

Troubles cognitifs et facteurs de risque cardio-vasculaires

Diabète de type 2 et troubles cognitifs

Stéphanie Bombois

Centre des Maladies Cognitives et Comportementales
AP-HP, GH Pitié-Salpêtrière, Paris
INSERM U1171, Lille

CONGRÈS NATIONAL 2023 | DES UNITÉS DE SOINS, D'ÉVALUATION
ET DE PRISE EN CHARGE*

Alzheimer



13/14
DEC
2023

Liens d'intérêt

- Activités non rémunérée: Investigatrice d'essais thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées des laboratoires Biogen, Roche, Eisai, Eli Lilly, Janssen, Johnson & Johnson, Alector, NovoNordisk, UCB-pharma, Genentech, AB science et Novartis
- Activités rémunérées : Symposium Biogen (2021), MasterClass Eisai (2020)
- Avantages divers (transport, repas...) : Biogen (2021)

Plan

Introduction

1. Epidémiologie
2. Influence du diabète sur la cognition
3. Etiopathologie
4. Approches thérapeutiques

Conclusions et perspectives

1- Epidémiologie

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction ou utilisation partielle est interdite sans autorisation écrite préalable.

2023 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction ou utilisation partielle est interdite sans autorisation écrite préalable.

Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia

Diabetes Care 2016;39:300-307 | DOI: 10.2337/dci15-1588

Chatterjee et al.

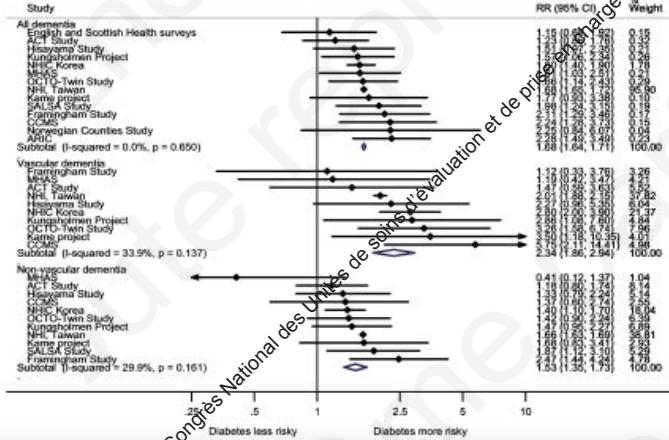
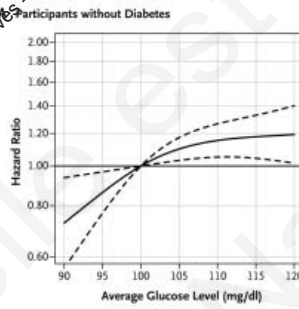


Table 3 Summary relative risk of AD, VD and any dementia among subjects with diabetes compared with that without

	Heterogeneity test			Random effects		Fixed effects	
	Chi	d.f.	P	RR	95%CI	RR	95%CI
Risk for AD	47.3	15	<0.0001	1.46	1.20-1.77	1.54	1.40-1.70
Risk for VD	6.3	9	0.71	2.49	2.09-2.97	2.48	2.08-2.96
Risk for any dementia	28.9	10	0.001	1.51	1.31-1.74	1.54	1.41-1.67
Risk for mild cognitive impairment	0.1	1	0.76	1.22	1.0-1.45	1.21	1.02-1.45

(Cheng et al., Intern Med J 2012)



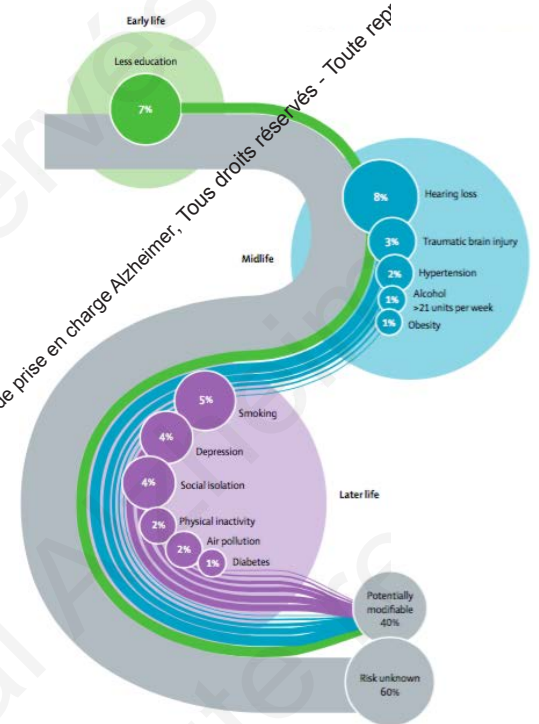
Risk of Incident Dementia at 5 Years

Average Glucose Level	Hazard Ratio for Dementia (95% CI)
Participants without diabetes	
95 mg/dl	0.86 (0.77-0.97)
100 mg/dl	1.00
105 mg/dl	1.10 (1.03-1.17)
110 mg/dl	1.15 (1.05-1.27)
115 mg/dl	1.18 (1.04-1.33)
P value	0.01
Participants with diabetes	
150 mg/dl	1.10 (0.92-1.30)
160 mg/dl	1.00
170 mg/dl	1.01 (0.92-1.12)
180 mg/dl	1.15 (0.98-1.37)
190 mg/dl	1.40 (1.01-1.76)
P value	0.002

(Crane et al., JAMA J Gen Intern Med 2013)

Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission

Gill Livingston, Jonathan Huntley, Andrew Sommerlad, David Ames, Clive Ballard, Suher Banerjee, Carol Brayne, Alistair Burns, Jitka Cohen-Mansfield, Claudia Cooper, Sergei G Costafreda, Amit Das, Nick Fox, Laura N Gitlin, Robert Howard, Helen C Kales, Mika Kivimaki, Eric J Larson, Adesola Ogunniyi, Vasilek Orgeta, Karen Ritchie, Kenneth Rockwood, Elizabeth L Sampson, Quincy Sarros, Lon S Schneider, Geir Selbæk, Linda Teri, Naaheed Mukadam



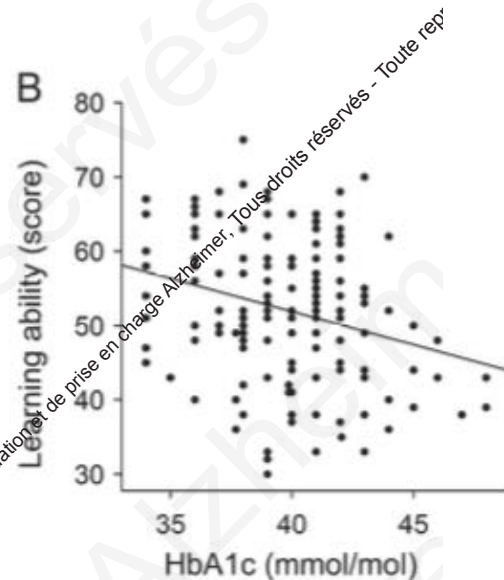
Diabète de type 2 = FDR indépendant de troubles cognitifs

2- Influence du diabète sur la cognition

Fonctionnement cognitif des diabétiques

Etudes transversales

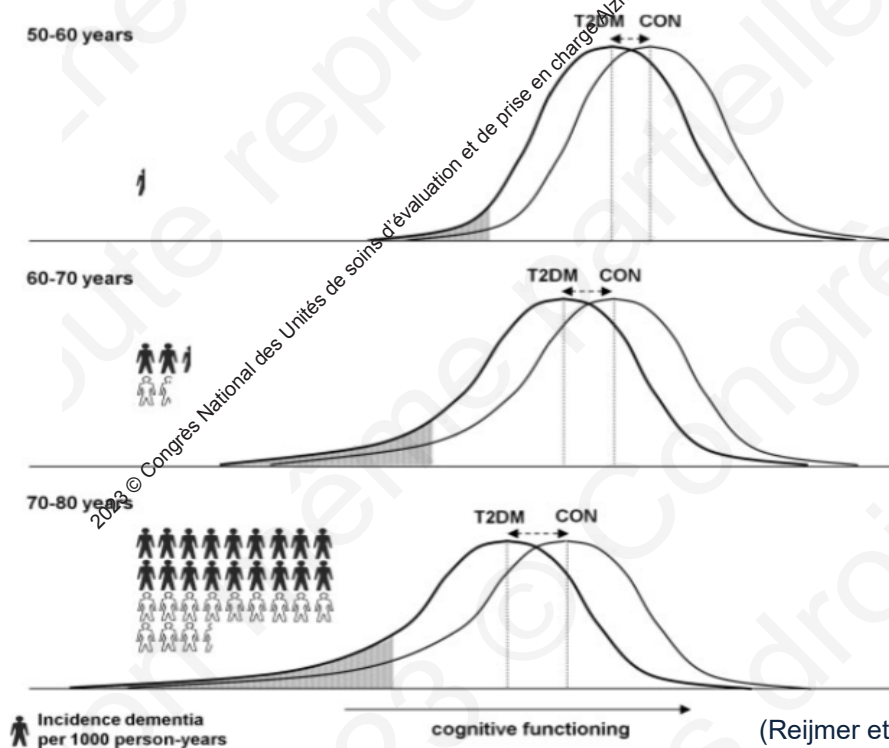
- Décrément cognitif modeste
 - Taille de l'effet: -0.5 SD, de 50 à 80 ans
 - Mémoire épisodique verbale
 - récupération
 - Vitesse de traitement de l'information
 - Attention
 - Fonctions exécutives
 - Cognitives et comportementales
 - Perception visuelle



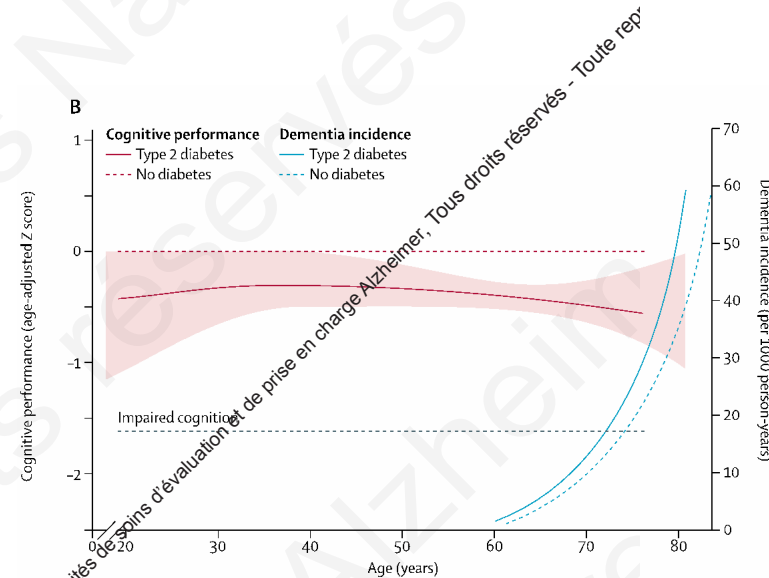
(Stewart et Liolitsa 1999; Strachan et al., 1997; Gold et al., 2007; Yaffe et al., 2012; Awad et al., 2004; Ruis et al., 2009; van den Berg et al., 2010; Weinstein et al., 2015; Kerti et al., 2013; Aderinto et al., 2023)

Fonctionnement cognitif des diabétiques

Etudes longitudinales



(Reijmer et al., 2010)



(Biessels et al., 2014)

(Euser et al., 2010; van den Berg et al., 2010; Koekkoek et al., 2012; Gregg et al., 2000; Fontbonne et al., 2001; Yaffe et al., 2004)

Effet du diabète sur la conversion

Baltazar study

A l'inclusion

Absence de lien entre les performances cognitives et le statut du métabolisme glucidique

Après 3 ans de suivi

- 127 (31,5%) MCI ont progressé vers la maladie d'Alzheimer
- Le pré-diabète, mais pas le diabète était associé à un risque plus élevé de conversion (HR 95%CI= 1.88 (1.20-2.96), p=0,01)

403 MCI

Age: 77,9±5,4 ans
Femmes: 59,6%
BMI 25,1±3,9;
apoE ε4 : 39,1%

255 sans DT2

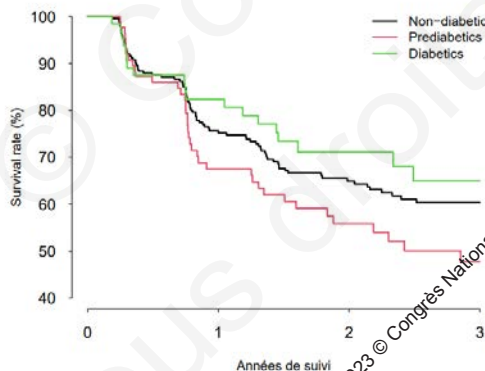
Age: 77,9±5,2 ans
Femmes: 66,7%
BMI 24,6±3,8
apoE ε4: 40%

80 pré-DT2

Age: 78,6±5,8 ans
Femmes: 56,2%
BMI 25,4±4,0
apoE ε4 : 38,8%

68 DT2

Age: 77,2±5,8 ans
Femmes: 36,8%
BMI 26,8±4,0
apoE ε4 : 35,8%



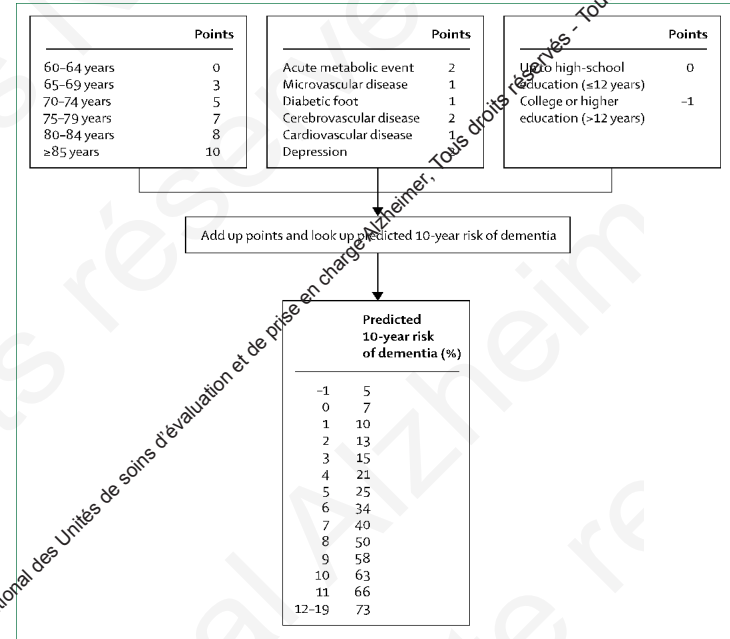
(Mouchref et al., en révision)

Facteurs contribuant aux troubles cognitifs liés au diabète

- Mauvais contrôle glycémique (HbA_{1C}): résultats controversés
 - HbA_{1C} > 10 % associée à un risque faible à modéré de démence
- Micro et macro-angiopathie
- Hypoglycémies sévères
 - > 65 ans
- Durée du diabète
- Facteurs de risque vasculaires
 - hypercholestérolémie, HTA

(Biessels et al., 2014; Ding et al., 2010; Exalto et al., 2014; Feinkolh et al., 2014; Reijmer et al., 2010; Kloppenborg et al., 2008; Barnes et al., 2011; Umegaki et al., 2012; Xu et al., 2009)

Score de prédiction de démence à 10 ans



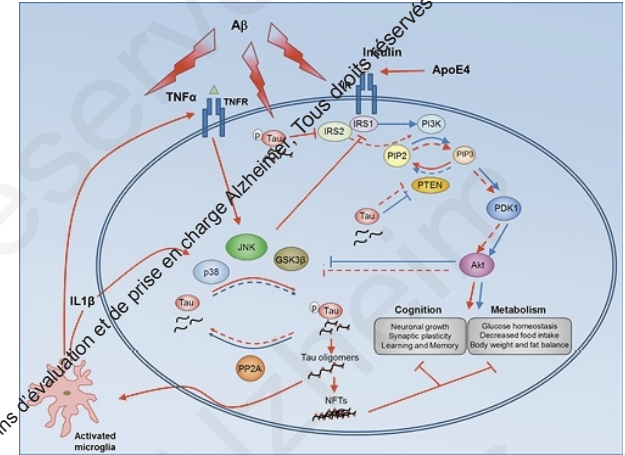
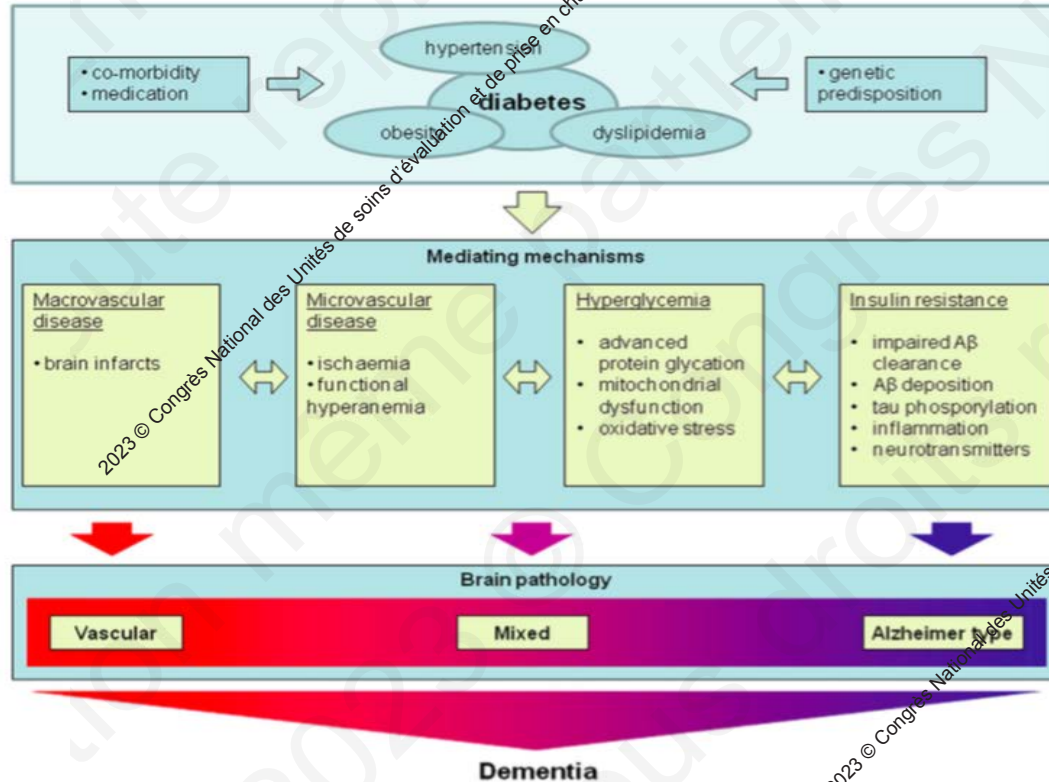
(Exalto et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2013)

Conséquences des troubles cognitifs sur l'équilibre glycémique

- Altération de la compliance au plan de soi
 - Plus mauvais contrôle glycémique
 - Augmentation des hospitalisations
 - Risque de complications sévères des traitements
 - Hypoglycémie sévères
 - Augmentation du risque d'évènements cardiovasculaires majeurs et de décès.
- ➔ **Recommandations de détection précoce des troubles cognitifs chez les sujets diabétiques > 65 ans**
 - Evaluation des capacités d'adhérence et d'auto-gestion du traitement
 - Réévaluation des cibles glycémiques

3- Etiopathologie

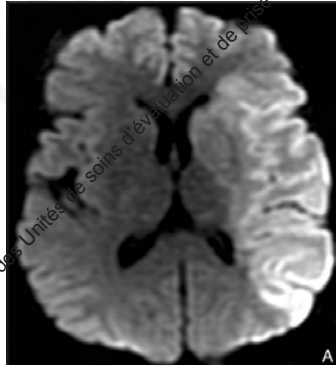
Model intégratif



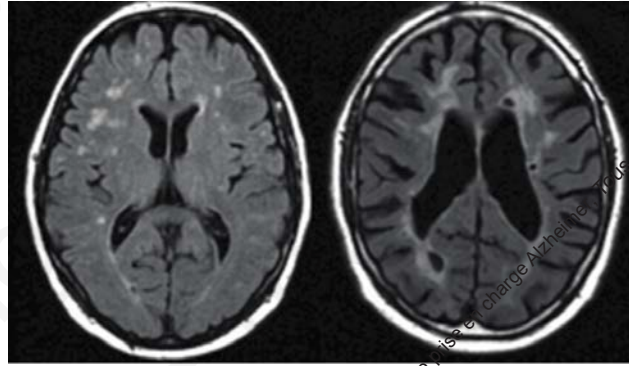
(Gratz et al., Neuroendocrinology 2018)

Etiopathologie: lésions cérébrovasculaires

AVC

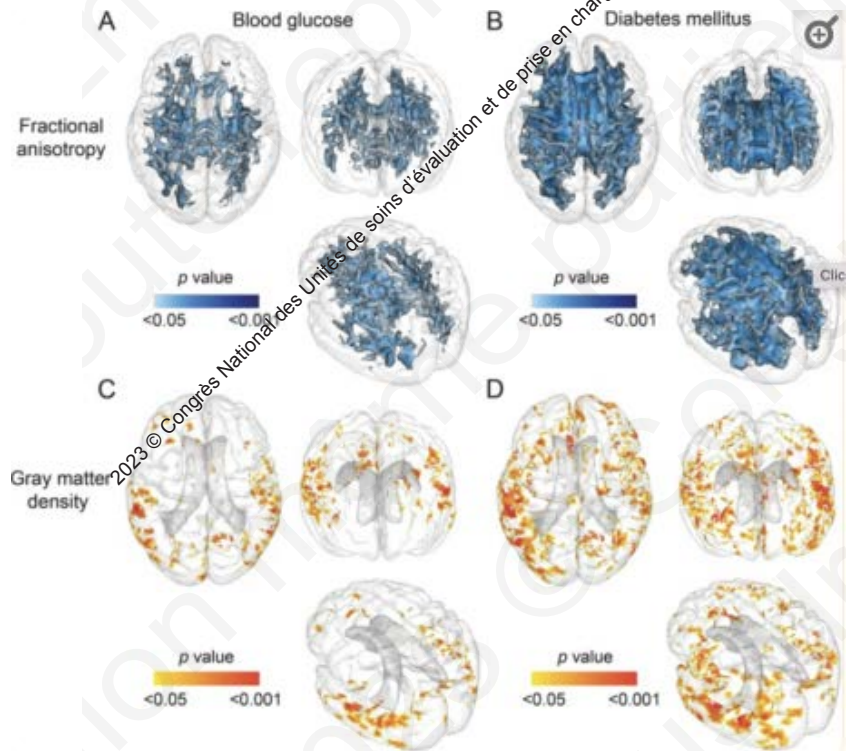


Lésions vasculaires sous corticales



- Association DT2 et infarctus lacunaires (van Harten et al., 2006; Manschot et al., 2006):
 - Population générale: OR 1.3 (95% CI 1.1-1.6)
 - Cohortes vasculaires: OR 12.2 (95% CI 1.9-2.5)
- Augmentation modeste des lésions de substance blanche chez les diabétiques vs témoins (Jongen et al., 2007; van Harten et al., 2007; Manschot et al., 2006)

Etiopathologie lésions microstructurelles précoces



Framingham Heart Study

→ Les troubles du métabolisme glucidique exerce une influence négative sur la cognition, probablement médiée par des modifications microstructurelles et une réduction de la connectivité fonctionnelle

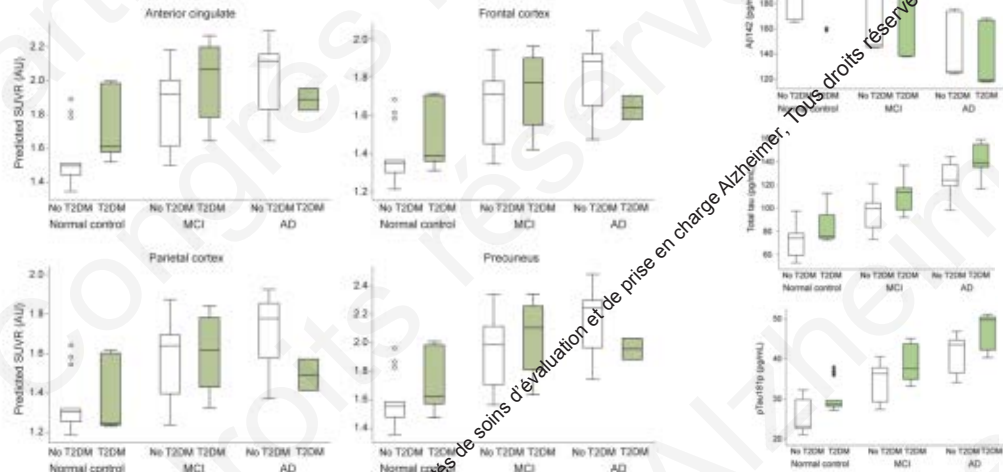
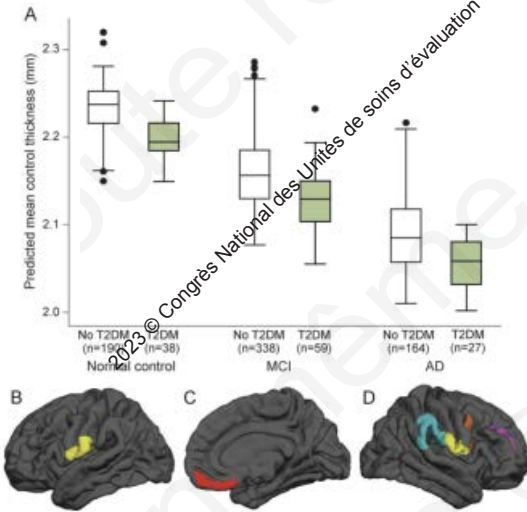
(Weinstein et al., Neurology 2015)

Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration

Moran et al. *Neurology*® 2015;85:1128-1130

DT2 n=124 (75.5±6.2ans)
 38/228 (17%) des témoins,
 59/397 (15%) des MCI,
 27/191 (14%) des démences MA

Ajustement sur âge, sexe, Apoe, volume intracranien,



DT2 associé à une perte de volume frontal bilatérale et pariétale

Absence d'association entre DT2 et la rétention du traceur PIB en TEP
 > Résultats concordants avec d'autres études (Thambisetty et al., 2013; Roberts et al., 2014)

DT2 associé à l'augmentation de P-tau uniquement chez les MCI

Métabolisme glucidique et biomarqueurs de MA

Baltazar study

	All MCI	No diabetes	Prediabetes	Diabetes	p ¹	Multiple comp
Plasmatic Biomarkers	N=400	N=252	N=80	N=68		
A β ₁₋₄₀ (pg/mL)	272 ± 65	269 ± 60	274 ± 70	282 ± 76	0.31	0.14
A β ₁₋₄₂ (pg/mL)	38.1 ± 11.7	38.0 ± 11.0	36.3 ± 12.8	40.6 ± 12.6	0.08	0.47
A β ₁₋₄₀ / A β ₁₋₄₂ ratio	7.72 ± 3.13	7.60 ± 2.78	8.43 ± 4.32	7.32 ± 2.61	0.06	0.66
P-tau 217	0.497 ± 0.352	0.503 ± 0.366	0.526 ± 0.320	0.441 ± 0.334	0.32	0.15
CSF Biomarkers	N=201	N=128	N=36	N=37		
A β ₁₋₄₂ (pg/mL)	883 ± 390	888 ± 410	807 ± 359	938 ± 339	0.34	0.95
Tau (pg/mL)	438 ± 219	441 ± 222	480 ± 233	385 ± 187	0.18	0.47
P-Tau (pg/mL)	66.8 ± 30.5	68.3 ± 32.2	69.6 ± 30.3	58.9 ± 22.8	0.21	0.21
P-tau/A β ₁₋₄₂ ratio	0.09 ± 0.08	0.10 ± 0.09	0.11 ± 0.08	0.08 ± 0.05	0.12	0.19

Diabetes Mellitus and Cognition

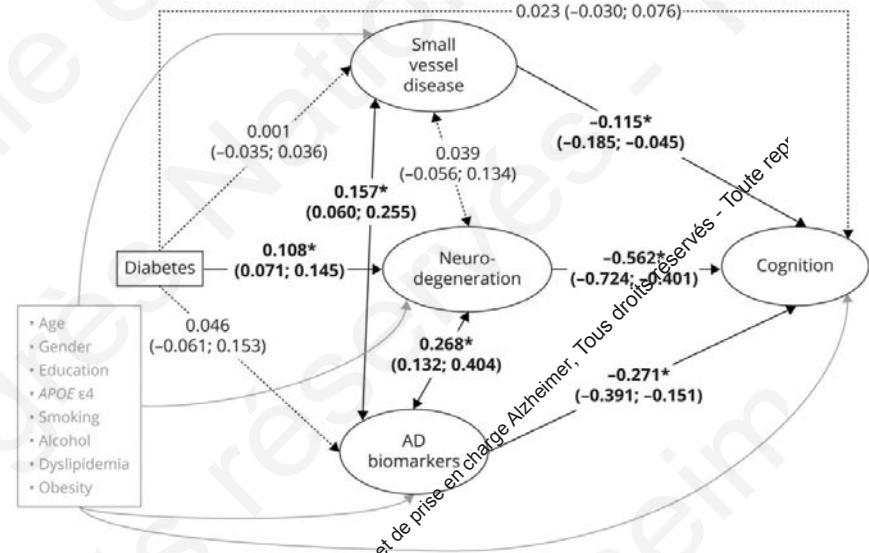
Pathway Analysis in the MEMENTO Cohort

Eric Frison, MD, PhD, Cecile Proust-Lima, PhD, Jean-Francois Mangin, PhD, Marie-Odile Habert, MD

Neurology® 2021;

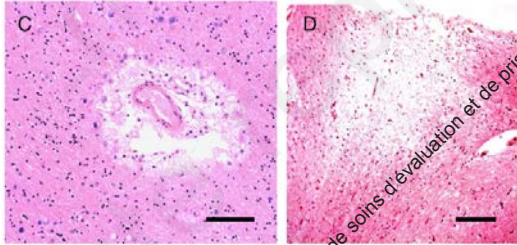
N= 254/ 2,288 (11.1%) participants avec diabète et plainte cognitive ou MCI (âge médian 70.8 (7.9) ans; 43.7% de femmes).

- Sujets diabétiques: significativement plus HTA, dyslipidémie, obésité, maladies cardiovasc et AVC
- Sujets diabétiques performances cognitives significativement plus basses (fc exec, attention, mémoire, flûences verbales)



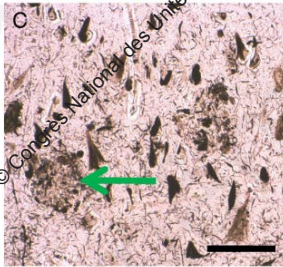
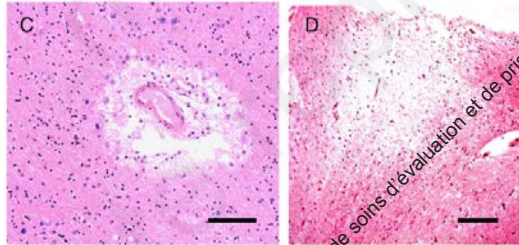
- Association entre diabète et performances cognitives plus basses **médiée par la neurodégénérescence** (épaisseur corticale moyenne, fraction de parenchyme, volume hippocampique, TEP-FDG) (effet standardisé indirect : -0.061 , 95% CI: -0.089 , -0.032), mais pas par les lésions microvasculaires (HS de SB volume et évaluation visuelle) ni par les marqueurs de MA (PET amyloïde, LCR: ratio Aβ42/Aβ40 et P-tau).
- Résultats similaires avec les performances mnésiques et exécutives.

Etiopathologie: études neuropathologiques



Characteristic	Diabetes, n = 36	No diabetes, n = 197	p Value
Clinical			
Age at death, y	84.4 (6.6)	85.8 (6.7)	0.25
Sex, % men	63.9	42.1	0.02
Education, y	17.4 (4.1)	18.2 (9.4)	0.22
Dementia, %	50.0	40.2	0.52
Pathologic, %			
Cerebral infarction	52.8	32.5	0.02
Cortical infarction	19.4	8.1	0.06
Subcortical infarction	20.0	26.9	0.01
Overall level of AD pathology	0.67 (0.62)	0.71 (0.65)	0.74
Neuritic plaques	0.84 (0.82)	0.76 (0.82)	0.51
Diffuse plaques	0.77 (0.91)	0.83 (0.86)	0.60
Neurofibrillary tangles	0.39 (0.50)	0.55 (0.74)	0.21
Amyloid burden	1.81 (1.70)	2.08 (2.21)	0.86
Tangle density	5.54 (6.59)	6.75 (8.32)	0.50

Etiopathologie: études neuropathologiques



Characteristic	Diabetes, n = 36	No diabetes, n = 197	p Value
Clinical			
Age at death, y	84.4 (6.6)	85.8 (6.7)	0.25
Sex, % men	63.9	42.1	0.02
Education, y	17.4 (4.1)	18.2 (9.4)	0.22
Dementia, %	50.0	40.2	0.52
Pathologic, %			
Cerebral infarction	52.8	32.5	0.02
Cortical infarction	19.4	8.1	0.06
Subcortical infarction	33.4	26.9	0.01
Overall level of AD pathology	0.67 (0.62)	0.71 (0.65)	0.74
Neuritic plaques	0.84 (0.82)	0.76 (0.82)	0.51
Diffuse plaques	0.77 (0.91)	0.83 (0.86)	0.60
Neurofibrillary tangles	0.39 (0.50)	0.55 (0.74)	0.21
Amyloid burden	1.81 (1.70)	2.08 (2.21)	0.86
Tangle density	5.54 (6.59)	6.75 (8.32)	0.50

➔ Pas de lien entre diabète et lésions pathologiques de la MA

4- Approches thérapeutiques

Traitement du diabète pour prévenir le déclin cognitif

	Study population	Intervention	Control	Follow up	Difference between intervention and control
Type 2 diabetes					
ACCORD-MIND ¹⁷	2977 patients aged >55 years	Intensive treatment (HbA _{1c} <42 mmol/mol)	Standard treatment (HbA _{1c} 53-63 mmol/mol)	2-8 years	No difference in cognitive performance and cognitive decline. Reduced rate of brain atrophy
ADDITION-Cognition ¹⁸	183 patients aged 50-70 years	Intensive multifactorial treatment of hyperglycaemia, blood pressure, and lipids	Standard treatment following guidelines	3-2 years	No difference in cognitive performance and cognitive decline
ADVANCE ¹⁹	11 140 patients ≥55 years with a history of major macrovascular or microvascular disease, or one other cardiovascular risk factor	Perindopril-indapamide for blood pressure control and intensive glucose control (HbA _{1c} <48 mmol/mol with gliclazide)	Routine blood-pressure lowering and standard glucose control	5 years	No difference in risk of cognitive decline or dementia

DCCT/EDIC=Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. ACCORD-MIND=Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes. ADDITION=Anglo-Danish-Dutch study of Intensive Treatment In PeOple with screen detected diabetes in primary care. ADVANCE=Action in Diabetes and Vascular disease: PreterAx and DiamicroN Controlled Evaluation.

Table 2: Trials of the effect of glucose-lowering treatment on cognitive function in diabetes

(Koekkoek et al., 2015)

Essais cliniques de traitement anti-diabétiques dans la MA

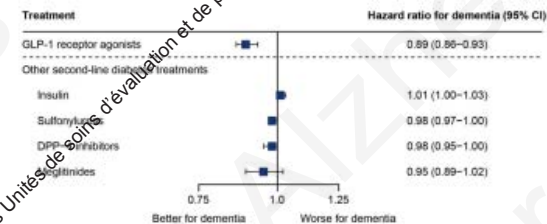
	Target / Drug name	Number of patients	Trial duration	Dosage	Outcomes
AD					
Gefi et al. (2016)	GLP-1 analog, liraglutide	38 patients with AD (N = 18 treatment, 20 placebo)	26 weeks	1.8 mg daily	Prevented decline in cerebral glucose metabolism No cognitive benefit (not powered to see cognitive change)
Watson et al. (2019)	GLP-1 analog, liraglutide	26 mid-aged participants with subjective cognitive complaints (N = 15 treatment, 11 placebo)	12 weeks	1.8 mg daily	Improved default mode network intrinsic connectivity No cognitive benefit (not powered to see cognitive change)
Mullins et al. (2019)	GLP-1 analog, exenatide	27 patients with probable AD (N = 13 Treatment, 14 placebo)	18 months	5 mcg twice daily	No cognitive benefit (not powered to see cognitive change)
Chouin et al. (2015)	Insulin, intranasal insulin detemir	60 patients with mild to moderate AD (N = 21 insulin detemir 20 IU, 19 insulin detemir 40 IU, 20 placebo)	3 weeks	20 or 40 IU daily	40 IU insulin detemir improved memory composite
Craik et al. (2012)	Insulin, intranasal regular insulin	104 patients with amnesic MCI or mild to moderate AD (N = placebo, 36 insulin 20 IU, 38 insulin 40 IU)	4 months	10 or 20 IU twice-daily	10 IU (twice-daily) improved delayed memory Both doses preserved caregiver-rated functional ability
Craik et al. (2017)	Insulin, intranasal regular insulin or insulin detemir	60 patients with MCI or mild to moderate AD (N = 12 regular insulin, 12 insulin detemir, 12 placebo)	4 months	40 IU daily	Regular insulin improved memory and preserved MRI volume
Craik et al. (2020)	Insulin, intranasal regular insulin	240 patients with amnesic MCI or AD	12 months	40 IU daily	No cognitive or functional benefit
Lachinger et al. (2016)	Metformin	80 participants with amnesic MCI (N = 40 treatment, 40 placebo)	12 months	1000 mg twice daily	Treatment improved recall of the Selective Reminding Test of verbal memory No other cognitive or biomarker benefits
Koesig et al. (2017)	Metformin	20 patients MCI or mild dementia due to AD	16 weeks (crossover design)	1000 mg twice daily	Treatment improved executive functioning
Sato et al. (2011)	PPAR-γ agonist, pioglitazone	42 patients with mild AD (N = 21 treatment, 21 placebo)	6 months	15-30 mg daily	Treatment improved cognition and regional cerebral blood flow in the parietal lobe
Watson et al. (2005)	PPAR-γ agonist, rosiglitazone	36 patients with amnesic MCI or probable AD (N = 24 treatment, 12 placebo)	6 months	4 mg daily	Treatment preserved delayed-memory and selective attention
Riser et al. (2006)	PPAR-γ agonist, rosiglitazone	499 patients with probable AD (N = 127 treatment 2 mg, 130 treatment 4 mg, 132 treatment 8 mg, 122 placebo)	24 weeks	2, 4 or 8 mg daily	No cognitive benefit (primary analysis) ApoE ε4 non-carriers may have cognitive and functional benefit (exploratory)
Chamberlain et al. (2020)	PPAR δ/γ dual agonist, T3D-959	34 patients with mild to moderate AD (N = 9 treatment 5 mg, 9 treatment 10 mg, 10 treatment 30 mg, 8 treatment 90 mg)	2 weeks	3, 10, 30, or 90 mg daily	Treatment improved cognition and cerebral glucose metabolism

Received: 26 June 2021 | Accepted: 20 January 2022 | Published online: 24 February 2022
DOI: 10.1002/ajd.12288

RESEARCH ARTICLE

Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers

Caroline Holm Nørgaard^{1,2} | Sarah Friedrich³ | Charlotte Thim Hansen⁴ | Thomas Gerds⁵ | Clive Ballard⁶ | Daniel Vega Miller⁷ | Lotte Bjerre Knudsen⁷ | Kajsa Kvist⁸ | Bernard Zinman⁹ | Ellen Holm¹⁰ | Christian Torp-Pedersen^{4,10} | Lina Steinrud Mørch³



Messages à retenir

- Le DT2 augmente le risque de démence dans les études épidémiologiques
- Liens modestes mais indiscutables entre DT2 et troubles cognitifs
- A l'échelle individuelle, les manifestations cognitives et leur pronostic varient d'un individu à l'autre
 - Dependant des caractéristiques du diabète, de l'âge et des comorbidités
- Mécanismes étiopathologiques nombreux qui restent à préciser et dont les interactions restent à définir,
 - Cohorte de patients diabétiques avec évaluation multimodale,
 - caractérisée par les biomarqueurs de MA
- Les traitements antidiabétiques ont des effets qui restent à préciser sur l'évolution des troubles cognitifs, en particulier chez les patients Alzheimer
- Importance du contrôle du métabolisme glucidique précoce (stade prédiabétique) pour prévenir l'accélération du vieillissement cérébral et l'apparition de troubles cognitifs?
 - à évaluer dans des essais.

Remerciements



Pr D. Leys
Pr F Pasquier
Pr K. Dujardin
Dr L. Buée
L. Coudert
C. Caillaux
M. Vanleene



Pr R. Bordet
Dr M. Bastide
Dr O. Pétraud



Dr D. Blum

PHRC Baltazar

Pr O. Hanon
Dr JS Vidal
Pr S. Lehmann
Dr S. Schraen
Pr A. Gabella

Tous les centres participants et
les sujets inclus