.06 (1.6-2.7)
Constipation	9.2 %	11.4 %	1.54 (1.1-2.1)

* Ajustement sur l'âge et le sexe

Bytzer P et al Arch Intern Med 2001

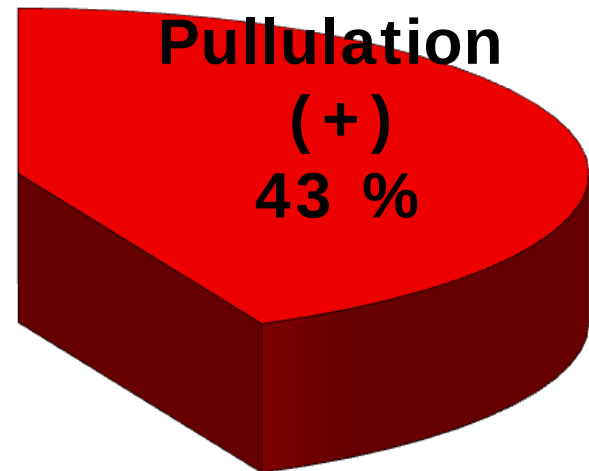
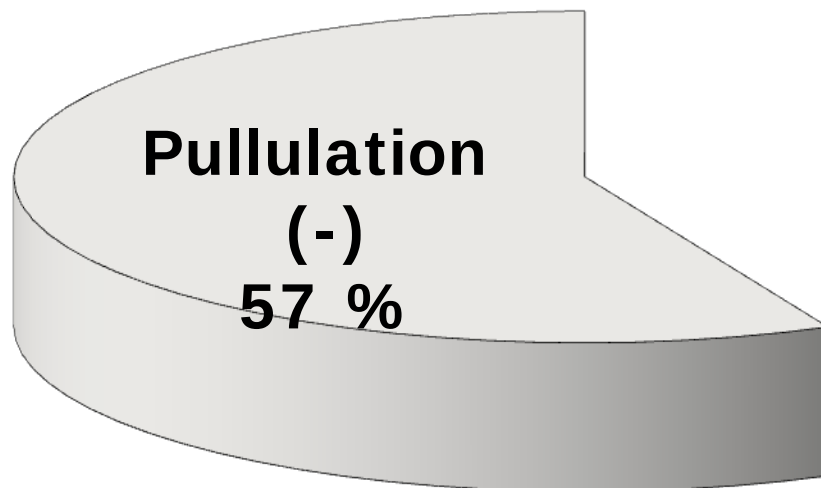


La diarrhée du diabétique : multifactorielle

- *Cause en rapport avec l'atteinte diabétique digestive :*
 - Motricité anormale du grêle (neuropathie entérique)
 - Colonisation bactérienne chronique du grêle (++)
 - Motricité colique anormale
 - Dysfonction pancréatique
 - Anomalies de la sécrétion intestinale
- *Origine liée au diabète mais sans lien avec l'atteinte diabétique digestive :*
 - Médicaments (metformine +++)
- *Origine autre que le diabète*
 - Exemple: Cancer colique

Colonisation bactérienne chronique du grêle

35 diabétiques avec diarrhée chronique (> 200 g/j)



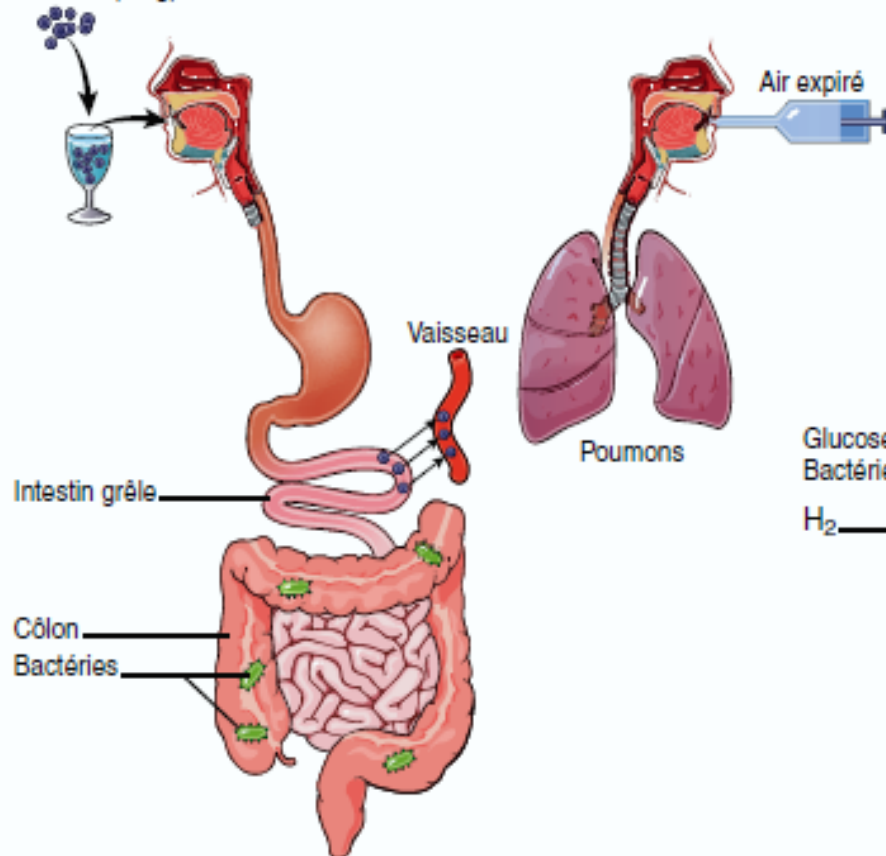
Poids de selles $p < 0.05$
Score symptomatique $p < 0.05$

Virally-Monod M Diabetes Metabolism 1998



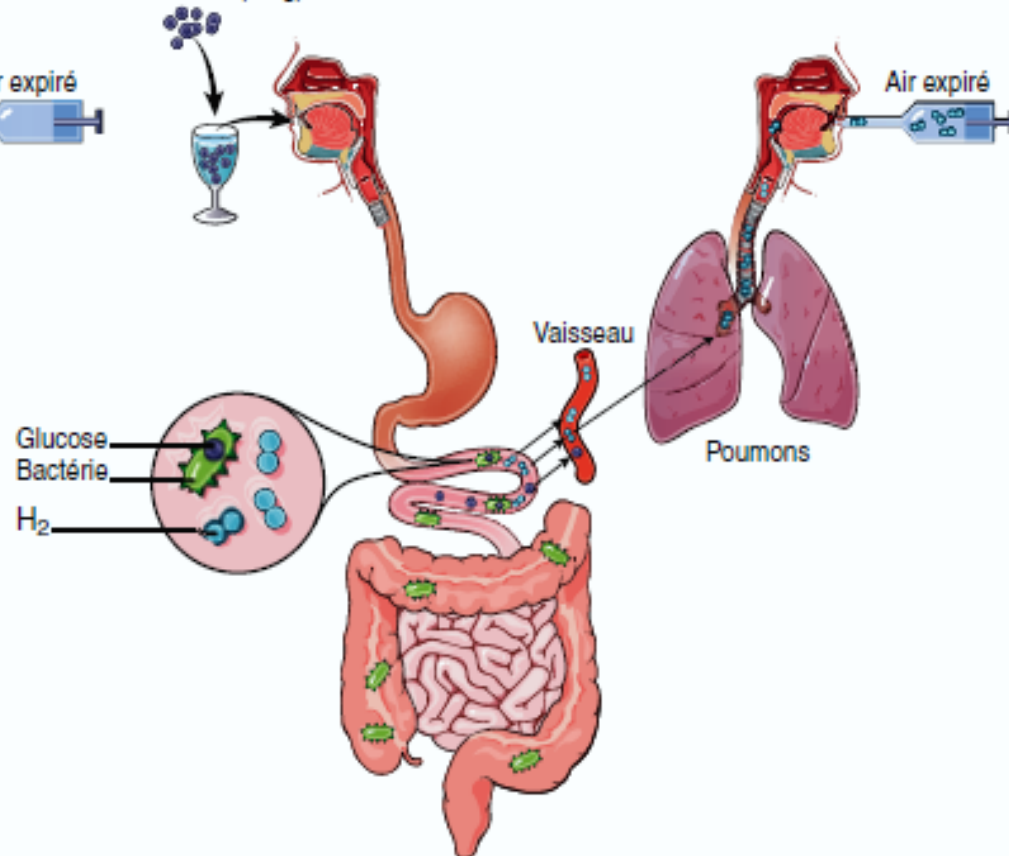
A - Situation normale

Glucose (50 g)



B - Pullulation bactérienne dans l'intestin grêle

Glucose (50 g)



Antibiotiques ayant une activité démontrée dans les CBCG

	Dose (mg/jour)
• Amoxicilline-Acide clavulanique	500 x 3
• Ciprofloxacin	250 x 2
• Norfloxacin	400 x 2
• Métronidazole	250 x 2
• Néomycine	500 x 4
• Tétracyclines	250 x 4
• Rifaximine	400 x 3



Modalités pratiques du traitement

1. Initialement

Antibiothérapie pendant 7 à 10 jours

2. Ensuite

Cures discontinues 5 à 10 jours / mois ?

Traitement continu à dose minimale ?

Changer d'antibiotiques régulièrement



LES CINQ POINTS FORTS

L'équilibre glycémique est un objectif thérapeutique majeur pour améliorer l'efficacité de la prise en charge des complications digestives.

Il faut savoir évoquer une gastroparésie, souvent paucisymptomatique, devant des difficultés d'équilibration glycémique.

La diarrhée du diabétique est le plus souvent plurifactorielle. Un test thérapeutique par antibiotiques peut être intéressant dans l'hypothèse d'une pullulation microbienne qui existerait dans près d'un cas sur deux.

La cause iatrogène (biguanides) est toujours à évoquer devant une diarrhée chez un diabétique de type 2.

L'incontinence fécale, que le patient qualifie parfois de « diarrhée », est favorisée par les troubles du transit, un trouble de la sensibilité rectale et/ou une incompétence sphinctérienne.



Conséquence pratique : nécessité de documenter la GP

Technique	Avantages	Inconvénients
Scintigraphie sur 2 heures ¹	- Technique de référence - Solides + Liquides	- Mauvaise disponibilité des gamma caméras
Test respiratoire à l'acide octanoïque marqué Au C13 ²	- Excellente corrélation avec scintigraphie - Bonne acceptabilité - Reproductibilité	- Vidange des solides uniquement - Peu d'appareil
Marqueurs radio opaques ³ 10 marqueurs ASP à H0,H2,H4,H6	- Simplicité	- Test de débrouillage - Particules non digestibles

1. Tougas G Am J Gastroenterol 2000; 2. Deltenre Eur j Gastroenterol 2000
3. Poitras P Dig Dis Sci 1997