

LES COMPLICATIONS GASTRO-INTESTINALES DU DIABÈTE

J. BELAICHE⁽¹⁾, P. GAST⁽²⁾, J. DELWAIDE⁽²⁾, M. ETIENNE⁽³⁾

Résumé

Les complications gastro-intestinales du diabète peuvent toucher la totalité du tube digestif. Elles sont fréquentes et compliquent habituellement un diabète ancien et insulino-dépendant. Elles sont souvent latentes, mises en évidence par des méthodes isotopiques ou manométriques, parfois invalidantes comme la gastroparésie, la diarrhée et l'incontinence fécale. L'atteinte digestive s'associe toujours à une atteinte nerveuse périphérique et fait partie des manifestations neurovégétatives du diabète. Les troubles digestifs participent à déséquilibrer le diabète et une gastroparésie devra systématiquement être recherchée devant des accidents hypoglycémiques répétés et inexpliqués. Le mécanisme physiopathologique est mal connu et le traitement de ces complications est souvent difficile et décevant.

Introduction

Les troubles digestifs du diabète sont nombreux et peuvent intéresser tous les segments du tube digestif. Ils compliquent habituellement un diabète insulino-dépendant. La fréquence est élevée, pouvant atteindre dans certaine série 76 % des cas (tableau I). La symptomatologie fonctionnelle est très variable, souvent minime ou épisodique, facilement méconnue. Parfois au contraire, peuvent être réalisés des tableaux graves, préoccupants, telles en particulier la diarrhée diabétique ou la gastroparésie. Les techniques nouvelles, notamment les méthodes scintigraphiques qui étudient la vidange d'aliments marqués ou les mesures de pression ont révélé la fréquence des troubles de la motricité digestive observés le plus souvent chez des malades diabétiques asymptomatiques. Chez ces malades, les anomalies de la vidange gastrique, les troubles de la motricité de l'intestin grêle peuvent contribuer à un mauvais équilibre du diabète. A ce titre, les complications digestives du diabète méritent d'être connues et systématiquement recherchées.

TABLEAU I. Fréquence des signes digestifs chez 136 diabétiques ambulatoires (d'après 14).

| | |
|-----------------------|------|
| Constipation | 60 % |
| Douleur abdominale | 34 % |
| Nausée et vomissement | 29 % |
| Dysphagie | 27 % |
| Diarrhée | 22 % |
| Incontinence fécale | 20 % |

Pathogénie

Malgré les nombreux travaux consacrés aux troubles digestifs du diabète, la pathogénie de ces troubles est encore mal comprise. Ils compliquent un diabète ancien le plus souvent insulino-dépendant, et font partie des complications neurologiques de l'affection touchant à la fois les nerfs périphériques et le système neurovégétatif.

1. La neuropathie périphérique.

Elle intéresse essentiellement les membres inférieurs; l'atteinte est toujours modérée, réduite à une aréflexie achilléenne et rotulienne avec souvent trouble de la sensibilité profonde au diapason. Dans les formes frustes, la présence quasi constante d'une diminution de la vitesse de conduction nerveuse motrice et sensitive, reflet de la démyélinisation segmentaire, et celle d'une hyperprotéinorachie de l'ordre de 0,60 g à 0,80 g/l, qui témoigne de l'atteinte radiculaire associée, sont d'un secours indiscutable.

⁽¹⁾ Professeur, ⁽²⁾ Assistant, ⁽³⁾ Spécialiste-adjoint, Université de Liège, CHU, Service de Gastroentérologie.

2. La neuropathie viscérale.

Elle traduit l'atteinte du système neurovégétatif. Elle associe différentes anomalies qu'il convient de rechercher.

a) Une hypotension orthostatique qui constitue un signe de très grande valeur. Elle est le plus souvent latente, ne s'accompagnant d'aucun malaise lors de la position debout; elle est variable et doit être recherchée de façon systématique et répétée. Elle s'associe à une tachycardie orthostatique.

b) Une atteinte pupillaire fréquente qui réalise un pseudo-signé d'Argyll-Robertson : myosis, irrégularité et inégalité pupillaire, lenteur à l'accommodation et à la convergence.

c) Une vessie neurogène, précisée par cystomanométrie, qui est responsable de la présence d'un résidu vésical post-mictionnel radiologique.

d) Une éjaculation rétrograde due à une anomalie du jeu du sphincter vésical et qui se traduit par l'absence d'éjaculation chez un sujet dont la libido, l'érection et l'orgasme sont normaux et par une spermaturie après le coït.

e) Des anomalies des nombreux tests cardiovasculaires, vasomoteurs, sudoraux, pupillaires qui sont à la disposition du clinicien qui désire approcher de plus près le mécanisme physiopathologique des troubles cliniques observés, les sensibiliser ou les quantifier (39, 40).

f) Enfin seront recherchés des troubles de la motricité de l'œsophage et de l'estomac que nous décrirons plus loin.

3. Les troubles de la motricité digestive.

La plupart des troubles digestifs observés chez le diabétique sont attribués à des anomalies de la motricité digestive alors que le muscle lui-même est capable de répondre à différents agents pharmacologiques (18, 20, 28, 36).

Différents mécanismes sont évoqués pour expliquer ces troubles moteurs.

a) Un dysfonctionnement des vagues s'intégrant dans le cadre de l'atteinte du système nerveux autonome (3, 17). Cependant aucune anomalie anatomique n'est décelée chez ces malades. Par exemple, les malades diabétiques avec atteinte de l'œsophage, de l'estomac, de la vésicule ont des symptômes proches de ceux observés après vagotomie mais il n'existe aucune altération anatomique des plexus de Meissner et d'Auerbach (42). Plus récemment a été décelée une atteinte des nerfs sympathiques et parasympathiques mais dont la signification demeure encore peu claire (5).

b) Une microangiopathie est fréquemment évoquée à l'origine des complications digestives du diabète. Cependant aucune anomalie histologique des vaisseaux n'a pu être mise en évidence au niveau du tube digestif (4).

c) Des anomalies de la sécrétion hormonale (2), comme celle de l'insuline et du glucagon, peuvent perturber la motricité mais aussi les mécanismes de sécrétion et d'absorption digestive. Plus récemment ont été mises en évidence des anomalies de la sécrétion de la motiline, du VIP, du PP, de la somatostatine et du GIP (1). Dans un travail très récent, Kennedy et coll. (22) ont attribué un rôle prédictif de la survenue d'une atteinte du système nerveux autonome à la sécrétion du PP et de l'épinéphrine induite par l'hypoglycémie chez 16 malades diabétiques insulino-dépendants sans neuropathie viscérale. Chez 7 malades, la réponse à l'hypoglycémie était identique à celle observée chez les témoins, c'est-à-dire une élévation des taux sériques de l'épinéphrine et du PP. Chez 9 malades, la réponse à la stimulation hypoglycémique était significativement plus faible. Deux à trois ans plus tard, ces 9 malades ont développé des troubles neurovégétatifs et cardiovasculaires.

Troubles moteurs de l'œsophage

L'atteinte de l'œsophage est latente dans la majorité des cas. Lorsque les manifestations sont fonctionnelles, il s'agit le plus souvent de précordialgies, parfois très intenses, ou de dysphagie (2, 8, 35). Contrastant avec la rareté des manifestations cliniques, il existe une prévalence élevée des troubles moteurs œsophagiens quand on les recherche par radiocinéma, manométrie et examens isotopiques (17, 19, 25). Le radiocinéma montre une absence ou

une raréfaction de l'onde péristaltique primaire qui, normalement, parcourt toute la hauteur de l'œsophage à chaque déglutition. Il en résulte un léger retard à l'évacuation œsophagienne en position couchée et l'apparition très fréquente de contractions non propulsives. Ces troubles de la motricité peuvent être étudiés avec plus de précision par les techniques d'enregistrements manométriques, à l'aide de ballonnets mis en place à différents niveaux de l'organe. Les principales anomalies comportent une diminution de l'amplitude des ondes péristaltiques, une augmentation de la fréquence des contractions spontanées, des contractions péristaltiques multiples et une baisse de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage (17, 25). Les études scintigraphiques à l'aide d'un repas solide marqué confirment la baisse de la clairance œsophagienne (19).

La dyskinésie œsophagienne est volontiers associée à une gastroparésie et son intensité est bien corrélée à celle de la neuropathie (17). Elle est généralement attribuée à une atteinte du pneumogastrique.

Le traitement des formes symptomatiques est souvent décevant et ne sera entrepris qu'après avoir éliminé une cause organique tels un cancer et une candidose, ainsi qu'un autre trouble moteur de l'œsophage. Les traitements médicamenteux n'ont fait l'objet que de très peu d'essais contrôlés. Les agents prokinétiques comme le métoclopramide (27) et le cisapride (20) sont parfois efficaces. Le retard à la vidange œsophagienne des médicaments peut être responsable d'ulcérations œsophagiennes et d'une diminution de leur absorption.

Troubles moteurs de l'estomac

L'atteinte de l'estomac au cours du diabète affecte principalement la motricité gastrique.

1. *Gastroparésie du diabétique.*

a) Elle a été particulièrement étudiée par Kassander (21), en 1958, qui a créé le terme de « gastroparesis diabetorum ». Elle se caractérise par une diminution du péristaltisme de l'antrum gastrique avec hypotonie, discrète dilatation de l'estomac et surtout net retard à l'évacuation gastrique. Comme pour l'atteinte œsophagienne, la gastroparésie est souvent latente. Elle peut se traduire par une impression de plénitude épigastrique, des nausées, une anorexie, des vomissements alimentaires faits de vieux aliments (2, 6, 35). Cependant il n'existe pas de corrélation entre les symptômes cliniques et les troubles objectivables de la vidange gastrique (19). Des accidents hypoglycémiques chez les sujets insulino-dépendants peuvent être révélateurs de la gastroparésie. Ils sont attribués à la stase alimentaire et au retard à l'absorption glucidique alors que, parallèlement, les injections d'insuline sont poursuivies au rythme normal. La gastroparésie peut ainsi constituer une gêne à l'équilibration du diabète; il faut savoir la rechercher devant des accidents hypoglycémiques répétés, mal expliqués, et tout particulièrement s'ils cèdent difficilement à l'ingestion de sucre.

b) Le diagnostic de gastroparésie peut être évoqué sur le transit baryté de l'estomac à condition de faire des clichés tardifs, jusqu'à la troisième heure. Bien souvent il existe des résidus alimentaires malgré un jeûne de 12 heures avant l'examen (14). Le liquide de stase, hétérogène, dans un estomac dilaté, est souvent visible sur un cliché d'abdomen sans préparation. Les résidus alimentaires parfois organisés en bœzards peuvent en imposer pour des images tumorales. Les signes radiologiques classiques associent dilatation gastrique, diminution ou absence de péristaltisme, rétention prolongée de baryte et atonie du bulbe duodénal. La fibroscopie confirme l'absence d'obstacle et montre dans la moitié des cas un pylore béant. Le diagnostic de gastroparésie repose actuellement sur les épreuves isotopiques. La scintigraphie gastrique réalisée à l'aide du sulfure de colloïde marqué au technétium 99 incorporé dans du foie de bœuf confirme le retard à la vidange gastrique avec persistance d'une radioactivité élevée à la 2^e heure (43). Les études les plus récentes font appel à la mesure de la vidange gastrique d'un repas marqué. La vidange des liquides et surtout des solides est significativement ralentie dans la gastroparésie diabétique (19, 20, 36). Le repas solide est marqué comme précédemment à l'aide de sulfure de colloïde marqué au technétium 99 et la phase liquide à l'aide de dextrose mélangé à de l'acide 113mIndiéthylène-triamine-pentaacétique. La mesure de la vidange gastrique des solides est plus sensible que celle des

liquides car la vidange initiale des solides est très ralentie alors que celle des liquides est parfois plus accélérée que celle des témoins (19, 24). Les troubles de l'évacuation gastrique étudiés par cette technique se rencontrent chez la moitié des malades ayant un diabète ancien (19). La plupart des diabétiques qui ont une vidange isotopique ralentie ont un transit baryté radiologique de l'estomac normal. Les études manométriques au cours de la gastroparésie diabétique ont mis en évidence plusieurs anomalies : une diminution de l'activité motrice du corps et de l'antré gastrique, une activité antrale continue de faible amplitude, des contractions pyloriques de grandes amplitudes et l'absence à jeun de complexes migrants moteurs interdigestifs (5, 28, 29).

c) Le traitement de la gastroparésie diabétique est souvent décevant et doit être réservé aux formes symptomatiques. Le métoclopramide, qui possède une action cholinergique, antidopaminergique et antiémétique centrale, à la dose de 10 mg 4 fois/jour augmente l'activité motrice de l'antré et du fundus et améliore la vidange gastrique isotopique (28, 36). Il n'y a cependant pas de corrélation entre l'amélioration des symptômes et les données isotopiques et après un mois de traitement, les résultats ne sont pas différents de ceux observés chez les témoins (38). Les effets centraux de ce traitement en limitent souvent l'utilisation prolongée. Le dompéridone, antagoniste périphérique de la dopamine qui diminue l'activité cholinergique, à la dose de 10 à 40 mg toutes les 6 heures, possède une efficacité peu différente de celle du métoclopramide. Au début du traitement il améliore l'évacuation des solides mais cette amélioration disparaît dans les traitements au long cours (18). La cause de cet échappement thérapeutique n'est pas connue. Très récemment un nouvel agent prokinétique, le cisapride, a été utilisé avec succès dans le traitement de la gastroparésie diabétique. Ce nouveau composé agit en facilitant la sécrétion d'acétylcholine au niveau des plexus myentériques. Chez 20 diabétiques insulino-dépendants ayant un retard de la vidange gastrique, le cisapride en administration aiguë à la dose de 20 mg a augmenté la vidange gastrique des solides et des liquides (20). Les symptômes digestifs de la gastroparésie n'ont pas été significativement améliorés par rapport au placebo, mais ils étaient présents initialement chez peu de malades. Aucune modification du contrôle du diabète n'a été observée. L'amélioration de la vidange gastrique persistait après 4 semaines de traitement à la dose de 10 mg quatre fois/jour, alors que celle qu'on observe, comme nous l'avons vu, après administration aiguë de métoclopramide (36), ou de dompéridone (18) ne se maintient pas toujours en administration chronique.

Les interventions chirurgicales comme la pyloroplastie, la gastrojéjunostomie n'entraînent pas d'amélioration évidente. Les atropiniques sont contre-indiqués; ils peuvent en effet aggraver la gastroparésie et entraîner une gastroplogie.

2. La gastroplogie.

Elle réalise le tableau d'une dilatation aiguë gastroduodénale d'installation souvent brutale avec intolérance alimentaire absolue, vomissements répétés et abondants, déséquilibre hydro-électrolytique. Les clichés de l'estomac montrent une énorme dilatation gastrique avec un important liquide de stase. Cet accident cède très progressivement sous aspiration gastrique continue associée à une rééquilibration hydro-électrolytique. La gastroplogie constitue une complication rare du diabète. Elle peut survenir dans les suites d'une intervention chirurgicale, au cours d'une affection intercurrente; elle peut être induite par un stress, un traitement vagolytique.

Diarrhée du diabétique

Cette complication s'observe chez 20 % des diabétiques (14). Elle survient généralement entre 30 et 50 ans, mais elle a pu être observée chez les adolescents ou les sujets âgés. Il s'agit toujours de diabètes insulino-dépendants, très souvent instables, difficiles à équilibrer. L'ancienneté du diabète est variable mais précède toujours la diarrhée de plusieurs années.

Dans les cas typiques il s'agit d'une diarrhée chronique hydrique de caractère moteur (2, 14, 43). Elle est d'importance variable, parfois abondante pouvant atteindre 1 kg par 24 heures, contenant des débris alimentaires. Elle est volontiers post-prandiale, ne disparaissant

pas au repos, d'horaire vespéral et nocturne, souvent impérieuse avec parfois incontinence anale, ce qui aggrave considérablement l'inconfort fonctionnel. Il n'y a pas, ou peu, de douleurs abdominales et elle ne retentit pas sur l'état général. Son évolution est très capricieuse se faisant par poussées de gravité et de durée très variables.

Dans la majorité des cas la diarrhée ne s'associe pas à un syndrome de malabsorption. L'équilibre hydroélectrolytique, les taux de vitamine B12, de folates, d'albumine sérique sont normaux de même que le bilan phosphocalcique. Le test au D-xylose est normal mais doit tenir compte de nombreuses causes d'erreurs : stase gastrique, insuffisance rénale, résidu vésical après miction. Dans 30 % des cas, on note une stéatorrhée parfois élevée, souvent discrète, variable chez un même malade, disparaissant lors des rémissions.

Le transit baryté du grêle montre dans 25 % des cas un raccourcissement du temps de transit. L'aspect radiologique évocateur associe alors sur un même cliché une stase barytée dans l'estomac, témoignant d'une gastroparésie, et une image cœcale très précocement obtenue. Ailleurs, le temps de transit est normal ou même ralenti. Fréquemment peuvent s'observer des images sans spécificité dites de grêle fonctionnel, constituées d'une dispersion et d'une dilution de la baryte, d'irrégularités des plis muqueux et du calibre du grêle.

Les biopsies du grêle effectuées par sonde per orale, ou plus facilement par jéjunoscopie sont normales et ne montrent en particulier pas d'atrophie villositaire.

Le diagnostic de la diarrhée diabétique repose sur la mise en évidence des signes d'atteinte nerveuse périphérique et viscérale que nous avons vus et sur l'élimination des autres causes de diarrhée chronique. Parmi celles-ci, citons surtout l'insuffisance pancréatique externe et la maladie cœliaque (2, 14, 43). Quant à la diarrhée induite par les biguanides elle est facilement reconnue sur la chronologie entre les symptômes et le traitement.

Différentes hypothèses sont évoquées pour expliquer la diarrhée du diabétique et qui font intervenir plusieurs facteurs.

a) La neuropathie végétative : c'est un mécanisme souvent incriminé. Rappelons qu'il n'y a pas d'anomalies histologiques bien caractéristiques des systèmes sympathiques, parasympathiques et des plexus nerveux intrinsèques de l'intestin grêle. De plus ces lésions le plus souvent minimales expliquent difficilement le caractère intermittent de la diarrhée. Une diminution des cellules ganglionnaires, une hyperplasie des cellules satellites et une prolifération névrogliale ont parfois été décrites; cette atteinte des plexus myentériques a pu être reproduite expérimentalement (23). Dans certains cas des lésions démyélinisantes identiques à celles des nerfs périphériques ont été décelées au niveau des nerfs splanchniques et du pneumogastrique (11, 26).

b) Une anomalie du temps de transit intestinal : celui-ci a été peu étudié et les résultats sont souvent contradictoires. Le temps de transit du carmin est raccourci ou normal. Le temps d'apparition de l'hydrogène dans l'air expiré après ingestion de lactulose peut être allongé (34).

c) Des troubles de la motricité intestinale : ils sont souvent associés à une gastroparésie. Ces troubles se caractérisent par une diminution des ondes de pression duodéno-jéjunale et par des ondes non propagées de faibles amplitudes (5, 14).

d) Une colonisation bactérienne du grêle : elle serait due à la stase. Elle a été confirmée chez quelques malades par le tubage bactériologique (16), le breath test au glycocholate marqué au C14 (33) et parfois par l'amélioration de la diarrhée par une antibiothérapie (16).

e) Une malabsorption des sels biliaires a également été évoquée. Il a été constaté chez quelques malades une diminution du pool des sels biliaires et une augmentation de leur excrétion (31). Cette malabsorption expliquerait l'effet parfois bénéfique de la cholestyramine (9).

f) Une anomalie de la fonction entérocytaire a récemment été envisagée. Des données expérimentales au cours du diabète induit par la streptozotocine chez le rat ont suggéré que la perte de l'innervation adrénergique entraînerait un trouble de l'absorption de l'eau et des électrolytes (7). La stimulation des récepteurs adrénergiques entérocytaires favoriserait cette

absorption. Cette hypothèse pathogénique est à l'origine de l'utilisation de la clonidine, agoniste α_2 adrénergique spécifique, dans le traitement de la diarrhée du diabétique (13).

g) Enfin, des anomalies de la perméabilité intestinale ont été mises en évidence (10). Il a en effet été mis en évidence que des sucres non hydrolysés et non absorbés activement comme le lactulose et le mannitol étaient malabsorbés (10). Cette malabsorption pourrait être responsable d'une rétention d'eau et d'électrolytes.

Le traitement de la diarrhée du diabétique est souvent décevant. Différentes thérapeutiques ont été utilisées avec des succès variables : antibiothérapie en cas de colonisation bactérienne du grêle (16), cholestyramine en cas de malabsorption des sels biliaires (9), ralentisseurs du transit. Plus intéressants sont les résultats observés avec la clonidine (13, 30). Nous avons vu qu'il s'agissait d'un agoniste α_2 adrénergique. La posologie est débutée à faible dose, 75 μg , donnée le soir, puis augmentée progressivement jusqu'à des doses de 0,15 à 0,2 mg/jour, tout en surveillant la pression artérielle. Une réponse favorable a été constatée dans 30 % des cas avec diminution de la diarrhée, augmentation de la consistance des selles et disparition de la diarrhée nocturne. Une efficacité comparable a également été constatée en utilisant de la clonidine sous forme de patch à raison de 2 patchs/semaine (32). Une amélioration de l'hypotension orthostatique et de la diarrhée a très récemment été notée chez un malade diabétique traité par somatostatine retard (12). Enfin un contrôle efficace de la glycémie est nécessaire mais aucune étude n'a montré l'effet bénéfique de cette mesure sur la diarrhée.

Les troubles coliques

La constipation est probablement le symptôme digestif le plus fréquent chez le diabétique, mais sa pathogénie reste encore peu connue (14). L'activité motrice colique post-prandiale est retardée chez le diabétique avec constipation légère, et abolie chez le diabétique avec constipation sévère (3). Une exploration morphologique du côlon est indispensable chez ces malades afin d'exclure une constipation organique.

Le traitement est symptomatique utilisant en particulier des laxatifs. Les agents prokinétiques peuvent être utiles en agissant sur la motricité du côlon et/ou du grêle (15).

Les troubles sphinctériens anaux

L'incontinence fécale est fréquente chez le diabétique (14). Elle est volontiers nocturne, plus marquée au moment des recrudescences de la diarrhée.

Le mécanisme de cette incontinence est controversé faisant intervenir des troubles sensitifs anorectaux et des anomalies motrices de la réponse sphinctérienne (37, 41). La pression du sphincter anal est diminuée chez le diabétique incontinent (37). Une perturbation du test du seuil rectal a également été notée (41). La compliance rectale est par contre normale.

Les traitements pharmacologiques sont souvent décevants. Le biofeedback semble avoir un intérêt certain (41).

Conclusions

Les manifestations gastro-intestinales du diabète sont fréquentes et compliquent un diabète insulino-dépendant le plus souvent ancien. Elles peuvent être symptomatiques mais volontiers latentes. Elles peuvent toucher la totalité du tube digestif. L'atteinte digestive s'associe dans la majorité des cas à une neuropathie périphérique et fait partie intégrante de l'atteinte neurovégétative dont elle constitue une des manifestations. Elles participent à déséquilibrer le diabète et devront systématiquement être recherchées devant des accidents hypoglycémiques répétés. Le mécanisme physiopathologique de ces manifestations digestives est mal connu faisant le plus souvent intervenir des troubles de la motricité digestive. Le traitement en est difficile et souvent décevant.

*
* *

Addendum

Il a été montré très récemment que l'érythromycine par voie intraveineuse possédait une action prokinétique dans la gastroparésie du diabétique. Cet antibiotique agirait comme un agoniste de la motiline (VANTRAPPEN, G., JANSSENS, J., TACK, J., MULS, E., BOULLON, R., PEETERS, T. Erythromycin is a potent gastrokinetic in diabetic gastroparesis. *Gastroenterology*, 1989, 96, 525A).

Bibliographie

1. ACHEM-KARAM, S. R., KUNAKOSHI, A., VINIK, A., OWYANG, C. — Plasma motilin concentration and interdigestive migrating motor complex in diabetic gastroparesis : effect of metoclopramide. *Gastroenterology*, 1985, 88, 492-499.
2. ATKINSON, M., HOSKING, D. J. — Gastrointestinal complications of diabetes mellitus. *Clin. Gastroenterol.*, 1983, 12, 633-650.
3. BATTLE, W. M., SNAPE, W. J., ALAVI, A., COHEN, S., BRAUNSTEIN, S. — Colonic dysfunction in diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 1980, 79, 1217-1221.
4. BOJSEN-MULLER, F., GRONBACK, P., ROSTEAARD, J. — Light microscopic study of gastrointestinal and skin capillaries in diabetes mellitus. *Diabetes*, 1963, 12, 429-432.
5. CAMILLERI, M., MALAGELADA, J. R. — Abnormal intestinal motility in diabetic with gastroparesis syndrome. *Europ. J. clin. Invest.*, 1984, 14, 20-27.
6. CAMPBELL, J. W., HEADING, R. G., TOTHILL, P., BUIST, T. A. S., EWING, D. J., CLARKE, B. I. — Gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Gut*, 1977, 18, 462-467.
7. CHANG, E. B., BERGENTAL, R. M., FIELD, M. — Diarrhoea in streptozotocin-treated rats. *J. clin. Invest.*, 1985, 75, 1666-1670.
8. CHANNER, K. S., JACKSON, P. C., O'BRIEN, I., CORRALL, R. J. M., COLES, D. R., DAVIES, E. R., VIRJEE, J. P. — Oesophageal function in diabetes mellitus and its association with autonomic neuropathy. *Diabetic Medicine*, 1985, 2, 378-382.
9. CONDONJ, R., SULEMAN, M. I., FAN, Y. S., MCKEO, W. N. — Cholestyramine in diabetic and post-vagotomy diarrhoea. *Brit. med. J.*, 1973, 4, 423.
10. COOPER, B. J., UKABAM, S. O., O'BRIEN, I. A. D., O'HARE, J. P., CORRALL, R. J. M. — Intestinal permeability in diabetic diarrhoea. *Diabetic Medicine*, 1987, 4, 49-52.
11. DUCHEN, L. W., ANJORIN, A., WATKINS, P. J., MACKAY, J. D. — Pathology of autonomic neuropathy in diabetes mellitus. *Ann. intern. Med.*, 1980, 92, 301-303.
12. DUDL, R. J., ANDERSON, D. S., FORSYTHE, A. B., ZIEGLER, M. G., O'DORISIO, T. M. — Treatment of diabetic diarrhea and orthostatic hypotension with Somatostatin Analogue SMS 201-995. *Amer. J. Med.*, 1987, 83, 584-588.
13. FEDORAK, R. N., FIELD, M., CHANG, E. B. — Treatment of diabetic diarrhoea with clonidine. *Ann. intern. Med.*, 1985, 102, 197-199.
14. FELDMAN, M., SCHILLER, L. R. — Disorder of gastrointestinal motility associated with diabetes mellitus. *Ann. intern. Med.*, 1983, 98, 378-384.
15. FRAITAG, B., CLOAREC, D., GALMICHE, J. P. — Le cisapride : pharmacologie, résultats thérapeutiques actuels et perspectives d'avenir. *Gastroent. clin. biol.*, 1989, 13, 265-276.
16. GOLDSTEIN, F., WIRTZ, C. W., KOWLESSAR, O. D. — Diabetic diarrhoea and steatorrhea. Microbiologic and clinical observations. *Ann. intern. Med.*, 1970, 72, 215-218.
17. HOLLIS, J. B., CASTELL, D. O., BRADDOM, R. L. — Oesophageal function in diabetes mellitus and its relation to peripheral neuropathy. *Gastroenterology*, 1977, 73, 1098-1102.
18. HOROWITZ, M., HARDING, P. E., CHATTERTON, B. E., COLLINS, P. J., SHEARMAN, D. J. C. — Acute and chronic effects of domperidone on gastric emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Dig. Dis. Sci.*, 1985, 30, 1-9.
19. HOROWITZ, M., HARDING, P. E., MADDOX, A. — Gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1986, 1, 97-113.
20. HOROWITZ, M., MADDOX, A., HARDING, P. E., MADDERN, G. J., CHATTERTON, B. E., WISHART, J., SHEARMAN, D. J. C. — Effect of cisapride on gastric and oesophageal emptying in insulin-dependent diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 1987, 92, 1899-1907.
21. KASSANDER, P. — Asymptomatic gastric retention in diabetics. *Ann. intern. Med.*, 1958, 48, 797-812.
22. KENNEDY, F. P., GO, V. L. M., CRYER, P. E., BOLLI, G. B., GERICH, J. E. — Subnormal pancreatic polypeptide and epinephrine responses to insulin induced hypoglycemia identify patients with insulin-dependent diabetes mellitus predisposed to develop overt autonomic neuropathy. *Ann. intern. Med.*, 1988, 108, 54-58.
23. LINCOLN, J., BOKOR, J. T., GROWE, R., GRIFFITH, S. G., HAVEN, A. J., BURNTOUK, G. — Myenteric plexus in streptozotocin-treated rats. Neurochemical and histochemical evidence for diabetic neuropathy in the gut. *Gastroenterology*, 1984, 87, 634-641.
24. LOO, F. D., PALMER, D. W., SOERGEL, K. H., KALBLEISCH, J. M., WOOD, C. M. — Gastric emptying in patients with diabetes mellitus. *Gastroenterology*, 1984, 86, 485-494.
25. LOO, F. D., DODDS, W. J., SOERGEL, K. H., ARNDORFER, R. C., HELM, J. F., HOGAN, W. J. — Multiphasic oesophageal peristaltic pressure waves in patients with diabetic neuropathy. *Gastroenterology*, 1985, 88, 485-491.
26. LOW, P. A., WALSH, R. C., HUANG, C. Y., MCLOED, J. G. — The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain*, 1975, 98, 341-356.
27. MADDERN, G. J., HOROWITZ, M., JAMIESON, G. G. — The effect of domperidone on oesophageal emptying in diabetic autonomic neuropathy. *Brit. J. clin. Pharmacol.*, 1985, 19, 441-444.
28. MALAGELADA, J. R., REES, W. D. W., MAZZOTTA, L. J., GO, V. L. W. — Gastric motor abnormalities in diabetic and postvagotomy gastroparesis : effect of metoclopramide and bethanechol. *Gastroenterology*, 1980, 78, 286-293.
29. MEARIN, F., CAMILLERI, M., MALAGELADA, J. R. — Pyloric dysfunction in diabetics with recurrent nausea and vomiting. *Gastroenterology*, 1986, 90, 1915-1925.
30. MIGLIORE, A., BARONE, C., MANNA, R., GRECO, A. V. — Diabetic diarrhea and clonidine. *Ann. intern. Med.*, 1988, 108, 170-171.
31. MOLLOY, A. M., TOMPKIN, G. H. — Altered bile in diabetic diarrhoea. *Brit. med. J.*, 1978, 2, 1462-1463.
32. ROOF, L. W. — Treatment of diabetic diarrhea with clonidine. *Amer. J. Med.*, 1987, 83, 603-604.

33. SCARPELLO, J. H. B., HAGUE, R. V., CULLEN, D. R., SLADEN, G. E. — The 14C-glycocholate test in diabetic diarrhoea. *Brit. med. J.*, 1976, 2, 673-675.
34. SCARPELLO, J. H. B., GREAVES, M., SLADEN, G. E. — Small intestinal transit in diabetics. *Brit. med. J.*, 1976, 2, 1225-1227.
35. SCARPELLO, J. H. B., SLADEN, G. E. — Diabetes and the gut. *Gut*, 1978, 19, 1153-1162.
36. SCHADE, R. R., DUGAS, M. C., LHOTSKY, D. M., GAVALER, J. S., VANTHIEL, D. H. — Effect of metoclopramide on gastric liquid emptying in patients with diabetic gastroparesis. *Dig. Dis. Sci.*, 1985, 30, 10-15.
37. SCHILLER, L. R., SANTA ANA, C. A., SCHMULEN, A. C., HENDLER, R. S., HARFORD, W. V., FORDTRAN, J. S. — Pathogenesis of fecal incontinence in diabetes mellitus : evidence for internal anal and sphincter dysfunction. *New Engl. J. Med.*, 1982, 307, 1666-1671.
38. SNAPE, W. J., BATTLE, W. N., SCHWARTZ, S. S., BRAUNSTEIN, S. N., GOLDSTEIN, H. A., ALAVI, A. — Metoclopramide to treat gastroparesis due to diabetes mellitus. *Ann. intern. Med.*, 1982, 96, 444-446.
39. THOMSON, P. D., MELMON, K. L. — Clinical assessment of autonomic function. *Anesthesiology*, 1968, 29, 724-731.
40. VINIK, A. — Diabetic neuropathy, in *Current therapy in endocrinology and metabolism*, BARDIN, C. W. Ed. Decker, Toronto-Philadelphia, 1988, 311-318.
41. WALD, A., TUNUGUNTLA, A. K. — Anorectal sensorimotor dysfunction in fecal incontinence and diabetes mellitus. Modification with biofeedback therapy. *New Engl. J. Med.*, 1984, 310, 1282-1287.
42. WHALEN, G. E., SOERGEL, K. H., GEENEN, J. E. — Diabetic diarrhea : a clinical and pathology study. *Gastroenterology*, 1969, 56, 1021-1032.
43. YANG, R., AREM, R., CHAN, G. — Gastrointestinal tract complications of diabetes mellitus. Pathophysiology and management. *Arch. intern. Med.*, 1984, 144, 1251-1255.

*
**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr. J. Belaiche, Service de Gastroentérologie, Bâtiment B35, CHU, Sart Tilman, 4000 Liège 1.