

MALADIE D'ALZHEIMER ET ENDOCRINOPATHIE

AMMPPU 05/04/2008

**C. BOURGEOIS – P.DANTELE – P.CUNY
Service d'Endocrinologie-Diabétologie
CHR Metz-Thionville
Hôpitaux de THIONVILLE**

PLUSIEURS

ENTITES

**1. Une endocrinopathie peut-elle
s'exprimer par une sémiologie de
type Alzheimer ?**

→ diagnostic d'élimination

2. Quel lien entre DIABETE Et MALADIE D'ALZHEIMER ?

3. Quels liens entre HORMONES et MALADIE D'ALZHEIMER, et en particulier LES HORMONES THYROIDIENNES et les HORMONES SEXUELLES ?

1. LES ENDOCRINOPATHIES A ELIMINER

- **Contexte clinique : autres signes cliniques en plus des troubles cognitifs**
- **Rapidité relative d'installation par rapport au caractère insidieux de la Maladie d'Alzheimer**

LES ACTEURS EN JEU

- a. Le CORTISOL
- b. La THYROXINE
- c. La GLYCEMIE
- d. L'ADH
- e. La CALCEMIE

a. LE CORTISOL

■ INSUFFISANCE CORTISOLIQUE

- Maladie d'Addison
 - mélanodermie
- Atteinte corticotrope
 - dépilation + pâleur + hyponatrémie
 - Souvent contexte d'insuffisance ante-hypophysaire
- Le responsable du tableau clinique, notamment sur le plan cognitif : L'HYPONATREMIE

■ L'HYPERCORTICISME

- Maladie de Cushing
 - Troubles cognitifs retrouvés chez 50 % des patients

b. LA THYROXINE

■ L'HYPOTHYROIDIE MAJEURE

- Rare mais se rencontre parfois
- La rareté entraîne la difficulté. Paradoxalement, le diagnostic d'hypothyroïdie fruste est posé avec une grande fréquence par rapport aux grandes hypothyroïdies

c. LA GLYCEMIE

■ HYPOGLYCEMIES à répétition

- Organiques : insulinome ...
- Médicamenteuses...et notamment les sulfamides hypoglycémiants/insuffisance rénale

d. L'ADH

■ SECRETION INAPPROPRIEE D'ADH

- Syndrome de Schwartz Bartter
- Les troubles cognitifs sont en lien avec l'hyponatrémie

e. LA CALCEMIE

■ HYPOCALCEMIE

- Rencontrée dans l'hypoparathyroïdie

■ HYPERCALCEMIE

AU TOTAL

- **Dosages recommandés devant la survenue de troubles cognitifs à la recherche d'une endocrinopathie responsable**
 - TSH
 - T4 libre
 - Glycémie
 - Calcémie
 - Créatininémie
 - Ionogramme sanguin
 - Éventuellement cortisolémie et cortisolurie des 24h

**2. Lien supposé ou suspecté
entre DIABETE
Et MALADIE D'ALZHEIMER**

FRÉQUENCE DES 2 PATHOLOGIES AVEC L'ÂGE AVANCÉ

■ LE DIABETE

- La prévalence est de 11 % de patients diabétiques âgés de plus de 65 ans
- 54 % des diabétiques ont plus de 65 ans

■ LES DEMENCES

- La prévalence est de 6.4 % chez les patients âgés de plus de 65 ans (étude EURODEM)
- Etude PAQUID en France
 - 7.7 % de démence pour les populations âgées de 75 à 79 ans
 - 12.5 % de démence pour les populations âgées de 80 à 84 ans
 - 23 % de démence pour les populations âgées de plus de 85 ans

DIABETE ET FONCTIONS COGNITIVES

■ LOGROSCINO et Coll. (BMJ 2004)

- Etude sur 17 000 infirmières âgées de 70 à 81 ans
- Réduction de 30 % des fonctions cognitives dans cette population des diabétiques par rapport aux non diabétiques en 2 ans
- Plutôt chez les patients insulinés
- Les questions posées :
 - Ces troubles cognitifs sont-ils liés à l'ancienneté ? Aux hypoglycémies ? Aux alternances d'hypoglycémies-hyperglycémies ?

CE QUE L'ON SAIT

- Moindres performances cognitives dans le diabète de type 1
- Lien entre diabète de type 2 et altération des fonctions cognitives (en particulier dans les démences d'origine vasculaire)

Mais nombreux facteurs de confusion potentiels

LES ETUDES

- **Nombreuses dans ce domaine mais **biais** difficiles à éviter : ce sont des études surtout observationnelles, peu d'études interventionnelles**
 - **Dans le diabète de type 2**
 - Étude prêtant à confusion : diagnostic posé avec des valeurs glycémiques différentes, surveillance des contrôles diabétiques mal précisée
 - **Dans la maladie d'Alzheimer**
 - Difficultés à dissocier la maladie d'Alzheimer et les autres causes de démence, intrication possible avec un état dépressif
- **Nombreux patients perdus de vue**

RESULTATS

- Etudes longitudinales retrouvant une augmentation des risques de démence, de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire chez les patients diabétiques : **significativité assez modérée**, disparaissant fréquemment si on ajuste les principaux facteurs de risque cardiovasculaire
- Une méta-analyse de la Cochrane Collaboration en 2004 avait pour objet d'étudier l'influence du diabète sur la cognition à partir d'études interventionnelles. Aucune étude n'a eu l'ensemble des critères de qualité suffisante pour validation

CE QUI EST CONSTATÉ

- Il existait un certain degré de parenté entre les dépôts amyloïdes dérivés de la protéine bêta, amyloïdes au niveau cérébral de la maladie d'Alzheimer et les dépôts amyloïdes dérivés du polypeptique amyloïde au niveau pancréatique dans le diabète de type 2
- Lien physiopathologique semblant logique...2 pathologies liées au vieillissement

GENÈSE DE L'IDÉE DU DIABÈTE DE TYPE 3

PHYSIOPATHOLOGIE

■ Rôle de l'insulinorésistance

- Fonctions cognitives moindres chez les sujets insulinorésistants normoglycémiques
- Rôle de l'insuline et de l'IGF1 par rapport à la phosphorylation de la protéine TAU (formation de dépôts neuro-fibrillaires)

■ Rôle du contrôle glycémique

- Hyperglycémie chronique et hypoglycémies répétées délétères
- Mais **hypoglycémies occasionnelles des traitements intensifiés pas délétères (DCCT)**

PHYSIOPATHOLOGIE

Rôle de l'apo E: interaction gène-environnement

■ Génotype Apo E4 :

- FDR génétique indépendant de déclin cognitif, de maladie d'Alzheimer et potentiellement de démence vasculaire
 - Association à une insulino-résistance chez les personnes normoglycémiques et à un risque accru de macro-angiopathie chez les diabétiques de type 2
 - RR de maladie d'Alzheimer chez les patients diabétiques porteurs de l'apoE4 de 5,5 (IC: 2,2-13,7)

FDR commun de diabète de type 2 et de démence

3. THYROIDE

et MALADIE D'ALZHEIMER

- **Un taux bas de TSH (< 0.4 mU/l), en dehors d'une hyperthyroïdie, serait prédictive de développer une maladie d'Alzheimer (AM.J.Alzheimers 2006 – 21182.8)**
- **Rôle du TRH impliqué dans l'activité enzymatique nécessaire à la phosphorylation de la protéine T.A.U.**

- **Un taux élevé de T3 et T4 serait prédictif d'une meilleure réponse à un traitement par DONEPEZIL (Aricept®) – Alzheimer.DIS.Ass.DISORT 2006 – Oct. 20242.7**

- **Un taux de T4 élevé serait associé à une augmentation du risque de développer une maladie d'Alzheimer**

De-Jonj.neurobiol.aging.2007 sept.14

4. MENOPAUSE

et MALADIE D'ALZHEIMER

- **Très nombreuses études, + de 1000 références sur PUB.MED**
- **Pour résumer : effets préventifs du traitement hormonal substitutif dans la survenue de la maladie d'Alzheimer**
AM.J.Epidemiologie 1994 : PAGANINI et Coll.

EN CONCLUSION

- Intérêts des différents traitements pour ralentir le déclin des fonctions cognitives
 - Anti-hypertenseurs
 - Statines
 - THS
- L'optimisation de l'équilibre métabolique des diabétiques améliorerait la fonction cognitive mais nécessite des études randomisées prospectives avec les anti-diabétiques oraux
- Effet hypothétique des hormones thyroïdiennes à confirmer
- Effet bénéfique du traitement hormonal substitutif, mais inconvénients par ailleurs