

## LA DIABÉTOLOGIE EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Hypoglycémies sévères  
Le débat n'est pas tranché

Facteur ou marqueur de risque de mortalité et d'événement cardiovasculaire, le débat relatif aux hypoglycémies sévères n'est pas tranché. Les hypoglycémies sont délétères elles ne doivent surtout pas être banalisées. La stratégie thérapeutique du contrôle glycémique doit être individualisée avec un objectif considérant à la fois le risque d'hypoglycémies et de leurs conséquences et le bénéfice de l'équilibre glycémique renforcé.

● Au cours du diabète, la survenue d'hypoglycémies est généralement perçue comme « le prix à payer » de la quête d'un contrôle glycémique optimal. L'intensification thérapeutique, dès lors qu'elle fait appel aux sulfamides ou à l'insuline, expose les diabétiques à la répétition d'hypoglycémies modérées et/ou à la survenue d'hypoglycémies sévères (définies comme des épisodes symptomatiques nécessitant l'assistance d'un tiers).

Une question cruciale, reste encore largement débattue : les hypoglycémies, en particulier sévères, induisent-elles un risque accru de mortalité et/ou d'événements cardiovasculaires ?

Hypoglycémies sévères :  
une incidence élevée

Les hypoglycémies sévères représentent une cause très fréquente d'admission aux urgences et d'hospitalisation. Même si le risque d'hypoglycémie sévère est plus élevé au cours du Diabète de type 1 (DT1), leur fréquence est loin d'être négligeable dans le Diabète de type 2 (DT2). Dans l'étude ENTRED 2007-2010, environ 10 % des DT2 déclaraient avoir eu au moins une hypoglycémie sévère dans l'année (contre 40 % des DT1). La fréquence des hypoglycémies sévères chez les patients présentant un DT2 ancien, traité par insuline, se rapproche de celle retrouvée chez les DT1, proportionnellement à l'ancienneté du diabète et de l'insulinothérapie, ainsi qu'à l'intensité du traitement. Parmi les autres facteurs associés à un risque accru d'hypoglycémie sévère, citons sans être exhaustif : âge avancé, insuffisance rénale, complications microvasculaires, faible niveau d'éducation...

Les hypoglycémies sévères peuvent avoir un retentissement immédiat grave (coma, accident...) et pourraient également précipiter la survenue d'un IDM ou d'un AVC, bien que le niveau de preuves soit limité. Il est par contre démontré qu'elles peuvent induire des troubles du rythme cardiaque (allongement du QT, bradycardie sinusale...) et pourraient être impliquées par ce biais dans la physiopathologie du « dead-in-bed syndrome » qui survient classiquement chez un jeune patient DT1, indemne de complications, retrouvé mort dans son lit, et expliquerait 4 à 6 % de la mortalité des DT1 avant 40 ans (1). Pour autant, le lien entre hypoglycémies sévères et mortalité totale ou cardiovasculaire n'a jamais été prouvé dans le DT1 (2). À l'inverse, des données issues d'études observationnelles et des grands essais d'intervention (ACCORD, ADVANCE, VADT, ORIGIN) prouvent que la survenue d'hypoglycémies sévères prédit de façon indépendante le

risque ultérieur de décès et/ou d'événements cardiovasculaires chez les DT2, même si elle n'explique pas l'excès de mortalité observé dans le groupe contrôle glycémique intensif de l'étude ACCORD (2-4).

## Causalité ou marqueur de vulnérabilité ?

L'hypothèse d'un lien causal entre hypoglycémie et événement cardiovasculaire est étayée par différentes données expérimentales révélant qu'au-delà de ses effets arythmogènes liés à une décharge brutale de catécholamines, l'hypoglycémie pourrait induire différentes modifications physiologiques (élévation de la PA, stress oxydatif, dysfonction endothéliale...) pouvant contribuer à l'aggravation de l'athérosclérose (6). Pour autant, il n'existe pas à ce jour de preuve formelle du lien de causalité entre hypoglycémie sévère et morbidité cardiovasculaire. Plusieurs éléments font douter d'une relation de causalité, comme par exemple le caractère dissocié dans le temps de l'hypoglycémie et de l'événement cardiovasculaire (plus d'un an dans ADVANCE par exemple) ou le fait que les hypoglycémies sévères soient aussi significativement liées au risque de maladies dermatologiques, digestives ou respiratoires. Le lien entre hypoglycémies sévères et mortalité totale ou cardiovasculaire pourrait ainsi être le fait d'une plus grande vulnérabilité. Dans ACCORD et dans ADVANCE, la relation entre hypoglycémies sévères et mortalité est plus forte dans le groupe contrôle que dans le groupe traitement intensif du diabète ; dans ORIGIN, le lien entre hypoglycémies sévères et événements cardiovasculaires est également plus fort dans le groupe contrôle (4). Ceci est à rapprocher de résultats retrouvés en USIC ou en réanimation, montrant que le lien entre hypoglycémies sévères et mortalité est surtout retrouvé... lorsque l'insuline n'est pas utilisée, suggérant que les hypoglycémies chez ces patients sont surtout le marqueur d'état général précaire (7-8). Ainsi, les hypoglycémies prévisibles semblent avoir moins de conséquences cardiovasculaires que celles survenant de façon inopinée, traduisant une situation de vulnérabilité extrême en raison de pathologies sous-jacentes connues ou méconnues (insuffisance rénale, hépatique, dénutrition...).

Pr Patrice Darmon

\* Endocrinologie, nutrition et maladies métaboliques. Hôpital Nord, Marseille  
(1) Halimi S. *MMM* 2013;7:178-84  
(2) Bloomgarden ZT et al. *Front Endocrinol* 2012;3:66  
(3) Goto A et al. *BMJ* 2013;347:f4533 doi: 10.1136/bmj.f4533  
(4) ORIGIN Trial Investigators. *Eur Heart J* 2013;34:3137-44  
(5) Gruden G et al. *Diabetes Care* 2012;35:1598-1604  
(6) Hanefeld M et al. *Cardiovasc Diabetol* 2013;1:135  
(7) Kosiborod M et al. *JAMA* 2009;301:1556-64  
(8) NICE-SUGAR Study Investigators. *N Engl J Med* 2012;367:1108-18

Société  
Francophone  
du  
diabète

Une étude chez 2 000 salariés d'EDF-GDF  
Des retraités gardent des troubles cognitifs  
longtemps après une exposition aux solvants

Les travailleurs fortement exposés aux solvants peuvent avoir des difficultés cognitives qui persistent après la retraite, selon une étude menée chez 2 150 retraités de la compagnie EDF-GDF (cohorte GAZEL).

● Les risques concernent plusieurs domaines cognitifs et persistent des décennies après : « Il est important que les praticiens connaissent l'histoire professionnelle de leurs patients même quand ceux-ci sont retraités. La connaissance d'une exposition doit inciter à une meilleure prise en charge de l'ensemble des facteurs de risque de troubles cognitifs, et en premier lieu les facteurs de risque vasculaire », explique au Quotidien le Dr Claudine Berr, chercheuse à l'INSERM de Montpellier qui a dirigé l'étude publiée dans *Neurology*.

En France, environ 14 % des travailleurs sont exposés aux solvants organiques, des produits utilisés pour leurs propriétés dégraissantes, diluantes, dissolvantes, ou bien détachantes, dans de nombreux secteurs d'activité.

Ces produits ont des effets neurotoxiques, mais leurs impacts sur la fonction cérébrale à long terme sont peu connus.

Pour en savoir plus, Sabbath et coll. ont exploité les données de la cohorte GAZEL composée de 20 000 salariés d'EDG-GDF suivis depuis 1989 et dont les étapes du parcours professionnel sont bien répertoriées.

Leur étude porte sur 2 143 hommes retraités qui se sont prêtés à des tests cognitifs en 2010, en moyenne 10 ans après la retraite (âge moyen de 65 ans).



Lorsqu'ils se manifestent, les déficits concernent tous les pans de la mémoire

## Chlore, pétrole et benzène

Leur exposition professionnelle à trois types de solvants - chlorés (33 % des participants), pétroliers (25 %), et benzène (26 %), a été déterminée et classée en 3 niveaux (0, modérée, et élevée). Les participants ont aussi été divisés 2 groupes selon que la dernière exposition était récente (12 à 30 ans avant le test cognitif) ou ancienne (31 à 50 ans avant le test).

Les retraités fortement exposés jusque dans les 12 à 30 dernières années (récent) présentent le plus grand risque de déficits cognitifs (accru de 30 à 60 %).

De façon surprenante, ces déficits concernent pratiquement tous les domaines de la mémoire et de la pensée, y compris des domaines non associés d'habitude aux solvants, comme se rappeler des mots enten-

dus ou retrouver une information (par exemple nommer autant d'animaux que possible en une minute).

## Le temps n'efface pas tout

« Ce qui nous a aussi surpris, c'est d'observer des problèmes cognitifs chez ceux fortement exposés de manière plus ancienne, 30 à 50 ans auparavant. Ainsi, les effets ne s'atténuent pas complètement avec le temps pour une exposition élevée », précise le Dr Erika Sabbath (Harvard School of Public Health, Boston), première signataire de l'étude.

Ces résultats, explique la chercheuse, plaident en faveur « d'une réduction ou d'une prévention de l'exposition aux solvants, en utilisant des matériaux différents contenant moins de solvants et en faisant respecter l'usage d'équipements protecteurs personnels lorsque les taux ne peuvent pas être réduits ».

Dr Véronique Nguyen

*Neurology* 12 mai 2014, Sabbath et coll.

Un impact morphologique 25 ans plus tard  
Le tabagisme prénatal pourrait troubler  
la concentration à l'âge adulte

Depuis quelques années, les indices s'accroissent en faveur d'un lien entre l'exposition au tabac in utero et l'augmentation du risque de trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), mais il manquait aux chercheurs un mécanisme à incriminer.

● C'est maintenant démontré : les individus qui ont été exposés au tabagisme prénatal présentent certaines modifications des aires cérébrales compatibles avec les symptômes du TDAH notamment sur le contrôle de l'inhibition.

Pour parvenir à cette conclusion, Nathalie Holz de l'université de la faculté de médecine de Mannheim/Heidelberg en Allemagne, et ses collègues, se sont livrés à une étude bénéficiant d'un recul de 25 ans, et d'un design pour le moins complet sur 178 jeunes adultes, dont 73 hommes issus de la cohorte de l'étude Mannheim sur les enfants à risque. Ils ont été répartis en trois groupes, une majorité d'entre eux n'avaient pas du tout été exposés au tabagisme in utero et constituaient le premier groupe. Les 14 patients du deuxième groupe avaient une mère qui fumait 1 à 5 cigarettes par jour au cours de

la grossesse, tandis que celles des 24 derniers patients, rassemblées au sein du troisième groupe, fumaient plus de 5 cigarettes par jours au cours de la grossesse.

## Des mesures tous azimuts

L'ensemble des patients a passé une IRM à l'âge de 25 ans, pendant que les chercheurs testaient leurs capacités de concentration en les soumettant à une tâche d'Eriksen : trois lettres apparaissaient sur un écran devant les jeunes adultes qui devaient identifier celle du centre, les deux autres n'étant là que pour distraire l'attention. Les capacités d'inhibition étaient également évaluées lors de l'examen par le biais de tâches de type Go-NoGo, au cours desquelles les patients devaient indiquer si on leur présentait une flèche pointant à droite ou à gauche, mais qui devaient se retenir de répondre si la flèche était encadrée par deux croix. Une morphométrie était réalisée pour mesurer les volumes cérébraux des descendants. Tous ces résultats étaient couplés avec ceux d'un questionnaire régulièrement rempli par les parents lors de l'enfance dont le but était de détecter les symptômes classiques du TDAH.

Quand l'attention dépend  
de l'inhibition

Les auteurs ont observé que les patients dont les mères fumaient plus de 5 cig./j avaient une activité plus faible du cortex cingulaire antérieur, des gyrus cingulaires frontaux inférieurs droits et gauches et du gyrus supramarginal. Les mêmes patients présentaient en outre un volume diminué du gyrus frontal inférieur droit. « Des recherches précédentes ont suggéré que le TDAH était lié à un déficit de l'inhibition, et à une hypoactivité des aires cérébrales du cortex préfrontal impliqué dans l'inhibition comportementale », expliquent les auteurs dans leur publication. Ce sont justement ces aires dont l'activité était réduite chez les patients exposés au tabagisme prénatal. Ils précisent en outre que le niveau d'activité aires cérébrales était statistiquement inversement proportionnel au nombre moyen de symptômes du TDAH repérés chez les patients, confirmant ainsi les données plus anciennes.

Damien Coulomb

Natthae Hols et al, Effect of Prenatal Exposure to Tobacco Smoke on Inhibitory Control : Neuroimaging results from a 25-Year Prospective study. *JAMA Psychiatry*, publication en ligne du 14 mai 2014