

## COMMUNICATION

### Les troubles cognitifs chez les patients diabétiques âgés. Apport de l'étude Gérodiab

MOTS-CLÉS : DIABÈTE DE TYPE 2. SUJET ÂGÉ. DÉMENCE

#### *Cognitive decline in elderly diabetic patients. Contribution of the Gerodiab study*

KEY-WORDS: DIABETES MELLITUS, TYPE 2. AGED. DEMENTIA

Bernard BAUDUCEAU \*, Lyse BORDIER \*, Jean Pierre LE FLOCH \*\*, Christiane VERNY \*\*\*, Jean DOUCET \*\*\*\* et l'intergroupe de Diabéto-Gériatrie SFD / SFGG.

**L'étude Gérodiab est menée grâce à une subvention de la Fondation Novo-Nordisk et des laboratoires Merck-Serono, une allocation recherche de la SFD et un PHRC national.**

## RÉSUMÉ

*L'étude Gérodiab est la première étude multicentrique française observationnelle prospective de suivi d'une cohorte de patients diabétiques âgés.*

**But de l'étude :** *L'objectif de cette étude est d'évaluer le lien entre l'équilibre glycémique et la morbidité de patients diabétiques de type 2 de plus de 70 ans. Les résultats ici présentés concernent les données lors de l'inclusion des patients.*

**Patients et méthode :** *Une cohorte de 987 patients diabétiques de type 2 dont 52,1 % de femmes, âgés de 70 ans et plus, ont été inclus de Juin 2009 à Juillet 2010 après une information éclairée, dans 56 centres répartis dans l'hexagone. L'ancienneté du diabète était d'au moins 1 an et les malades devaient être suffisamment autonomes dans leurs activités de la vie courante comportant notamment l'hygiène corporelle, l'habillement, la marche et les*

---

\* Service d'Endocrinologie, Hôpital Bégin, 69 avenue de Paris, 94160 Saint Mandé.

\*\* Service de Diabétologie-Endocrinologie, Clinique Médicale de Villecresnes, 8 boulevard Richerand, 94440 Villecresnes.

\*\*\* Service de Gériologie, CHU de Bicêtre, 12 rue Séverine, 94276 Le Kremlin Bicêtre.

\*\*\*\* Service de Médecine Interne Gériatrie Thérapeutique, Hôpital Saint Julien, CHU de Rouen, 76031 Rouen Cedex.

*Tirés à part :* Professeur Bernard BAUDUCEAU même adresse

*Article reçu le 4 décembre 2015, accepté le 18 janvier 2016*

repas. Cette autonomie, au moins relative, était définie par un score supérieur ou égal à 316 sur l'échelle ADL (Activities of Daily Living)

Les critères d'exploitation de l'étude reposaient, lors de l'inclusion, sur l'évaluation des données individuelles et notamment sur l'existence de troubles cognitifs. Dans cette étude, les troubles cognitifs ont été quantifiés grâce à la réalisation d'un MMSE (Mini Mental State Examination).

**Résultats :** Dans l'étude Gérodiab, 28,7 % des patients avaient un déficit sur le plan cognitif, soit du fait d'une démence (2,6 % des cas), soit devant un score inférieur à 25 au MMSE lors de l'inclusion. Les résultats permettent de confirmer et de préciser certains points de la littérature portant sur la fréquence, les mécanismes d'apparition, le rôle des hypoglycémies et les conséquences cliniques de ces troubles cognitifs.

**Conclusion :** Le dépistage des troubles cognitifs des patients diabétiques âgés permet d'adapter le mode de prise en charge et de prendre des mesures sociales pour limiter les conséquences de ce qui constitue de nouvelles complications du diabète.

## SUMMARY

The Gerodiab study is the first French multicentre, prospective, observational study conducted in a cohort of elderly diabetic patients.

**Aim of the study:** The main objective was to assess the association between glycaemic control and morbidity in type 2 diabetic patients older than 70 years of age.

**Patients and Methods:** A cohort of 987 type 2 diabetic patients older than 70 years from 56 French centers, including 52.1 % of women, were included from June 2009 to July 2010. Duration of diabetes was at least 1 year. Patients should have sufficient autonomy in their daily living activities, including personal hygiene, dressing, walking and eating. This autonomy, at least relative, was defined by a score 316 on the ADL (Activities of Daily Living) scale.

Enrolment criteria were based on the evaluation of individual data, in particular the morbidity including cognitive disorders assessed by MMSE < 25 (Mini Mental State Examination).

**Results :** In the Gerodiab study 28.7 % of the patients had a cognitive impairment either due to dementia (2.6 %) or to a MMSE score below 25 at baseline. The results support and specify some points of the literature on the frequency, occurrence mechanisms and clinical implications of these cognitive disorders.

**Conclusion :** Screening for cognitive impairment in elderly diabetic patients allow to manage them and to limit the consequences of these newly recognized complications of diabetes.

L'augmentation conjointe de l'espérance de vie et de l'incidence du diabète explique sa prévalence croissante chez les personnes âgées [1]. L'amélioration de la prise en charge des patients diabétiques âgés a fait régresser la mortalité ce qui a permis de faire émerger certaines complications qui n'avaient pas le temps d'apparaître auparavant. C'est ainsi que les troubles cognitifs et les démences sont devenues des complications préoccupantes du diabète en terme de santé publique [2]. Peu d'études françaises se sont intéressées à la population des patients diabétiques âgés et à l'intérêt d'un équilibre glycémique optimal chez les seniors. Les résultats des grandes études publiées en 2008 laissaient même planer un doute sur l'intérêt d'une intensification de l'équilibre glycémique chez des malades fragiles [3]. Toutefois, l'étude de

suivi de VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) montre l'intérêt d'un bon équilibre y compris sur le plan cardiovasculaire [4].

C'est pour tenter de répondre à ces interrogations que l'étude Gérodiab a débuté à l'initiative de l'intergroupe de Diabète-Gériatrie de la SFD (Société Francophone du Diabète) et de la SFGG (Société Française de Gériatrie et de Gériatologie). Cette étude observationnelle prospective et multicentrique a pour objectif d'évaluer en France, par un suivi de cohorte, le lien entre l'équilibre glycémique et la morbidité de diabétiques de type 2 de 70 ans et plus [5]. Ces données recueillies lors de l'inclusion des malades concernent notamment les paramètres gériatriques et l'exploration des troubles cognitifs qui sont rapportés spécifiquement ici pour la première fois [6]. Les données évolutives concernant ces troubles cognitifs après 5 ans d'évolution ne seront disponibles qu'en 2017 si bien que les renseignements recueillis à l'inclusion des malades méritent d'être exploités dès maintenant.

## L'ÉTUDE GÉRODIAB

Une cohorte de 987 patients diabétiques de type 2 dont 52,1 % de femmes, âgés de 70 ans et plus, ont été inclus de Juin 2009 à Juillet 2010 après une information éclairée, dans 56 centres répartis dans l'hexagone (Figure 1). L'ancienneté du diabète était d'au moins 1 an et les malades devaient avoir une autonomie suffisante



FIG. 1

Répartition des 56 centres comportant 163 investigateurs impliqués dans l'étude Gérodiab

définie par un score supérieur ou égal à 3/6 sur l'échelle ADL (Activities of Daily Living). Le but de l'étude reposait sur l'évaluation de la morbidité lors de l'inclusion et notamment sur l'existence de troubles cognitifs.

Durant la phase d'inclusion fixée à 12 mois, les médecins investigateurs ont inclus en moyenne 20 patients répondant aux critères de la population étudiée et acceptant de participer à l'étude après une information éclairée. Il s'agit d'une enquête observationnelle, descriptive, dans le cadre de la pratique médicale habituelle. Cette étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes.

Trois types d'informations ont été ainsi enregistrés afin de servir de base pour les comparaisons tout au long du suivi de 5 ans qui est actuellement en cours. Ces données concernaient les paramètres généraux comme le niveau d'études et l'IMC (Indice de Masse Corporelle) ainsi que les diverses caractéristiques du diabète et de ses complications (Tableau I et II). Les paramètres gériatriques étaient quantifiés grâce aux échelles validées et recommandées dans le cadre de l'évaluation gériatologique [7]. La présence de troubles cognitifs a été établie par la réalisation du MMSE (Mini Mental State Examination) dont la valeur va de 0 à 30. Parmi ces 987 patients diabétiques, 284 (28,7 %) présentaient un score inférieur à 25, s'inscrivant en faveur de l'existence de troubles cognitifs, ou une démence (2,6 % des cas). Les résultats seront détaillés et discutés dans les différents chapitres de ce texte (Tableau III).

Nombre = 987	Moyenne ± DS
Age (ans)	77,1±5
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,7±5,2
Ancienneté du diabète (ans)	17,8±10,8
Tour de taille (cm)	104,8±13
Fumeurs actifs (%)	4
Anciens fumeurs (%)	32
HbA1c (%)	7,56±1,3
Glycémie à jeun (g/L)	1,45±0,6
HTA (%)	89,8
PAS (mmHg)	140±18
PAD (mmHg)	74±10
Dyslipidémie (%)	85
LDL Cholestérol (g/L)	0,97±0,3
HDL Cholestérol (g/L)	0,52±0,1
Triglycérides (g/L)	1,37±0,7

Tableau I. Description générale de la population et facteurs de risque cardiovasculaire

Nombre = 987	%
<b>Complications</b>	
Coronaropathie	31,2
Insuffisance cardiaque	10,1
Atteinte cérébro-vasculaire	15,8
Artériopathie des Membres inférieurs	25,6
Rétinopathie	26
Insuffisance rénale (MDRD < 60 ml/mn/1,73m <sup>2</sup> )	37,3
Neuropathie	28,2
Plaie du pied	5,1
Amputation	2
<b>Accidents métaboliques dans les 6 derniers mois</b>	
Hypoglycémie	33,6
Cétose	0,9
Hyperosmolarité	0,9

Tableau II. Complications dans l'ensemble de la population Gérodiab

Cette étude de cohorte comporte des biais en raison du mode de recrutement des patients puisque ces malades ont été inclus par des diabétologues ou des gériatres impliqués dans le diabète. Il s'agit par ailleurs de patients ayant conservé une certaine autonomie, pouvant se déplacer et susceptibles d'être suivis pendant une longue période. En dépit de cette limite, les résultats apportent un éclairage original sur les troubles cognitifs de ces patients diabétiques âgés.

L'analyse statistique des variables recueillies au cours de cette enquête a été descriptive en premier lieu. Les estimateurs statistiques utilisés ont été des variables qualitatives (effectifs, pourcentages, valeurs manquantes, intervalles de confiance à 95 %) et des variables quantitatives : moyenne, écart-type, valeurs minimales et maximales, médiane et quartiles, intervalles de confiance à 95 %.

L'analyse descriptive des variables analysés par la méthode du Logrank dans les sous-groupes a été réalisée à partir de différents critères comme la présence de troubles cognitifs.

	Patients avec troubles cognitifs MMSE < 25 / 30 n= 284	Patients sans troubles cognitifs MMSE ≥ 25 / 30 n= 703	
Age (ans)	78,5 ± 5,1	76,6 ± 4,8	p<0,001
Ancienneté du diabète (ans)	17,8 ± 11,2	17,9 ± 10,6	ns
Patients sans diplôme (BAC)	77,8%	47,8%	p<0,001
Indice de Masse Corporel (Kg/m2)	29,6 ± 5,8	29,7 ± 5	ns
Tour de Taille (cm)	104 ± 14	104 ± 13	ns
HbA1c (%)	7,8 ± 1,5	7,5 ± 1,2	p<0,008
Hypoglycémie depuis 6 mois	32,9%	34%	ns
Insuffisance Cardiaque	14,1%	8,5%	p<0,01
AVC ou Sténose carotidienne significative	20,8%	13,8%	p<0,01
IADL < 14 *	72,5%	47,7%	p<0,001
MNA < 14 **	68,6%	42,7%	p<0,001
Anomalie du mini GDS ***	70,5%	54,2%	p<0,001
Traitement par insuline	69%	56%	p<0,001

Tableau III. Comparaison des populations présentant ou non des troubles cognitifs

\* IADL : Instrumental activities of daily living : activités instrumentales de la vie courante. (valeur de 0 à 14)

\*\* MNA : Mini Nutritional Assessment : permet d'évaluer l'état nutritionnel. Valeur normal = 14

\*\*\* Mini GDS : Mini-Geriatric Depression Scale : portant sur 4 questions

## FRÉQUENCE DES TROUBLES COGNITIFS ET DES DÉMENCES CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES

La maladie d'Alzheimer représente 70 % des cas de démence dans l'ensemble de la population. Les démences vasculaires et les démences mixtes constituent les autres causes les plus communes des états démentiels. En 2010, en France, les démences intéressaient 750 000 à 850 000 malades soit 12 % de la population totale et ce chiffre sera multiplié par 2,4 d'ici 2050. En Europe, les chiffres varient selon les pays mais globalement 1 sujet sur 4 de plus de 85 ans est atteint de démence et la prévalence ainsi que l'incidence sont plus importantes chez les femmes [8]. Aujourd'hui aux USA 5,2 millions de patients sont atteints et au niveau mondial 1 nouveau cas apparaît toutes les 7 secondes. Il s'agit donc d'un problème majeur de santé publique dont l'importance est croissante et qui intéresse tout particulièrement les patients diabétiques [9].

En effet, le diabète constitue un facteur favorisant la survenue des troubles cognitifs et des démences. Le déclin cognitif est plus fréquent et plus important chez les patients diabétiques que chez les sujets indemnes comme le montre une revue de la littérature qui porte sur l'exploitation de 25 études comportant 8 656 patients diabétiques suivis pendant une période allant de 2 à 18 ans. La présence de troubles cognitifs est majorée d'un facteur 1,2 et celle d'une démence de 1,6 lorsque les patients sont diabétiques. Ainsi, la prévalence des troubles cognitifs exprimée par un MMSE inférieur à 25 ou l'existence d'une démence atteint globalement 10,8 et 15,3 % des patients et ces chiffres se majorent avec l'âge [10]. Dans la Fremantle study qui porte sur 302 diabétiques de plus de 70 ans plus d'un diabétique sur 4 est atteint d'une démence après 80 ans [11].

Les résultats d'une méta-analyse de 8 études prospectives confirment ces données. Le diabète augmente le risque de démence après ajustement sur les facteurs de risque cardiovasculaire. Cette augmentation est nette pour la maladie d'Alzheimer puisque les diabétiques ont un risque majoré de 39 % et s'avère plus importante encore pour les démences vasculaires avec un odd ratio de 2,38 [12].

Dans l'étude Gérodiab, 28,7 % des patients avaient un déficit sur le plan cognitif. La discordance notée entre l'estimation grossière déclarée par le praticien quant à la présence de troubles cognitifs dans 11 % des cas et la réalité attestée par un MMSE inférieur à 25 dans 1 cas sur 4 témoigne de la méconnaissance habituelle de ces anomalies de la cognition [13]. Cette constatation est importante car elle implique pour le patient une mauvaise compréhension de la gestion de l'alimentation ou du traitement et des erreurs fréquemment générées par le déficit mnésique.

## **MÉCANISMES D'APPARITION DES TROUBLES COGNITIFS CHEZ LES PATIENTS DIABÉTIQUES**

Les mécanismes qui expliquent les troubles cognitifs au cours du diabète sont multiples et incomplètement connus.

L'âge est naturellement un facteur essentiel mais qui n'est pas spécifique du diabète. Dans l'étude Gérodiab, l'âge moyen était de 77,1 ans et les patients dont le MMSE était inférieur à 25 étaient significativement plus âgés de près de 2 ans.

La génétique portant notamment sur le rôle délétère l'allèle E4 de l'Apo E est bien établi mais ne semble pas posséder de spécificité au cours du diabète.

L'existence d'un syndrome dépressif constitue un facteur confondant avec les troubles cognitifs. En effet, la dépression peut simuler une détérioration intellectuelle et rendre difficile l'évaluation cognitive. Inversement l'installation de troubles cognitifs est susceptible de favoriser l'apparition d'un syndrome dépressif. Le score mini GDS (Geriatric Depression Scale) permet le dépistage de troubles de la thymie (valeur de 0 à 4). Dans l'étude Gérodiab, une anomalie de ce score était constatée près de 2 fois plus souvent chez les patients dont le MMSE était inférieur à 25.

Le niveau d'étude initial doit être pris en considération pour l'évaluation des troubles cognitifs par le MMSE. Ainsi, dans l'étude Gérodiab, les patients dont le score était inférieur à 25 avaient un niveau d'étude et des déterminants socio-culturels significativement plus bas. En particulier, le pourcentage des patients sans diplôme du niveau du Baccalauréat était de 77,8 % versus 47,8 % chez les patients sans altération cognitive. Toutefois, aucun de ces malades n'était dans une situation sociale précaire.

L'hyperglycémie chronique et les fluctuations glycémiques interviennent par l'intermédiaire d'une majoration du stress oxydatif, des produits avancés de la glycation, de la dysfonction endothéliale et de l'hyperosmolarité cérébrale. L'hyperglycémie chronique est également responsable de l'apparition de la microangiopathie et de la macroangiopathie qui est elle même favorisée par l'hypertension artérielle (HTA) et la dyslipidémie. Dans une étude portant sur 2067 patients non déments (232 diabétiques et 1 835 non diabétiques) âgés en moyenne de 76 ans et suivis durant une période de 6,8 ans, l'incidence des démences est majorée en cas d'élévation de la glycémie aussi bien chez les patients diabétiques que les non diabétiques. Il existe une augmentation du risque de démence de 40 % chez les diabétiques dont la glycémie est de 1,90 g/l par rapport à ceux dont la glycémie est de 1,60 g/l [14].

Ces anomalies cognitives sont sous-tendues par des modifications cérébrales bien visualisées par l'imagerie fonctionnelle moderne. Ainsi, dans une cohorte de 1366 femmes âgées de 72 à 89 ans explorées par IRM, la présence d'un diabète coïncidait avec une diminution du volume cérébral total et de celui de la substance grise. Les patients diabétiques présentaient également davantage de lésions ischémiques et enfin un certain degré de corrélation était noté entre la gravité des lésions neuro-anatomiques et l'intensité du déficit cognitif [15]. D'autres travaux rapportent des microlésions de la substance blanche, une atrophie cérébrale notamment de la région de l'hippocampe qui est une zone essentielle des phénomènes de mémorisation [16].

Dans l'étude Gérodiab, les sujets dont le MMSE était inférieur à 25 avaient une HbA1c significativement plus élevée sans qu'il soit possible de déterminer si l'équilibre glycémique médiocre était la cause ou la conséquence des troubles cognitifs constatés. En revanche, l'ancienneté du diabète était identique entre ces 2 groupes mais ce paramètre est difficile à évaluer de façon précise au cours du diabète de type 2.

Les facteurs de risque cardiovasculaires interviennent en favorisant les Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC) et en conséquence les démences vasculaires. Ce fait explique que les patients diabétiques, qui sont fréquemment hypertendus et dyslipidémiques, présentent une majoration du risque de démence vasculaire.

Dans l'étude Gérodiab, près de 90 % des sujets étaient hypertendus et présentaient une hypercholestérolémie traitée ou non. Une atteinte cérébro-vasculaire (antécédent d'AVC ou sténose carotidienne significative supérieure à 70 %) était observée chez 15,8 % de l'ensemble des patients et une séquelle d'AVC constitué existait



chez 6,3 % des malades. En raison de la fréquence des démences vasculaires chez les patients diabétiques, il n'est pas surprenant de constater que les atteintes cérébrovasculaire étaient proches du double chez les patients atteints de troubles cognitifs.

La survenue d'hypoglycémies sévères constitue un facteur majeur d'apparition des déficits cognitifs mais ces accidents sont également plus fréquents chez les malades déments en raison des troubles de la mémoire et du comportement qui perturbent les prises médicamenteuses et rendent aléatoire la régularité de l'alimentation. Ce fait constitue un véritable cercle vicieux puisque les troubles cognitifs doublent le risque de démence et que les troubles cognitifs multiplient par 3 les accidents hypoglycémiques sévères [17].

Les résultats de l'étude post hoc de Accord Mind (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes. Memory in Diabetes Follow-Up Study) indiquent que l'incidence des hypoglycémies sévères était fonction du DSST (Digit Symbol Substitution Test) qui constituait le score cognitif initial. L'évolution de ce score après 20 mois de suivi indiquait que les sujets dont le score était initialement le meilleur se dégradèrent beaucoup moins et faisaient très peu d'hypoglycémies [18].

Dans the Edinburgh Type 2 Diabetes Study qui comportait une cohorte de 1043 diabétiques de type 2 de 60 à 75 ans, 113 patients ont présenté au moins une hypoglycémie sévères et 27 d'entre eux ont eu plus de 5 épisodes. Chez ces patients, le diabète était plus ancien, moins bien équilibré, plus souvent insulino-traité et plus fréquemment compliqué d'antécédents vasculaires. Une relation négative était constatée entre la fréquence des hypoglycémies sévères et les capacités cognitives [19].

Une étude portant sur plus de 16 000 diabétiques âgés de plus de 65 ans et suivis 20 ans montre qu'en fonction du nombre d'hypoglycémies sévères, le risque attribuable dans l'apparition d'une démence était de 2,39 % par an. L'odds ratio passait de 1 en l'absence d'hypoglycémie à 1,94 s'il existait dans les antécédents plus de 3 hypoglycémies sévères [20]. En revanche, le risque des hypoglycémies mineures était inconnu. Toutefois, l'étude DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) et son étude de suivi EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) menées chez des patients diabétiques de type 1 sont plutôt rassurantes sur ce point [21]. En effet, si les hypoglycémies sévères étaient 3 fois plus nombreuses au cours du DCCT dans le bras intensif, cette fréquence était devenue identique dans l'étude de suivi EDIC. Ni la fréquence, ni la sévérité des hypoglycémies, n'étaient associés au déclin cognitif dans ces études qui portaient néanmoins chez des patients diabétiques de type 1 de découverte récente et donc beaucoup plus jeunes.

Dans l'étude Gérodiab, 33,6 % des patients avaient présenté une ou plusieurs hypoglycémies au cours du semestre précédant l'inclusion. Il s'agissait d'une hypoglycémie mineure dans 29,7 % des cas, d'une hypoglycémie sévère pour 3,3 % des malades et s'accompagnait d'un coma dans 0,6 % des cas. Les patients présentant des troubles cognitifs dont le score de MMSE était situé en dessous de 25 ne présentaient significativement pas plus d'hypoglycémies. Cette constatation

surprenante peut s'expliquer par un niveau plus élevé de leur HbA1c et sans doute par une surveillance plus étroite exercée chez des malades plus fragiles.

Plusieurs travaux ont démontré le rôle joué par l'insulinorésistance dans l'apparition des troubles cognitifs et des démences. La 3<sup>e</sup> enquête réalisée à partir de la Rotterdam study 1997-99 portait sur 3139 participants ni déments ni diabétiques à l'inclusion. Dans cette cohorte, 211 sujets ont développé une maladie d'Alzheimer dont 71 dans les trois premières années. Après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, l'allèle E4 de l'ApoE, la pression artérielle et le traitement, l'existence d'une insulinorésistance augmentait de 39 % le risque de maladie d'Alzheimer à 3 ans [22].

Enfin, l'insulinorésistance est associée à une atrophie du lobe temporal médian et à une altération des performances cognitives [23]. L'insulinorésistance interviendrait dans la genèse des troubles cognitifs par la dysrégulation de la phosphorylation de la protéine tau et la clairance de la protéine amyloïde.

Dans l'étude Gérodiab, le degré d'insulinorésistance n'a pu être apprécié que de façon clinique par la mesure du tour de taille. Ce dernier ne diffère pas entre les 2 groupes mais il s'agit d'un mode clinique simple et peu précis de la mesure de l'insulinorésistance.

L'obésité se caractérise par un état inflammatoire chronique de bas grade qui intervient sur les altérations cognitives [24]. Le microbiote intestinal pourrait agir par l'intermédiaire des endotoxines lipopolysaccharidiques. Ce mécanisme produit un état inflammatoire par l'intervention de cytokines provenant en particulier des cellules microgliales [25]. Cet état inflammatoire entraîne une apoptose des cellules bêta et une action sur le système nerveux. La microglie exerce un rôle essentiel en intervenant sur la phagocytose des neurones malades et l'élagage de certaines synapses.

## CONSÉQUENCES CLINIQUES

Les conséquences des troubles cognitifs et des démences chez les patients diabétiques âgés sont multiples et vraisemblablement sous-estimées.

L'existence de troubles cognitifs et surtout d'une démence diminue l'espérance de vie. Ce fait est confirmé dans une grande étude observationnelle portant sur plus de 360 000 sujets d'un registre Suédois portant sur une population non sélectionnée. Dans ce travail, l'existence d'une démence limite l'espérance de survie à 10 ans à 40 % versus 70 % pour les sujets sans démence [26]. Cette constatation n'épargne malheureusement pas les diabétiques.

Les troubles cognitifs majorent les complications plus spécifiquement gériatriques. Il s'agit en particulier de la dénutrition, de la sarcopénie, des chutes, de la perte d'autonomie, de l'isolement social et familial, des accidents iatrogènes et de la dépression. L'intégration de ce type de manifestations dans le bilan des diabétiques

âgés est donc très importante. Ainsi, une évaluation gérologique standardisée à l'aide d'échelles validées très couramment réalisée par les gériatres, devrait également être plus souvent effectuée par les praticiens en charge de patients diabétiques âgés [2].

Dans l'étude Gérodiab, la présence d'une dénutrition, évaluée par le MNA (Mini Nutritional Assessment) était significativement plus fréquente chez les patients atteints de troubles cognitifs.

La responsabilité des troubles cognitifs dans la fréquence des hypoglycémies est attestée par de nombreuses études [18]. Ainsi, dans the Fremantle Cognition in Diabetes Study portant sur 6 ans de suivi, seuls 60 % des patients diabétiques atteints d'une démence n'avaient pas présenté d'accidents hypoglycémiques sévères [27]. Dans l'étude ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease Preterax and Diamicon MR controlled Evaluation Post-Trial Observational Study), les sujets avec troubles cognitifs présentaient un risque majoré de décès et d'accidents cardiovasculaires. Une baisse de 1 point de MMSE correspondait à une augmentation de 10 % du risque d'hypoglycémie sévère. Enfin, en cas d'altération profonde des fonctions cognitives ce risque d'hypoglycémie sévère était multiplié par 2 [28].

Dans l'étude Gérodiab les troubles cognitifs n'apparaissent pas comme des facteurs prédictifs à l'origine des hypoglycémies probablement parce que ces sujets fragiles sont mieux entourés et mieux surveillés. En revanche, les patients ayant des antécédents d'hypoglycémie présentaient une plus grande ancienneté du diabète, des valeurs plus faibles de l'IMC et un débit de filtration glomérulaire estimé par MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) plus souvent inférieur à 60ml/mn/1,73m<sup>2</sup>. L'insuline était le seul traitement associé à une fréquence accrue des hypoglycémies [29].

L'intrication des troubles cognitifs et des autres complications du diabète apparaît clairement dans l'étude Gérodiab et suggère que les affections cardiovasculaires et la microangiopathie puissent jouer rôle potentiel dans l'apparition des complications plus spécifiquement gériatriques comme notamment la dénutrition, la sarcopénie, les chutes, ou les troubles cognitifs. Cependant, cette relation peut être la conséquence du diabète et des facteurs de risque qui entraînent de façon concomitante les complications micro et macroangiopathiques ainsi que les symptômes gériatriques. Il est cependant vraisemblable que ces deux types de complications influent l'une sur l'autre. Ainsi, une insuffisance cardiaque peut limiter les déplacements en raison de la dyspnée, une artériopathie entraîner des troubles de la marche, les séquelles d'un AVC favoriser l'apparition de troubles cognitifs et l'ensemble de ces facteurs conduire à un état dépressif en raison du retentissement sur l'autonomie. Inversement, ces symptômes gériatriques peuvent retentir sur ces complications micro et macroangiopathiques en diminuant la qualité de l'observance ou en majorant le risque hypoglycémique [30].

## **PRISE EN CHARGE DES PATIENTS DIABÉTIQUES ÂGÉS PRÉSENTANT DES TROUBLES COGNITIFS**

Pour améliorer les soins, il est indispensable de dépister les troubles cognitifs chez les patients diabétiques afin d'adapter leur prise en charge.

Le dépistage de ces troubles repose sur la constatation de modifications du comportement comme des oublis de rendez-vous, une mauvaise tenue du carnet, une moins bonne hygiène, une augmentation de la fréquence des hypoglycémies, un déséquilibre inexpliqué du diabète ou l'apparition d'un état dépressif qui peut prendre le masque d'une démence. L'interrogatoire du patient est souvent trompeur car une présentation apparemment satisfaisante sur le plan cognitif peut donner le change si bien que les échanges avec l'entourage sont fréquemment plus contributifs pour ce dépistage.

La réalisation de tests simples comme le MMSE permet de dépister et de quantifier l'importance des troubles cognitifs. Cette échelle validée évalue l'orientation temporo-spatiale, l'apprentissage, le calcul, le langage et les praxies constructives. Beaucoup d'autres tests ont été proposés et sont disponibles pour compléter l'évaluation gérontologique standardisée. En cas d'anomalies, un bilan psychométrique plus exhaustif, une exploration biologique orientée, une imagerie cérébrale, et une évaluation du retentissement des troubles sur l'autonomie permettent de porter un diagnostic positif et étiologique de la démence. Ainsi, la question de l'opportunité d'un dépistage systématique des déficits cognitifs par la réalisation d'un MMSE se pose clairement chez les patients diabétiques âgés.

La recherche d'une cause éventuellement curable comme une tumeur frontale, une hydrocéphalie à pression normale, une carence en folates, une hypothyroïdie ou un état dépressif ne doit pas être négligée. La lutte contre les facteurs de risques associés est indispensable. Il convient de rechercher et de prendre en charge une dénutrition ainsi que d'anticiper la perte d'autonomie et de prévenir le risque de chutes favorisées par l'hypotension orthostatique et les troubles de la marche. Enfin, comme chez les sujets non diabétiques, l'indication des anticholinestérasiques proposés dans le traitement des démences est discutée.

La présence de troubles cognitifs invite à revoir les objectifs glycémiques qu'il est indispensable d'individualiser comme cela est recommandé par les sociétés savantes. Les objectifs prônés par la HAS (Haute Autorité de Santé) et la prise de position de l'ADA (American Diabetes Association) et de l'EASD (European Association for the Study of Diabetes) actualisées en 2015 sont maintenant bien connus [31, 32]. Ainsi, chez les patients âgés, il est nécessaire de prendre également en compte le degré de fragilité dont les marqueurs sont constitués, entre autre, par les troubles cognitifs, le besoin d'aides pour certaines activités de la vie quotidienne, l'existence d'un état dépressif, la dénutrition, la sarcopénie et le risque hypoglycémique.

Cette recommandation n'est pas pour surprendre puisque l'intérêt d'objectifs glycémiques stricts chez les sujets âgés diabétiques n'est pas démontré, d'autant que

le risque hypoglycémique sur les accidents cardiovasculaires et les troubles cognitifs incitent à ne pas viser des objectifs glycémiques trop ambitieux [33].

Les hypoglycémies doivent être en effet limitées au maximum car elles jouent un rôle néfaste et complexe sur les altérations cognitives d'autant que chez les patients atteints de démence, ces accidents sont souvent méconnus en raison de leur caractère silencieux ou de l'atypie de leur présentation.

Les mesures sociales et familiales adaptées doivent être mises en œuvre pour limiter la dénutrition et la mauvaise observance thérapeutique. L'évaluation du degré d'autonomie, de la dénutrition et la reconnaissance d'un syndrome dépressif constituent un préalable incontournable. L'adaptation de l'éducation thérapeutique aux possibilités du malade est indispensable et doit être étendue aux aidants dès que nécessaire. L'organisation des soins par l'intervention d'une infirmière bien formée à l'adaptation du traitement et aux objectifs glycémiques conditionne la qualité de la prise en charge [34]. Cette infirmière peut intervenir dans le cadre du Service de Soins Infirmiers à Domicile (SSIAD). De nombreuses aides sont disponibles et ne sont pas spécifiques aux patients diabétiques. Elles comportent notamment, les services d'aide au maintien à domicile, la livraison de repas, la téléassistance et l'hospitalisation à domicile dans les cas les plus sévères.

Plusieurs possibilités sont offertes pour le financement des services ou des matériels qui ne répondent pas aux prescriptions médicales. Elles font intervenir les Caisses de Retraite pour les personnes les plus autonomes, l'aide sociale aux personnes âgées ou l'allocation personnalisée à l'autonomie (APA) versée par le Conseil Général. Une collaboration étroite entre le médecin traitant, les paramédicaux impliqués et l'Assistante Sociale est donc indispensable pour améliorer les conditions sociales de la prise en charge de ces malades.

## CONCLUSION

La description des patients de la cohorte de l'étude Gérodiab lors de leur inclusion confirme sur une cohorte hexagonale les données de la littérature. Cette enquête permet de mieux connaître une population souvent exclue des études traditionnelles et pour laquelle une adaptation des objectifs et des traitements est indispensable. En définitive, en raison de sa fréquence et de ses conséquences, le déclin cognitif doit être ajouté à la liste des complications chroniques du diabète.

Deux écueils doivent être évités dans la prise en charge des patients diabétiques âgés: équilibrer de façon insuffisante les glycémies d'un malade dont l'espérance de vie est encore importante et qui aura donc le temps de développer des complications et traiter de façon excessive un malade dont le pronostic ne dépend plus du diabète. L'étude de suivi Gérodiab prévue pour 5 ans et actuellement en cours permettra d'apporter encore des précisions sur tous ces points.

## RÉFÉRENCES

- [1] Fagot-Campagna A, Bourdel-Marchasson L, Simon D. Burden of diabetes in an aging population: prevalence, incidence, mortality, characteristics and quality of care. *Diabetes Metab* 2005;31(suppl. 1):S35-52.
- [2] Vischer UM, Bauduceau B, Bourdel-Marchasson I, et al. Alfediam/SFGG French-speaking group for study of diabetes in the elderly. A call to incorporate the prevention and treatment of geriatric disorders in the management of diabetes in the elderly. *Diabetes Metab* 2009;35:168-77.
- [3] Duckworth WC, Abaira C, Moritz TE, et al. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA diabetes trial. *J Diabetes Complications* 2011;25:355-61.
- [4] Hayward RA, Reaven PD, Emanuele NV ; VADT Investigators. Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:978.
- [5] J.P. Le Floch, J. Doucet, B. Bauduceau, Ch. Verny and the SFD / SFGG Intergroup. Cohorte Gérodiab : une étude française pour évaluer l'influence de l'équilibre glycémique sur la morbi-mortalité à 5 ans des diabétiques de type 2 âgés de 70 ans et plus. Résultats globaux à l'inclusion. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*. 12 Novembre 2013;37-38:485-491.
- [6] Doucet J, Le Floch JP, Bauduceau B, Verny Ch and the SFD/SFGG Intergroup. Gerodiab: Glycaemic control and 5-year morbidity-mortality of type 2 diabetic patients aged 70 years and older: Description of the population at inclusion. *Diabetes Metab* 2012;38:523-530.
- [7] Bauduceau B, Berrut G, Blickle JF, et al. Guide pour la prise en charge du diabétique âgé. *Médecine des maladies Métaboliques* 2008;2. Hors série 1.
- [8] Berr C, Wancata J, Ritchie K. Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005;15:463-71.
- [9] Koekkoek PS, Kappelle LJ, van den Berg E, Rutten GE, Biessels GJ. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: guidance for daily care. *Lancet Neurol* 2015;14:329-40.
- [10] Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460-9.
- [11] Bruce DG, Casey GP, Grange V, et al. Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:59-67.
- [12] Lu FP, Lin KP, Kuo HK. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2009;4:e4144.
- [13] Verny C, Doucet J, Constans T, Bauduceau B, Le Floch JP and the SFD / SFGG Intergroup. Prevalence of Cognitive Decline and Associated Factors in Elderly Type 2 Diabetic Patients at Inclusion in the GERODIAB Cohort. *European Geriatric Medicine* 2015;6:36-40.
- [14] Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med* 2013;369:540-8.
- [15] Espeland MA, Bryan RN, Goveas JS, et al ; WHIMS-MRI Study Group. Influence of type 2 diabetes on brain volumes and changes in brain volumes: results from the Women's Health Initiative Magnetic Resonance Imaging studies. *Diabetes Care* 2013;36:90-7.
- [16] Hayashi K, Kurioka S, Yamaguchi T, et al. Association of cognitive dysfunction with hippocampal atrophy in elderly Japanese people with type 2 diabetes. *Res Clin Pract* 2011;94:180-5.
- [17] Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al ; Health ABC Study. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013;173:1300-6.

- [18] Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al ; ACCORD Group of Investigators ; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35:787-93.
- [19] Aung PP, Strachan MW, Frier BM, Butcher I, Deary IJ, Price JF ; Edinburgh Type 2 Diabetes Study Investigators. Severe hypoglycaemia and late-life cognitive ability in older people with Type 2 diabetes: the Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabet Med* 2012;29:328-36.
- [20] Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565-7.
- [21] The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842-52.
- [22] Schrijvers EM, Witteman JC, Sijbrands EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 2010; 75:1982-7.
- [23] Willette AA1, Xu G, Johnson SC, et al. Insulin resistance, brain atrophy, and cognitive performance in late middle-aged adults. *Diabetes Care* 2013;36:443-9.
- [24] Castanon N, Luheshi G, Layé S. Role of neuroinflammation in the emotional and cognitive alterations displayed by animal models of obesity. *Front Neurosci* 2015;9:229.
- [25] Delpech JC, Saucisse N, Parkes SL, et al. Microglial activation enhances associative taste memory through purinergic modulation of glutamatergic neurotransmission. *J Neurosci* 2015; 35:3022-33.
- [26] Rawshani A, Rawshani A, Svensson AM, Gudbjörnsdóttir. Glycaemic control and incidence of dementia in 363,573 patients with type 2 diabetes: an observational study. Congrès EASD 2015 Stockholm. Abstrac 10.
- [27] Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2009;52:1808-15.
- [28] de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J, et al ; ADVANCE Collaborative Group. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009;52:2328-36.
- [29] Bordier L, Buyschaert M, Bauduceau B, et al ; SFD/SFGG Intergroup. Predicting factors of hypoglycaemia in elderly type 2 diabetes patients: Contributions of the GERODIAB study. *Diabetes Metab* 2015;41:301-3.
- [30] Bauduceau B, Doucet J, Le Floch JP, Verny C ; SFD/SFGG Intergroup and the GERODIAB Group. Cardiovascular events and geriatric scale scores in elderly (70 years old and above) type 2 diabetic patients at inclusion in the GERODIAB cohort. *Diabetes Care* 2014;37:304-11.
- [31] HAS. ANSM. Recommandation de bonne pratique. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. Janvier 2013. <http://www.has-sante.fr>
- [32] Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centred approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2015; 58:429-42.
- [33] Johnston SS, Conner C, Aagren M, Smith DM, Bouchard J, Brett J. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1164-70.
- [34] Buyschaert M, Bordier L, Bauduceau B, et al., et l'intergroupe de Diabète-Gériatrie. La dysfonction cognitive chez le diabétique âgé et ses causes: que nous apprend en plus la littérature récente. *Médecine des maladies Métaboliques* 2015;9:47-52.

## DISCUSSION

### M. Claude JAFFIOL

*Vos résultats confirment une relation significative entre l'hyperglycémie chronique et le risque cognitif. Pensez-vous que cela conforte la position de l'Académie nationale de médecine qui, dans un communiqué récemment publié, dénonce la position de certains universitaires généralistes, lesquels prétendent que le contrôle glycémique a peu d'intérêt pour le diabétique et que les traitements hypoglycémisants n'ont pas d'efficacité démontrée ?*

Cette polémique, alimentée par certains enseignants de médecine générale, ne fait pas honneur à la médecine française. A la lecture des études très nombreuses menées sur le sujet, tous les médecins du monde à l'exception de quelques Français, ont conclu que l'optimisation de l'équilibre glycémique permettait à court terme de limiter les complications microangiopathiques et à moyen terme celles de la macroangiopathie. La prise en charge des autres facteurs de risque cardiovasculaire doit naturellement être associée à la normalisation glycémique. Cette position a été récemment confirmée par un rapport de l'Académie de Médecine et le risque cognitif doit être ajouté à la longue liste des complications du diabète.

### M. Jean-Daniel SRAER

*Nous avons observé le dépôt de protéine bêta-amyloïde dans les lésions glomérulaires des diabétiques. Qu'en est-il actuellement ?*

Le peptide bêta amyloïde est responsable notamment de la maladie d'Alzheimer dont la fréquence est majorée au cours du diabète. Il est également retrouvé dans la circulation sanguine si bien qu'il n'est pas étonnant que l'on puisse l'observer dans les glomérules mais son rôle est mal établi dans l'apparition de la néphropathie diabétique.

### M<sup>me</sup> Marie-Germaine BOUSSER

*Avez-vous bien dit que l'hyperglycémie augmentait le risque de déclin cognitif mais que le traitement de l'hyperglycémie ne diminuait pas ce risque ?*

*Avez-vous analysé dans votre étude l'effet sur le risque de déclin cognitif d'une intervention multifactorielle (hypertension, tabac, cholestérol...) ?*

Dans des études de suivi menées chez un grand nombre de patients diabétiques, le déséquilibre glycémique favorise le déclin cognitif. L'hypertension artérielle et les dyslipidémies interviennent également dans l'apparition des démences vasculaires. Ce fait est un argument de plus pour normaliser la glycémie et lutter contre les facteurs de risque cardiovasculaire. Malheureusement si cette démarche permet de réduire l'aggravation des symptômes, elle ne permet pas de les faire régresser. Les données de l'étude Gérodiab après 5 ans de suivi de près de 1000 patients diabétiques de type 2 âgés de plus de 70 ans apporteront sans doute des données très intéressantes sur cette importante question.



**M. Bernard CHARPENTIER**

*Comment aborder l'indication de l'épuration extra-rénale chez les patients diabétiques en insuffisance rénale terminale et présentant une démence ou un début de démence ?*

L'amélioration de la qualité des soins a fait progresser l'espérance de vie des patients diabétiques. Ainsi, certaines complications sont devenues plus fréquentes comme l'insuffisance rénale terminale et les démences. La décision de mise en dialyse d'un patient présentant d'importants troubles cognitifs est difficile à codifier. Elle doit être discutée au cas par cas avec la famille et l'équipe médicale mais cette situation qui n'est pas rare, s'avère très délicate.

