

Prise en charge de l'insulino résistance et ses médicaments

Professeur Henri GIN, Diabétologue, Bordeaux

L'insulino résistance est passée du stade du concept au stade de réalité. Mais dans les faits les choses sont beaucoup plus complexes car les acteurs de l'insulino résistance sont nombreux : parfois l'insuline elle-même, le plus souvent les tissus, cibles de l'action de l'insuline (foie, tissu adipeux, muscles, le récepteur de l'insuline et son environnement).

Pourront donc intervenir sur l'insulino résistance de l'organisme, tous les éléments susceptibles d'interférer avec l'un de ces acteurs ; citons l'adiposité et la musculature du sujet, l'activité métabolique des tissus adipeux ou l'activité physique du tissu musculaire, l'équilibre alimentaire, la situation hormonale et inflammatoire de l'organisme et enfin, certaines médicaments. Jusqu'à un passé récent, on a parlé des médicaments de l'insulino résistance en évoquant les biguanides. En fait aujourd'hui, la situation se simplifie et se complique en même temps ; nous devons parler des médicaments de l'insulino résistance, plutôt ciblées sur tel ou tel tissu, site d'action de l'insuline ; c'est ainsi que les biguanides sont plutôt des médicaments de l'insulino résistance hépatique (production hépatique de glucose plus ou moins bien freinée par l'insuline et particulièrement à jeun), alors que d'autres médicaments d'apparition nouvelle ont plutôt une action périphérique et particulièrement au niveau adipocytaire, en augmentant l'expression des récepteurs nucléaires des adipocytes et en augmentant en conséquence leur activité métabolique ; il s'agit de la nouvelle classe médicamenteuse des glitazones.

L'insulino résistance ne doit donc plus être considérée comme un fourre-tout, mais une situation qui doit être minutieusement analysée, pour que les pratiques professionnelles soient ciblées et adaptées.

Insulinothérapie fonctionnelle

Nathalie MASSEBOEUF, Diététicienne, Paris

L'insulinothérapie fonctionnelle est une approche centrée sur le patient, qui améliore l'équilibre glycémique du diabète de type 1, sans augmenter le nombre d'hypoglycémies sévères, tout en permettant une flexibilité dans les horaires et la composition des repas. Elle offre au patient la possibilité de gagner en autonomie en gérant son traitement, mais exige toutefois une assiduité dans le nombre d'injections d'insuline et de tests glycémiques.

Concept de l'insulinothérapie fonctionnelle

Sans être une révolution, l'insulinothérapie fonctionnelle, développée en Allemagne dans les années 80, repose simplement sur l'observation attentive de la sécrétion d'insuline chez le sujet non diabétique qu'elle s'efforce d'imiter le mieux possible. Ainsi, chez la personne non diabétique, la sécrétion basale d'insuline persiste entre les repas, mais également lors du jeûne. La sécrétion prandiale, proportionnelle à la quantité de nutriments ingérés, se greffe sur la sécrétion basale.

Chez le diabétique de type 1 :

1. Les besoins en insuline basale sont assurés par l'insuline lente ou semi-lente ou par la base de la pompe. Cette insuline sert à « **vivre sans manger** ». Sa fonction est de maintenir la glycémie stable entre les repas.
2. Les besoins prandiaux sont couverts par l'insuline rapide à chaque prise alimentaire. Les doses « **d'insuline pour manger** » se calculent en fonction de la quantité de glucides contenus dans le repas, mais il faut souvent tenir compte de la composition en lipides, de l'index glycémique, voire de l'apport en alcool et en protéines.
3. L'insulinothérapie fonctionnelle introduit un troisième rôle à l'insuline. Il s'agit comme chez le non diabétique d'avoir une glycémie proche de la normale ou du moins satisfaisante. La glycémie instantanée mesurée avant le repas est donc « **soignée** » si besoin avec une diminution ou un supplément d'insuline rapide.

Rôle pédagogique du jeûne glucidique

Si l'expérience du jeûne vérifie les besoins et les durées d'action des insulines de base, elle permet au patient de comprendre que la base ne doit jamais être arrêtée même s'il n'y a pas d'apports alimentaires, qu'elle doit être maintenue à la dose testée et non diminuée par crainte de l'hypoglycémie. On ne cesse pas de vivre immédiatement, sous prétexte que l'on ne mange pas. Inversement, cette expérience montre également que l'insuline de base n'est pas destinée à couvrir les repas.

Styles nutritionnels et niveaux d'apprentissage

A partir du **diagnostic éducatif**, on propose aux diabétiques de type 1 des niveaux d'apprentissage différents. L'enseignement prend en compte le style nutritionnel du patient. Il est illustré d'exemples concrets grâce aux outils pédagogiques et testés sur les repas, servis en libre service.

L'autonomie : le patient calcule la dose totale d'insuline rapide après avoir mesuré sa glycémie et évalué la quantité de glucides (et éventuellement des autres nutriments) correspondant au repas.

La méthode par portions alimentaires : le patient calcule la dose totale d'insuline rapide après avoir mesuré sa glycémie et répertorié la quantité d'insuline rapide pré-calculée par portions alimentaires.

La méthode simple avec des repas fixes : si le calcul paraît complexe pour le patient, on l'applique plus simplement en indiquant directement la dose d'insuline rapide, préalablement calculée pour différents niveaux glycémiques avant repas et pour différents repas habituels ou exceptionnels pris par le patient.

L'insulinothérapie fonctionnelle centrée sur le patient permet une adaptation du discours nutritionnel traditionnel à une réalité de terrain en matière de comportements alimentaires, non sans appréhender bien entendu une dérive tant redoutée vers l'anarchie alimentaire et la prise de poids non spécifique aux diabétiques de type 1. Néanmoins, cette conception place le traitement « au service » du patient dont on ne peut nier le style nutritionnel, la personnalité, les désirs, les capacités d'apprentissage.... Mais qui doit s'approprier un traitement le protégeant des complications et des risques d'hypoglycémies.

Actualités et pathologie VIH

Evelyne ROOSENS, Diététicienne, Paris

Depuis 20 ans, la prise en charge nutritionnelle s'est adaptée à l'évolution de la pathologie V.I.H. et de ses traitements.

A l'origine, l'objectif principal était de lutter contre la **dénutrition**.

L'arrivée de nouvelles thérapies a contribué à l'amélioration du pronostic vital, mais a également engendré des effets secondaires, se traduisant par des anomalies du métabolisme glucido-lipidique, associées ou non à des lipodystrophies.

De nos jours, les conseils nutritionnels s'orientent essentiellement vers la **prévention des accidents cardiovasculaires**.

Cependant, certains sujets se trouvent confrontés au problème de l'échappement thérapeutique, soit par échec, soit par non-observance des traitements.

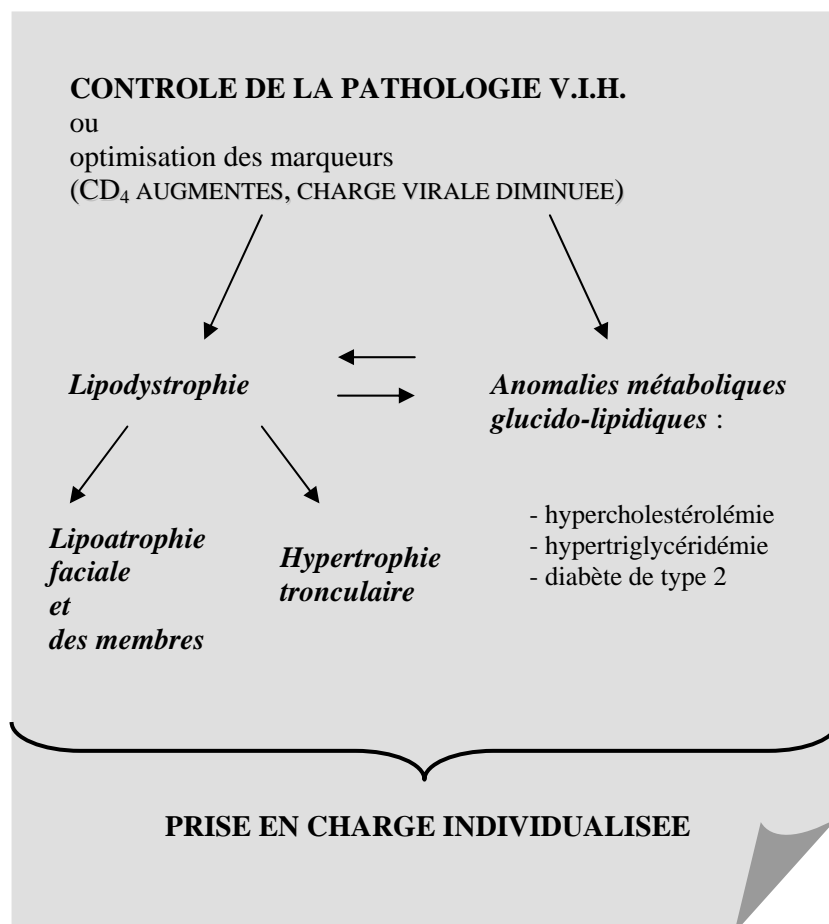
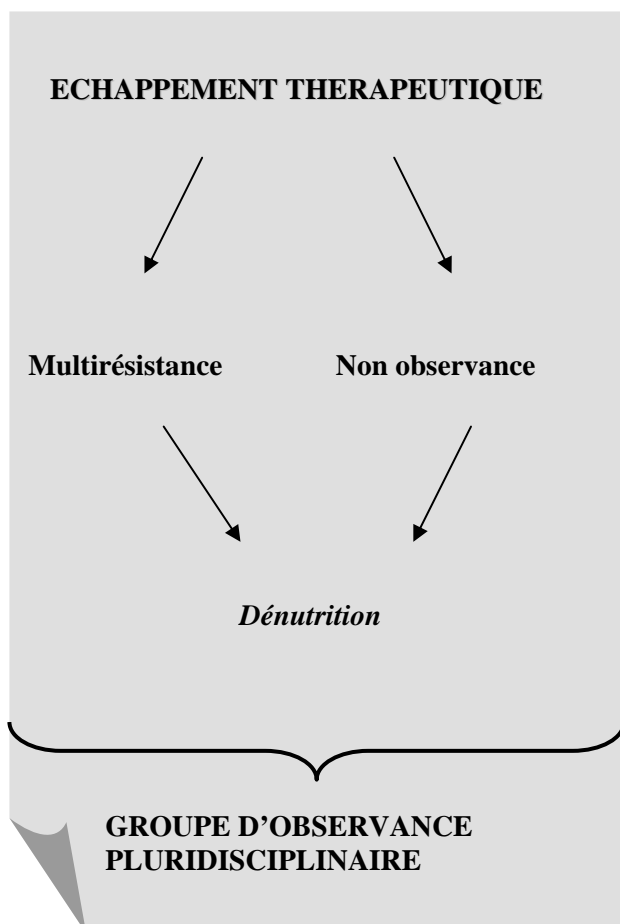
La non-compliance des patients aux différentes thérapies a alors conduit l'équipe de soins à une **réflexion pluridisciplinaire**, avec mise en place d'un groupe d'observance, afin de faciliter l'adhésion du patient à son traitement.

Ce groupe est animé par différents intervenants : médecin, infirmière, psychologue et diététicienne. Celle-ci, lors d'un atelier d'éducation nutritionnelle permet aux patients de se mettre en situation réelle, au moyen d'**outils pédagogiques** (aliments factices, emballages de produits, cartes de menus de restauration rapide, etc.)

Cet atelier s'intègre dans une stratégie de **prise en charge globale** du vécu de la maladie par le patient.

PLACE DU DIETETICIEN AUPRES DE LA POPULATION INFECTEE PAR LE V.I.H.

DEUX SITUATIONS :



Perspectives neuro endocriniennes pour le traitement de l'obésité

Professeur Antoine TABARIN, Endocrinologue, Bordeaux

L'obésité est une pathologie préoccupante dans les pays industrialisés et la France n'est pas épargnée par l'augmentation de son incidence. Les thérapeutiques non chirurgicales actuellement à notre disposition sont d'une efficacité modeste.

Notre difficulté à traiter efficacement l'obésité tient au moins pour partie à un défaut de connaissances dans sa physiopathologie et dans la physiologie de l'homéostasie énergétique. D'importantes avancées sont néanmoins survenues durant la dernière décennie. Elles ont précisé le rôle fondamental du système nerveux central dans cet équilibre homéostatique. En effet, le cerveau reçoit des signaux provenant de la périphérie (tissus adipeux, intestin) qui l'informent de l'état des stocks énergétiques et de réplétion digestive en aliments de l'individu. En réponse à ces informations, le système nerveux central élabore une réponse adaptée en modulant la prise alimentaire et la dépense énergétique. Les systèmes cérébraux impliqués dans ces contrôles font intervenir de multiples agents peptidergiques, qui peuvent être regroupés en agents anabolisants et catabolisants.

L'étude de ces systèmes est complexe car ils sont organisés sous la forme de réseaux neuronaux multiples interconnectés et redondants. Dans cette perspective, l'utilisation des modèles animaux génétiquement modifiés a grandement contribué à l'amélioration de nos connaissances. La mise en évidence de gènes impliqués dans des modèles d'obésité animale a conduit à rechercher ensuite ces anomalies dans des populations humaines obèses et/ou à considérer comme des cibles pour d'éventuels agents pharmacologiques.

Si la connaissance de ces systèmes a fait progresser considérablement nos connaissances dans la physiologie de l'homéostasie énergétique leur implication en pathologie humaine apparaît à ce jour rare. Les mutations de la leptine et/ou de son récepteur sont exceptionnelles. L'anomalie la plus fréquemment retrouvée concerne les mutations du récepteur de la mélanocortine de type 4 qui seraient présentes chez environ 5% des obésités familiales à début précoce.

La connaissance de ces systèmes pour la conception d'agents pharmacologiques utile dans le traitement de l'obésité apparaît par contre plus prometteuse. La meilleure caractérisation du rôle des récepteurs de l'insuline au niveau du système nerveux central, qui interviennent dans la réduction de la prise alimentaire est à l'origine d'agents insulino mimétiques qui, administrés per os chez l'animal soumis à une alimentation hypercalorique, entraînent une diminution de la prise alimentaire et une réduction de la prise pondérale. Le PYY³⁻³⁶ est un peptide d'origine intestinale relargué durant la digestion et qui va agir au niveau du système nerveux central (noyau arqué hypothalamique, noyau du tractus solitaire). Au niveau du noyau arqué, il induit une inhibition de l'activité des neurones orexigènes à NPY et une diminution de la motilité intestinale résultant en un effet de rassasiement. La perfusion de PYY³⁻³⁶ chez l'homme pendant 90 minutes induit une diminution de la prise alimentaire qui perdure pendant 12 à 24h et ce aussi bien chez des sujets minces que des sujets obèses. Le récepteur des endocannabinoïdes de type 1 (CB-1) est une cible pharmacologique qui va donner naissance très prochainement à des antagonistes disponibles sur le marché. L'inhibition pharmacologique de la voie du CB-1 (ou son invalidation chez la souris) est associée à une réduction de la prise alimentaire et également une augmentation de la lipolyse périphérique liée à l'expression de ses récepteurs au niveau des adipocytes. Des essais de phase 3 menés chez les obèses ont mis en évidence sur une durée d'un an les effets anorexigène et amaigrissants de cette molécule (ribomanant) ainsi que ces effets bénéfiques sur le syndrome métabolique.

La multitude de systèmes peptidergiques impliqués dans la régulation de la prise alimentaire offre donc de nombreuses perspectives de traitement pharmacologique de l'obésité humaine à l'avenir. Néanmoins la redondance de ces systèmes amène à suggérer que l'inhibition simultanée de plusieurs voies soit indispensable pour obtenir un effet clinique probant. Par ailleurs l'implication de ces systèmes dans de multiples autres fonctions cérébrales que l'alimentation (état affectif, anxiété, cognition etc...) pose également le principe du problème de la tolérance de ces agents pharmacologiques et leurs effets collatéraux.

Nutrition et maladies chroniques du foie

Professeur Patrice COUZIGOU, Hépatogastro-entérologue, Bordeaux

Le foie est un organe silencieux, s'exprimant peu sur le plan fonctionnel avant la survenue éventuelle de complications. Les complications sont observées essentiellement en cas de maladie chronique, lorsque les malades sont au stade de cirrhose. Cette notion va à l'encontre des idées reçues véhiculées dans la culture française rattachant de nombreux symptômes digestifs à une éventuelle pathologie hépatite. Les enquêtes effectuées très récemment chez les malades suivis pour une hépatite chronique C confirment qu'il s'agit toujours d'une actualité importante, beaucoup de malades ayant une hépatopathie chronique se restreignant sur le plan alimentaire de façon non médicalement justifiée, avec des dommages parfois importants pour leur santé.

Le foie joue un rôle majeur au niveau nutritionnel à travers la synthèse de nombreuses substances et l'anabolisme qu'il favorise au niveau des tissus périphériques. En cas de maladie chronique du foie, une malnutrition s'installe progressivement. Elle est rarement présente de façon significative avant le stade de cirrhose. Au stade de cirrhose et en fonction de la sévérité de la cirrhose, elle est de plus en plus importante. Cette constatation est faite quelle que soit l'étiologie de l'hépatopathie mais est particulièrement importante en cas d'étiologie alcoolique, du fait des carences nutritionnelles induites par la consommation excessive d'alcool.

Un apport nutritionnel suffisant fait partie intégrante du traitement chez des malades au stade de cirrhose, en particulier de cirrhose avec complications. Il faut veiller à ce stade à éviter les erreurs de régime comme celle d'un régime hypoprotidique ou d'un régime sans sel trop strict favorisant une diminution de la prise alimentaire. Une évaluation régulière des apports caloriques est souvent utile, pouvant parfois conduire dans un deuxième temps à une alimentation artificielle en particulier entérale pour obtenir un apport calorique suffisant. Lorsque la maladie hépatique est au stade de cirrhose, même si l'étiologie n'est pas liée à l'alcool, un arrêt total de la consommation d'alcool est nécessaire. Une information précise après évaluation de la consommation d'alcool doit être donnée à la personne malade. A un stade ultime de la maladie malgré la prise en charge des facteurs étiologiques et de la correction nutritionnelle, une transplantation hépatique peut être nécessaire. L'amélioration nutritionnelle qui s'en suit dans les mois qui suivent la transplantation témoigne de façon indirecte de l'importance du foie dans la nutrition.

Depuis de longues années, il est évoqué une place pour une nutrition spécifique en cas d'hépatopathie. En fait les données actuellement connues sont très fragiles. Sur le plan expérimental, la maladie alcoolique hépatique est favorisée par les apports de lipides polyinsaturés même si de façon contradictoire la phosphatidyl choline semble jouer un rôle protecteur. Cette notion est retrouvée dans une maladie actuellement fréquente, la stéatose ou stéato-hépatite non alcoolique avec une maladie plus sévère si l'apport alimentaire est plus riche en lipides insaturés. Il n'y a pas encore de données solides sur ce sujet dans les hépatopathies chroniques liées au virus C.

Dans l'encéphalopathie hépatique aiguë, les études effectuées avec des acides aminés ramifiés ne sont pas convaincantes et leur utilisation n'est pas justifiée. En cas d'encéphalopathie chronique, leur indication est mieux argumentée mais il s'agit d'une forme rare d'encéphalopathie chronique qui le plus souvent conduit à envisager comme technique thérapeutique principale le contrôle du ou des facteurs étiologiques et éventuellement la réalisation d'une transplantation hépatique.

L'importance de la nutrition chez les personnes malades ayant une maladie chronique du foie doit être clairement expliquée pour éviter la poursuite d'erreurs liées à la culture française, pour favoriser la compréhension et l'acceptation des propositions faites pour améliorer l'état nutritionnel en cas d'hépatopathie chronique sévère et favoriser ainsi leur observance.

Alimentation et démence : données de l'étude PAQUID

Docteur Pascale BARBERGER-GATEAU, Médecin épidémiologiste, Bordeaux

L'identification de facteurs nutritionnels dans la démence permettrait de retarder la survenue de la maladie. L'objectif de cette présentation est de montrer le rôle potentiel des facteurs nutritionnels dans la démence en s'appuyant sur les hypothèses actuelles sur l'effet du stress oxydant dans la pathogénie de la démence et plus particulièrement de la maladie d'Alzheimer, ainsi que sur les effets des acides gras poly-insaturés (AGPI) au niveau cérébral. Nous présenterons des résultats sur la relation entre facteurs nutritionnels (à partir de données sur les habitudes alimentaires ou de données biologiques) et détérioration cognitive obtenus à partir de l'étude française PAQUID (QUID sur les Personnes Agées). Lors de la visite à 3 ans de l'étude PAQUID, 1416 sujets non déments vivant en Gironde ont répondu à un questionnaire sur leur fréquence de consommation des grandes classes d'aliments, et ont ensuite été suivis. En Dordogne une enquête nutritionnelle détaillée (PAQUINUT) comportant un enregistrement des aliments ingérés sur 3 jours a été réalisée par une diététicienne auprès de 169 sujets. Une étude biologique a également été réalisée parmi les sujets ayant eu un prélèvement sanguin. Parmi ces sujets, 46 ont développé une démence au cours des 7 années suivantes ; trois témoins ont été appariés pour chacun de ces cas.

Il existait une relation inverse entre la fréquence de consommation de poisson ou de crustacés, riches en AGPI omega 3, et le risque cumulé de démence incidente dans les 7 ans qui suivent, variant de 2,1 pour 100 personnes-année chez les consommateurs quotidiens à 6,6 chez les non-consommateurs. Après ajustement sur l'âge et le sexe, la consommation au moins hebdomadaire de poisson était associée à un effet significativement protecteur de démence (RR=0,66). Un niveau d'études élevé expliquait en partie cette relation. La même tendance, mais non significative, était retrouvée pour les démences de type Alzheimer (RR=0,69). Les sujets ayant la consommation la plus basse de flavonoïdes (tercile inférieur), puissants anti-oxydants, avaient un risque deux fois plus élevé de démence. Concernant l'étude biologique, les taux plasmatiques de vitamines E et A étaient plus bas chez les cas que chez les témoins. Après ajustement sur différents facteurs de confusion potentiels, le risque de démence était significativement augmenté (RR=2,9) chez les sujets présentant les taux les plus bas de vitamine E (inférieur à 21 $\mu\text{mol/l}$). La même tendance était observée pour la vitamine A, mais n'atteignant pas la signification statistique.

Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse du rôle protecteur d'une alimentation riche en AGPI omega 3 et en anti-oxydants, qui agissent en synergie en protégeant les AGPI de la lipoperoxydation. Il est cependant prématuré de donner des recommandations nutritionnelles, en l'absence d'études d'intervention convaincantes.

Caries dentaires et substituts du sucre

Docteur Marie-Cécile BADET, Dentiste, Bordeaux

La carie dentaire est la pathologie la plus répandue dans le monde. Jusqu'à une période très récente, presque tous les individus avaient fait l'expérience de cette pathologie au moins une fois dans leur vie. Cette maladie infectieuse se traduit par une déminéralisation des tissus durs de la dent aboutissant, à plus ou moins long terme, à une perte de substance irréversible. Les acides organiques qui en sont responsables proviennent du métabolisme bactérien.

En effet, le milieu buccal est un écosystème riche et varié dans lequel s'établit une flore complexe composée, entre autres, de plus de 300 espèces bactériennes. Un équilibre remarquable s'établit entre la masse bactérienne, en constante multiplication et en constant apport, et les facteurs de contrôle de cette masse, qu'ils soient propres au milieu buccal ou liés à la compétitivité entre micro-organismes. Cependant, dans certaines conditions, une rupture de l'homéostasie peut intervenir, et si la carie dentaire ne peut pas être considérée comme une maladie de la nutrition, elle résulte pourtant de l'effet d'un déséquilibre dans l'apport journalier en hydrates de carbone fermentescibles. Ceci va conduire à la prolifération, voire la prédominance de micro-organismes cariogènes (groupe des streptocoques mutans, genres *Lactobacillus* et *Actinomyces*). Toutefois, ce n'est pas tant la quantité globale de sucres ingérés qui est primordiale mais bien la fréquence d'ingestion.

D'autre part, un grand nombre d'observations épidémiologiques et d'expérimentations sur l'animal ont montré le rôle évident du saccharose dans l'apparition des caries dentaires. C'est pourquoi l'utilisation de substituts du saccharose a été préconisée dans la prévention de la maladie carieuse.

Des polyols tels que sorbitol, mannitol et xylitol ont été testés : peu de bactéries de la plaque dentaire sont en effet capables de fermenter ces substances. Ces substituts ont été introduits principalement dans des chewing-gums et des sucreries, le but étant de limiter l'ingestion de saccharose entre les repas, période pendant laquelle la diminution de la salivation ne permet pas une protection par les systèmes tampons salivaires.

Un certain nombre de travaux ont montré que ces polyols pouvaient agir comme des agents préventifs de la carie aussi bien chez l'animal que chez l'homme. Des réductions de 30 à 85 % de l'incidence de la carie sous diverses conditions expérimentales et de prévalence de la maladie ont été confirmées au cours de ces études.