

LE CERVEAU, UN ORGANE GLUCO-DÉPENDANT

Effets délétères de l'hypoglycémie et de l'hyperglycémie

R.P. RADERMECKER (1), J.C. PHILIPS (1), B.J. JANDRAIN (2), N. PAQUOT (3), P.J. LEFÈVRE (4), A.J. SCHEEN (5)

RÉSUMÉ : Le glucose est quasi le seul substrat capable d'être utilisé par le cerveau comme source énergétique. Cette gluco-dépendance cérébrale fait que toute variation importante de la glycémie est susceptible d'entraîner un dysfonctionnement neuronal pouvant aller jusqu'au coma. Le coma hypoglycémique, le plus fréquent en pratique clinique, a une origine métabolique pure (neuroglucopénie) tandis que le coma hyperglycémique est de mécanisme plus complexe et résulte plutôt de troubles osmotiques. Outre les variations aiguës de la glycémie, il est généralement reconnu que les troubles de la glycémie, moins sévères mais présents de façon chronique ou récurrente, peuvent également aboutir à des perturbations du fonctionnement cérébral. Leurs répercussions fines sont cependant plus difficiles à appréhender en clinique. Des troubles de l'apprentissage chez le jeune patient diabétique de type 1 ou des troubles de la mémoire, parfois sévères et capables de progresser jusqu'à la démence («encéphalopathie diabétique»), chez des patients diabétiques plus âgés, de type 1 ou de type 2, ont cependant été rapportés, même s'ils restent discutés. Cet article fera une synthèse des connaissances actuelles à propos des répercussions cérébrales, aiguës ou chroniques, consécutives à la dysrégulation glycémique chez le patient diabétique.

MOTS-CLÉS : Démence - Diabète sucré - Cerveau - Coma hypoglycémique - Coma hyperglycémique - Encéphalopathie diabétique - Glucose

INTRODUCTION

La glycémie reste normalement confinée dans des limites étroites bien que les entrées et les sorties de glucose dans le plasma varient à chaque instant, notamment en fonction des fluctuations d'activité physique et d'apports alimentaires. Cette relative stabilité est la conséquence d'une régulation précise de la glycémie, appelée homéostasie selon le concept mis à l'honneur par Claude Bernard. Celle-ci résulte d'un équilibre entre, d'une part, la production (et, en phase post-prandiale, l'absorption digestive) de glucose et, d'autre part, la consommation (oxydation et/ou stockage) de ce substrat métabolique par les différents organes. Chez l'individu normal, un équilibre permanent s'établit entre la production et l'utilisation de glucose, en particulier sous le contrôle des hormones pancréatiques, l'insuline et le glucagon (1). Toute élévation de la glycémie stimule la sécrétion d'insuline et freine celle du glucagon; à l'inverse, tout abaissement de la

(1) Chef de Clinique, (2) Consultant, (3) Professeur de clinique, Chef de Service Associé, (4) Professeur émérite, Past President de l'International Diabetes Federation, (5) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, Liège.

BRAIN, A GLUCO-DEPENDENT ORGAN : TOXIC EFFECTS OF HYPOGLYCAEMIA AND HYPERGLYCAEMIA

SUMMARY : Glucose is almost the only energy substrate for the brain. Such glucose dependence explains why any large variation of plasma glucose levels could lead to cerebral dysfunction, which may be severe and progress to a coma. Hypoglycaemic coma, the most common one, has a pure metabolic origin (neuroglucopenia) whereas hyperglycaemic coma is more complex and mainly due to osmotic disturbances. Besides acute changes of plasma glucose concentrations, it is generally recognized that more subtle chronic or recurrent glucose abnormalities could also result in brain dysfunction. However, such clinical consequences are more difficult to assess in clinical practice. Nevertheless, learning perturbations in young patients with type 1 diabetes and memory losses, sometimes severe and subject to progress to dementia («diabetic encephalopathy») in older type 1 or type 2 diabetic patients, have been reported, although with some controversy. The present paper summarizes the current knowledge of both acute and chronic cerebral dysfunctions following perturbations of blood glucose levels in diabetic patients.

KEYWORDS : Brain - Dementia - Diabetes mellitus - Diabetic encephalopathy - Glucose - Hypoglycaemic coma - Hyperglycaemic coma

glycémie inhibe la sécrétion d'insuline et active celle du glucagon. L'insuline bloque la production hépatique de glucose et favorise la captation de glucose par le foie, le muscle squelettique et le tissu adipeux (organes dits insulino-dépendants). Au contraire, le glucagon stimule fortement la production de glucose par le foie, en activant à la fois la glycogénolyse et la gluconéogenèse; ce processus permet de maintenir une glycémie normale même dans des conditions de jeûne relativement prolongé (situation où l'hyperglucagonémie est associée à une insulinémie basse) et d'assurer ainsi un fonctionnement cérébral correct (Fig. 1).

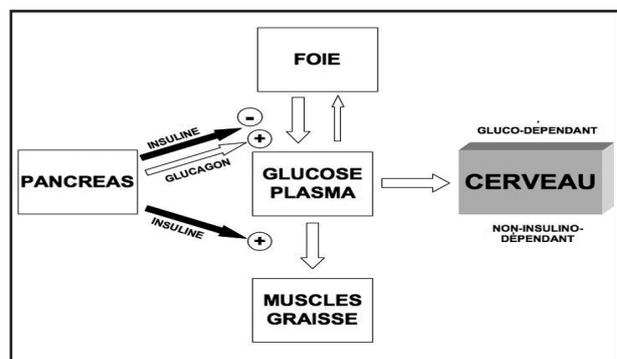


Figure 1. Illustration des principaux mécanismes contribuant à l'homéostasie glycémique, assurant un apport constant de glucose au cerveau, organe dont le métabolisme est gluco-dépendant et non insulino-dépendant.

Le cerveau, dont les besoins énergétiques sont élevés, utilise principalement, voire quasi exclusivement, le glucose comme substrat énergétique et ce, indépendamment de l'action de l'insuline (organe dit non insulino-dépendant) (2). Une hypoglycémie sévère peut entraîner une neuroglucopénie susceptible de se traduire par des symptômes et/ou signes neurologiques et/ou psychiatriques. La situation la plus caricaturale est représentée par l'insulinome. Dans une série américaine de 59 patients avec un insulinome (dont le diagnostic a souvent été posé tardivement), 2/3 des sujets ont présenté des troubles neurologiques (dont 39 % des crises étiquetées «épilepsie», souvent traitées sans succès par des antiépileptiques) et la même proportion environ des individus a eu des changements de personnalité ou des comportements bizarres (dans près de 10 % attribués à tort à une maladie psychiatrique) (3). Au vu de cette glucodépendance énergétique du cerveau, on comprend aussi les effets délétères potentiels que peuvent entraîner les importantes variations glycémiques parfois observées chez les patients diabétiques dont les mécanismes homéostatiques décrits ci-dessus sont défailants. S'il est indubitable qu'une hypoglycémie profonde et prolongée peut être la cause directe de lésions neuronales, le débat reste largement ouvert quant au rôle des hypoglycémies modérées mais fréquentes ainsi quant aux répercussions cérébrales de l'hyperglycémie chronique chez le patient diabétique.

Cet article abordera succinctement les complications cérébrales, respectivement aiguës et chroniques, de l'hypoglycémie et de l'hyperglycémie chez le patient diabétique (Tableau I). Il traitera cette thématique sous un angle essentiellement physiopathologique et clinique plutôt que biochimique et moléculaire.

CERVEAU ET HYPOGLYCÉMIE

EFFETS AIGUS DE L'HYPOGLYCÉMIE

L'hypoglycémie est définie par une concentration plasmatique de glucose égale ou inférieure à 54 mg/dl (3 mmol/L). Au-delà de la définition biochimique, ce sont surtout les conséquences cliniques qui interpellent patient et praticien (4-6). Ce risque culmine avec le coma hypoglycémique, redouté par tout patient diabétique. Il est lié aux thérapeutiques visant à augmenter l'insulinémie, qu'il s'agisse d'insulinosécrétagogues (sulfamides hypoglycémiant, surtout à longue durée d'action) chez le patient diabétique de type 2 ou d'apport exogène d'insuline, essentiellement chez le patient diabétique de type 1 et

TABLEAU I. COMPLICATIONS CÉRÉBRALES AIGUËS ET CHRONIQUES LIÉES À L'HYPOGLYCÉMIE ET À L'HYPERGLYCÉMIE. AVC : ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL. AIT : ACCIDENT ISCHÉMIQUE TRANSITOIRE.

Conditions	Aiguës	Chroniques
Hypoglycémie	Neuroglucopénie (troubles neurologiques/psychiatriques) Coma hypoglycémique	Troubles apprentissage Pertes de mémoire Démence précoce (?)
Hyperglycémie	Coma acidocétosique Coma hyperosmolaire Œdème cérébral	AVC/AIT Encéphalopathie diabétique Démence

plus rarement chez le patient diabétique de type 2 (7, 8). Les réactions de contre-régulation à l'hypoglycémie consistent en la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes selon une séquence hiérarchisée (9). Le glucagon est la première ligne de défense, en stimulant la production de glucose par le foie, mais sa sécrétion en réponse à l'hypoglycémie est parfois perdue chez les patients diabétiques de type 1. Les catécholamines, deuxième ligne de défense, accroissent la production hépatique de glucose, tout en diminuant aussi l'utilisation de ce substrat par le muscle squelettique. Par ailleurs, elles rendent compte des symptômes dits adrénergiques déclenchés par l'hypoglycémie et consistant en sudations, tremblements, palpitations, ... Ces symptômes apparaissent normalement bien avant l'apparition des symptômes de dysfonctionnement cérébral et servent habituellement de signal d'alarme appelant au resucrage (4, 5). Si le resucrage n'est pas effectué ou est insuffisant, apparaissent les premiers signes de neuroglucopénie.

Les atteintes neuroglucopéniques se répartissent par étapes topographiques de gravité croissante, dépendant de la zone cérébrale correspondante : corticale, puis sous-corticale, puis mésencéphalique puis, enfin, myélocéphalique (10). Le seuil neuroglucopénique, donnant lieu à des troubles neurologiques et/ou du comportement, est généralement assez reproductible chez un même sujet et, normalement, plus bas que le seuil adrénergique (4, 5, 10). Par contre, le seuil adrénergique peut varier selon les circonstances : par exemple, il peut être élevé en cas d'hyperglycémie chronique, ce qui peut expliquer la survenue de certains symptômes adrénergiques pour des glycémies pourtant considérées comme dans les normes chez des patients habituellement très mal équilibrés; ou alors, il peut être diminué en cas d'hypoglycémies fréquentes (phénomène de désensibilisation) ou de durée importante du dia-

bête (en relation avec une neuropathie autonome touchant le système sympathique). Cette diminution du seuil adrénérique pose problème. En effet, celui-ci peut être si proche du seuil neuroglucopénique que les signes et symptômes adrénériques permettant au patient ou à son entourage de reconnaître l'hypoglycémie et d'entreprendre rapidement les démarches de resucrage disparaissent, avec risque d'évolution rapide vers le coma hypoglycémique. La situation extrême, mais pourtant fréquente en diabétologie, est celle de la disparition de ce seuil adrénérique entraînant des comas hypoglycémiques sans aucun signe avant-coureur. On parle alors d'hypoglycémies non ressenties, appelées dans la littérature anglo-saxonne «unawareness hypoglycaemias» (4, 5, 11). On peut imaginer les conséquences sociétales de survenue d'une telle complication, notamment lors de la conduite automobile ou de toute autre activité où la vigilance est requise (6).

Les premiers signes de neuroglucopénie consistent en troubles de la vue (vue trouble, diplopie), perturbations de l'élocution, fatigue intense, comportement anormal (agressivité, rires inappropriés, ...). Hélas, à ce stade, le patient diabétique n'est déjà plus en état d'interpréter ces symptômes correctement et de réagir de façon pro-active, de telle sorte que la situation risque d'empirer rapidement si le patient ne bénéficie pas de l'aide diagnostique et thérapeutique de son entourage.

Tout syndrome neurologique ou psychiatrique inexpliqué doit faire exclure une hypoglycémie (3), *a fortiori* chez une personne diabétique. On peut caractériser les manifestations neurologiques (et parfois psychiatriques) graves de l'hypoglycémie comme suit (6) :

- syndromes moteurs déficitaires de tout ordre (hémiparésie, troubles oculomoteurs, ...), Babinsky bilatéral;
- troubles de conscience avec manifestations psychiatriques durant de quelques minutes à quelques heures (exceptionnellement plus), épisodes pseudo-ébrioix ou confuso-oniriques, actes délicieux parfois;
- coma associé à des signes de stimulation adrénérique (pâleur, sudation profuse, peau froide, tachycardie, mydriase, ...);
- coma le plus souvent agité avec spasmes et parfois trismus (coma spastique) ou même convulsions (coma convulsif) ; il existe parfois de véritables crises comitiales (seuil épileptogène abaissé), caractérisées par une inefficacité des anti-convulsivants classiques, contrastant avec la remarquable efficacité de l'apport glucosé par voie intraveineuse.

Les effets aigus de l'hypoglycémie, s'ils peuvent être spectaculaires, sont heureusement rarement graves et quasi toujours réversibles en cas de conduite appropriée (10). Les séquelles sont exceptionnelles, même si des cas de décès ont été attribués à des hypoglycémies graves et prolongées (12). Par contre, la crainte de l'hypoglycémie entrave la qualité de la vie de la personne diabétique (6). Il est reconnu que le risque hypoglycémique est le principal facteur limitant l'obtention d'une normoglycémie au long cours chez le patient diabétique, notamment de type 1 (13).

EFFETS CHRONIQUES DE L'HYPOLYCEMIE

Plusieurs questions se posent en ce qui concerne les répercussions chroniques d'hypoglycémies à répétition, en particulier sur les facultés cognitives des individus (perturbation de l'apprentissage, troubles de la mémoire, voire à terme démence précoce).

Chez les patients diabétiques de type 1, cette problématique mérite certainement d'être évaluée de façon précise. En effet, le diabète de type 1 est une maladie où l'hypoglycémie (légère à modérée) est une entité clinique fréquemment rencontrée, d'autant plus que l'on recherche la normoglycémie pour éviter les complications diabétiques tardives (13). De plus, le diabète de type 1 débute souvent dans l'enfance ou l'adolescence et expose donc le patient à ce risque durant la période d'apprentissage scolaire et pour une longue durée. Il est donc légitime de se poser la question de savoir si l'importance et/ou la fréquence des hypoglycémies chez de tels patients peuvent avoir des répercussions à long terme. Certains auteurs, sur de petites séries la plupart du temps, ont rapporté que la répétition d'événements hypoglycémiques graves pouvait, non seulement entraver les facultés d'apprentissage, mais également altérer la mémoire (14). Jusque très récemment, il était généralement postulé que l'hypoglycémie jouait un rôle critique dans la survenue de troubles cérébraux chez les patients diabétiques. Cependant, cette assertion faisait référence à des expositions à des hypoglycémies très profondes de longue durée, capables d'entraîner une atteinte irréversible de régions cérébrales comme celles des ganglions de la base, de l'hippocampe et des régions temporales (15, 16). Par analogie, certains auteurs ont «franchi le cap» en affirmant que la répétition d'hypoglycémies moins sévères et de durée moindre pouvait engendrer les mêmes conséquences en raison d'un probable effet cumulatif sur les fonctions neurocognitives. En faveur de ce concept, il avait été démontré que des adultes présentant fréquemment des hypoglycémies modérées possédaient des capacités cognitives moindres que ceux non

exposés aux hypoglycémies (17). Cependant, des données plus récentes, confirmées par ailleurs, n'ont pas permis de faire le lien entre la récurrence d'hypoglycémies modérées à sévères et une quelconque dysfonction neurocognitive à long terme (14). En outre, un article récent, analysant au long cours l'importante cohorte de patients diabétiques de type 1 ayant participé à l'essai DCCT («Diabetes Control and Complications Trial») et à son suivi épidémiologique (étude EDIC), a conclu qu'il n'existe pas d'évidence quant à des répercussions tardives sur les fonctions cognitives des patients diabétiques de type 1 ayant présenté des hypoglycémies plus fréquentes (18).

Chez les patients diabétiques de type 2, les répercussions des accidents hypoglycémiques à répétition sont moins bien connues. Ce constat s'explique par plusieurs raisons. Tout d'abord, l'incidence d'hypoglycémies est moins marquée dans le diabète de type 2 que dans le diabète de type 1 (8). Ensuite, les personnes impliquées ne sont plus dans une période de leur vie où les capacités d'apprentissage sont essentielles et facilement évaluables. Enfin, les patients diabétiques de type 2 étant plus âgés, les comorbidités sont fréquentes de telle sorte qu'il existe de nombreux facteurs confondants potentiels susceptibles de contribuer aux troubles cognitifs (hypertension, athérosclérose, polymédication, ...). La problématique de l'encéphalopathie diabétique, voire de la démence, semble davantage liée à l'hyperglycémie chronique et aux lésions vasculaires multiples qui en résultent (voir plus loin) plutôt qu'aux accidents hypoglycémiques éventuels.

CERVEAU ET HYPERGLYCÉMIE

EFFETS AIGUS DE L'HYPERGLYCÉMIE

Les accidents hyperglycémiques aigus comprennent l'acido-cétose et le coma hyperosmolaire, deux situations gravissimes, aux conséquences cérébrales majeures, mais théoriquement évitables (19-21).

Acido-cétose diabétique

Parmi les complications aiguës liées à l'hyperglycémie, le coma acido-cétosique est la plus fréquemment rencontrée chez les patients diabétiques de type 1 (19-21).

L'acidocétose est la résultante biologique et clinique d'un trouble métabolique, ionique et hydrique lié à la carence absolue ou relative en insuline. Elle se définit, de façon arbitraire, par une hyperglycémie ≥ 3 g/l (16,7 mmol/l) et par un pH $< 7,2$. Cette acidose est en rapport avec une concentration excessive de corps céto-

niques et est typiquement associée à une respiration de Kussmaul. Le tableau s'accompagne d'un coma dans 10 % des cas, d'une somnolence dans 70 % et d'aucun trouble de conscience dans 20 % des cas, ce qui relativise le terme de coma acido-cétosique souvent attribué à cette entité. En pratique, le problème du diagnostic différentiel avec d'autres comas chez le patient diabétique déjà connu ne se pose qu'assez rarement. Rappelons qu'un coma acidocétosique s'installe toujours très progressivement, contrairement au coma hypoglycémique qui survient généralement brusquement. La mortalité, de 1 à 19 % selon les séries, justifie que les stratégies de sa prévention, la reconnaissance de ses signes d'appel et les règles générales de son traitement soient connues de tout praticien ainsi que des personnes diabétiques insulino-traitées et de leur entourage, afin d'en limiter la fréquence et la gravité (20). La prévention et le traitement reposent sur l'administration la plus précoce possible d'insuline, à une posologie de l'ordre de 5 à 10 unités par heure, une réhydratation intense et la correction des troubles électrolytiques, notamment les fluctuations parfois très amples de la kaliémie. Il convient aussi de rechercher et traiter les circonstances déclenchantes, en particulier l'infection. Outre le danger de troubles du rythme ventriculaire cardiaque sur hypokaliémie, le risque le plus important est celui de l'œdème cérébral. Même s'il est rare, il peut être fatal, survenant dans près d'1 % des enfants admis en coma acidocétosique (19). L'œdème cérébral, annoncé par une rechute du coma après une amélioration clinique transitoire et correction de l'acidose et de la cétonémie, serait consécutif à la correction trop rapide de l'hyperglycémie et à l'apport éventuel de liquide hypotonique favorisant le passage d'eau du compartiment avec l'osmolarité la plus basse vers le compartiment avec l'osmolarité la plus forte et, donc, une entrée d'eau dans le cerveau. Il doit pouvoir être évité par une prise en charge optimale du patient admis pour une acidocétose diabétique (19-21).

Coma hyperosmolaire

Le coma hyperosmolaire représente 5 à 10 % des comas observés chez les patients diabétiques. Il survient habituellement chez le sujet âgé porteur d'un diabète de type 2 (non insulino-dépendant), dont la maladie est négligée ou méconnue (19-21). La déshydratation, la prise de diurétiques, l'infection sont des facteurs aggravants reconnus. Ce coma métabolique reste sous-estimé dans sa fréquence et sa gravité. Son pronostic, encore très réservé, est lié à la profondeur et à la durée du coma au moment où son traitement est entrepris, deux facteurs qui conditionnent la survenue

de séquelles cérébrales parfois irréversibles. Ce syndrome se différencie de l'acidocétose par une glycémie généralement plus élevée, égale ou supérieure à 6 g/l (33 mmol/l), une osmolarité à plus de 320 à 350 mmol/kg, un pH restant supérieur ou égal à 7,20 ou 7,30, des bicarbonates plasmatiques égaux ou supérieurs à 15 mmol/l, l'absence de cétonémie franche. Les patients sont comateux ou très somnolents. Outre l'hyperglycémie, d'autres perturbations contribuent généralement à l'hyperosmolarité, dont une hypernatrémie (liée à l'hémoconcentration) et une augmentation de l'urémie (secondaire à une insuffisance rénale fonctionnelle, elle-même induite par la profonde déshydratation et l'hypovolémie qui s'ensuit).

La clinique du coma hyperosmolaire est dominée par les signes neurologiques et la déshydratation :

- *Phase d'installation* : elle s'étale sur plusieurs jours. En effet, l'absence de cétose favorise la tolérance d'une polyurie osmotique et, à terme, d'une déshydratation globale avec léthargie, sans polypnée d'acidose. A ce stade, la biologie est simple : glycosurie massive sans cétonurie (ou très faible), hyperglycémie franche. Le coma s'installe après plusieurs jours de détérioration de l'état général, avec adynamie, déshydratation, amaigrissement marqué.

- *Phase d'état* : la biologie est, par définition, caractérisée par une hyperosmolarité importante liée à l'hyperglycémie et l'hypernatrémie, principalement. La clinique est dominée par un coma ou une obnubilation entrecoupée d'épisodes d'agitations intermittentes, plus souvent par un état stuporeux. Les crises convulsives généralisées ou localisées sont fréquentes. Par ailleurs, une déshydratation globale, cellulaire et extracellulaire, est quasi toujours observée. Il s'agit bien évidemment aussi d'une urgence métabolique dont le traitement doit combiner une insulinothérapie par voie intraveineuse (souvent à dose moindre que dans l'acidocétose, car l'acidose *per se* est une cause d'insulinorésistance importante) et une réhydratation adaptée. Il conviendra d'éviter de faire redescendre trop rapidement l'osmolarité sanguine de façon à éviter des flux d'eau du compartiment plasmatique vers les neurones cérébraux, susceptibles d'occasionner des accidents neurologiques irréversibles. Finalement, les séquelles neurologiques (dont l'hématome sous-dural) sont plus fréquentes et plus graves dans les suites d'un coma hyperosmolaire que dans celles d'un coma acidocétosique, y compris le taux de décès (pouvant atteindre jusque 70 % dans certaines séries) (19), notamment parce que le coma hyperosmolaire survient chez des sujets plus âgés déjà fragilisés.

EFFETS CHRONIQUES DE L'HYPERGLYCÉMIE

L'encéphalopathie diabétique est une entité clinique de mieux en mieux reconnue (22, 23). Trois grands états pathologiques méritent d'être analysés lorsqu'on envisage les effets chroniques de l'hyperglycémie sur le cerveau : 1) l'accident vasculaire cérébral (AVC) ou l'accident ischémique transitoire (AIT) ; 2) l'ischémie cérébrale «silencieuse» (stade ultime de l'athérosclérose diffuse); et 3) la démence (d'origine vasculaire ou dégénérative).

Accident vasculaire cérébral

Ces dix dernières années ont été riches en études prospectives comparatives ou cas témoins (travaux portant essentiellement sur le diabète de type 2, bien que plusieurs études récentes concernent spécifiquement le type 1) amenant à individualiser le diabète comme un facteur de risque indépendant de l'AVC ischémique. Les lésions macroangiopathiques touchent de façon précoce les gros troncs artériels cérébraux (carotides), tout comme les artères coronaires et les artères périphériques. Ces lésions vasculaires peuvent engendrer des complications athérotrombotiques ou emboliques, par rupture de plaque, ce qui peut conduire à une ischémie aiguë et aboutir à un AIT ou, plus grave encore, un AVC constitué (24). Selon la population testée et la tranche d'âge considérée, le risque relatif de présenter un AVC ischémique est 2,5 à 5 fois supérieur chez les patients diabétiques par comparaison aux personnes non diabétiques. Au vu d'une analyse récente de la littérature, il ne semble cependant pas y avoir de relation stricte entre le niveau de contrôle de la glycémie et l'incidence d'AVC ischémique dans la population diabétique (24).

Par ailleurs, plusieurs études ont montré les effets délétères d'une hyperglycémie (quelle qu'en soit la cause) à la phase aiguë d'un AVC ischémique, avec une augmentation significative de la mortalité à 30 jours et une année de l'accident (23). Un tel effet néfaste de l'hyperglycémie a été rapporté chez des patients diabétiques connus, mais aussi chez des personnes sans diabète préalablement diagnostiqué. Ces observations ont largement contribué à modifier la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques hospitalisés pour cette complication ischémique, avec une recherche accrue de la normoglycémie dans les heures et jours suivant l'événement vasculaire cérébral (22, 23).

Angiopathie et athérosclérose diffuse

L'hyperglycémie chronique conduit à une angiopathie diffuse. Plusieurs hypothèses ont été formulées à propos des mécanismes conduisant de l'hyperglycémie aux anomalies vasculaires : le rôle délétère de l'excès de sorbitol, la voie du diacylglycérol, la glycosylation non enzymatique ou glycation des protéines, les anomalies du potentiel d'oxydoréduction, etc (25). Par ailleurs, outre l'hyperglycémie, le patient diabétique cumule d'autres facteurs de risque vasculaire dont une dyslipidémie et une hypertension artérielle.

Les lésions vasculaires observées chez les patients diabétiques sont diffuses et touchent non seulement les gros vaisseaux (macroangiopathie), mais aussi les petits vaisseaux (microangiopathie). Les modifications microvasculaires pourraient conduire à une ischémie cérébrale chronique « silencieuse ». Celle-ci pourrait être associée à des pathologies cérébrales généralisées et étendues, incluant de multiples microinfarctus et de l'atrophie corticale (23). Leurs répercussions cliniques sont cependant plus difficiles à appréhender et moins bien connues en comparaison aux AIT ou AVC. Elles sont néanmoins associées à une diminution modérée des performances cognitives chez les patients diabétiques de type 2, en relation avec une certaine atrophie corticale et des lésions vasculaires démontrées lors d'un examen par résonance magnétique nucléaire cérébrale (23).

Démence et diabète

La relation entre diabète et démence est longtemps restée floue (22). Dans une revue systématique récente, il a été montré que l'incidence de la démence est augmentée par un facteur de 1,5 à 2 chez les patients diabétiques par rapport à une population non diabétique contrôlée appariée pour l'âge et d'autres facteurs confondants (26). Ce risque accru inclut la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire, diagnostiquées sur des critères cliniques. Cependant, on ne sait pas quels facteurs déterminent précisément ce risque accru de démence chez les patients diabétiques, et les mécanismes sous-jacents sont mal connus (27). Les antécédents d'AVC et la comorbidité vasculaire (hypertension, infarctus du myocarde, décompensation cardiaque) semblent être des facteurs importants. Nous avons déjà mentionné le rôle potentiel de la microangiopathie diabétique au niveau cérébral. L'hyperglycémie chronique pourrait aussi avoir des effets néfastes sur le cerveau, via les voies dites des polyols et de l'hexosamine, des perturbations de la voie du

second messenger intracellulaire, un déséquilibre de la génération et de la dégradation des radicaux libres, et à travers la glycation avancée d'importantes protéines de fonction et de structure (25). Enfin, des perturbations du métabolisme cérébral de l'insuline et de la substance amyloïde ont aussi été évoquées, mais sans établir la preuve clinique de leur implication. Bref, s'il est indubitable que diabète et démence peuvent être liés par un continuum physiopathologique et biochimique, les mécanismes sous-jacents sont complexes et encore mal connus (22). Des études longitudinales, incluant une évaluation cognitive associée à de l'imagerie cérébrale, seraient importantes à mener pour mieux comprendre l'histoire de l'affection (23).

D'un point de vue pratique, une évaluation détaillée des facteurs de risque relatifs au diabète (hyperglycémie) et aux comorbidités (hypertension, ...) est nécessaire pour élaborer des stratégies préventives performantes. Ainsi, lors du suivi de l'étude Steno-2, le groupe soumis à un traitement « multi-risques » intensif a vu le nombre de patients diabétiques de type 2 ayant présenté un AVC nettement diminué par rapport au groupe conventionnel (réduction de 18 à 6 patients et de 30 à 6 événements seulement), contribuant à une réduction significative de la mortalité totale (28). Actuellement, les approches thérapeutiques de la démence chez une personne diabétique sont uniquement symptomatiques et non spécifiques.

CONCLUSION

Le cerveau est un organe dont le fonctionnement est intimement lié au métabolisme du glucose. En effet, le glucose est le principal, pour ne pas dire le seul, substrat énergétique de cet organe non insulino-dépendant. Toute chute de la glycémie allant jusqu'à l'hypoglycémie entraîne des répercussions cérébrales rapides mais, heureusement, la plupart du temps vite réversibles après correction de l'hypoglycémie. Le débat quant à l'éventualité de répercussions chroniques d'événements hypoglycémiques à répétition sur les fonctions cognitives reste ouvert. Néanmoins il semble émerger dans la littérature récente que la répétition d'hypoglycémies au long cours n'altérerait pas les fonctions cognitives des individus ou, en tout cas, moins que ce l'on aurait pu redouter à partir de certaines observations initiales alarmistes.

En ce qui concerne l'hyperglycémie, les situations aiguës comme l'acidocétose et l'hyperosmolarité peuvent aboutir à des comas portant le même nom, avec une mortalité non négligeable. Cette dernière est parfois d'origine iatrogène lors-

que la situation urgente est mal gérée sur le plan hydro-électrolytique, ce qui peut provoquer des complications gravissimes liées à un œdème cérébral. Par contre, les répercussions chroniques de l'hyperglycémie sur le cerveau restent floues, en dehors du risque bien connu d'AVC ischémique. Certes, la microangiopathie est intimement liée à l'hyperglycémie chronique, et peut provoquer des lésions vasculaires diffuses irréversibles et une ischémie cérébrale apparemment silencieuse, mais aboutissant à une certaine atrophie corticale et à une encéphalopathie diabétique. La contribution exacte de cette angiopathie ou d'autres mécanismes biochimiques plus complexes dans la survenue plus fréquente de démence dans la population diabétique n'est pas connue.

Il reste encore de nombreuses pistes à étudier pour mieux comprendre les interrelations entre le glucose et le cerveau, notamment chez les patients diabétiques, et il est évident que l'on attend beaucoup des nouvelles techniques fonctionnelles d'imagerie cérébrale.

BIBLIOGRAPHIE

- Gerich J.— Control of glycaemia. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1993, **7**, 551-586.
- Rao J, Oz G, Seaquist ER.— Regulation of cerebral glucose metabolism. *Minerva Endocrinol*, 2006, **31**, 149-158.
- Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ.— Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med*, 1999, **106**, 307-310.
- Lefèbvre PJ, Scheen AJ.— Hypoglycemia. In : Ellenberg and Rifkin's Diabetes mellitus : Theory and Practice. (Porte D, Sherwin RS, Baron A, eds) McGraw Hill, New York, 2002, 959-972.
- Cryer PE, Davis SN, Shamon H.— Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 1902-1912.
- Frier BM.— How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, **24**, 87-92.
- Radermecker RP, Philips JC, Scheen AJ.— Comment je traite ... une hypoglycémie grave chez le patient diabétique. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 119-122.
- Radermecker RP.— Le risque hypoglycémique : implications thérapeutiques. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 461-465.
- Luyckx A, Scheen A, Castillo M, et al.— Les hormones de la contre régulation et le métabolisme des glucides. In : Journées annuelles de Diabétologie de l'Hôtel Dieu 1985, Flammarion Médecine Sciences, Paris, 35-52.
- Radermecker RP, Scheen AJ.— Le coma hypoglycémique, un phénomène paroxystique redouté chez le patient diabétique de type 1. *Rev Med Liège*, 2004, **59**, 265-269.
- Smith D, Amiel SA.— Hypoglycaemia unawareness and the brain. *Diabetologia*, 2002, **45**, 949-958.
- Tattersall RB, Gale EA.— Mortality in hypoglycaemia and diabetes. In : BM Frier & B M Fisher (Eds), Edward Arnold, London, 1993, 190-198.
- Cryer PE.— Hypoglycaemia : the limiting factor in the glycaemic management of type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2002, **45**, 937-948.
- Ryan CM.— Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatric Diabetes*, 2006, **7**, 289-297.
- Fujioka M, Okuchi K, Hiramatsu K et al.— Specific changes in human brain after hypoglycemic injury. *Stroke*, 1997, **28**, 584-587.
- Boeve BF, Bell DG, Noseworthy JH.— Bilateral temporal lobe MRI changes in uncomplicated hypoglycemic coma. *Can J Neurol Sci*, 1995, **22**, 56-58.
- Gold AE, Deary IJ, Frier BM.— Recurrent severe hypoglycaemia and cognitive function in type 1 diabetes. *Diabet Med*, 1993, **10**, 503-508.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group.— Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Eng J Med*, 2007, **356**, 1842-1852.
- Kitbachi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Kreisberg RA.— Hyperglycemic crisis in adult patients with diabetes. A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2006, **29**, 2739-2748.
- Radermacher L, D'Orio V.— Urgences médicales en diabétologie : l'acidocétose et le coma hyperosmolaire. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 466-471.
- De Beer K, Michael S, Thacker M et al.— Diabetic ketoacidosis and hyperglycaemic hyperosmolar syndrome - clinical guidelines. *Nurs Crit Care*, 2008, **13**, 5-11.
- van den Berg E, Kessels RP, Kappelle LJ, et al.— Type 2 diabetes, cognitive function and dementia : vascular and metabolic determinants. *Drugs Today*, 2006, **42**, 741-754.
- Manschot SM, Biessels GJ, de Valk H, et al.— Metabolic and vascular determinants of impaired cognitive performance and abnormalities on brain magnetic resonance imaging in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007, **50**, 2388-2397.
- Air EL, Kissela BM.— Diabetes, the metabolic syndrome, and ischemic stroke. Epidemiology and possible mechanisms. *Diabetes Care*, 2007, **30**, 3131-3140.
- Defraigne JO.— Un mécanisme physiopathologique central à l'origine des complications du diabète ? *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 472-478.
- McVeigh C, Passmore P.— Vascular dementia: prevention and treatment. *Clin Interv Aging*, 2006, **3**, 229-235.
- Whitmer RA.— Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2007, **7**, 373-380.
- Gaede P, Lund-Andersen HL, Parving HH, Pedersen O.— Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2008, **358**, 580-591.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr R.P. Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique. E-mail : regis.radermecker@ulg.ac.be