

Traitements anti-hyperglycémiants à effet cardioprotecteur et risque de démence : Revue systématique et méta-analyse

par Ninon Foussard

Seminer et al. Cardioprotective Glucose-Lowering Agents and Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. JAMA Neurol. Published online April 7, 2025. doi : [10.1001/jamaneurol.2025.0360](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2025.0360)

Le diabète est un facteur de risque de démence [1]. L'utilisation des inhibiteurs du sodium-glucose cotransporteur-2 (iSGLT2) et des agonistes du récepteur du glucagon-like peptide 1 (aGLP1) est recommandée chez les patients vivant avec un diabète de type 2 (DT2) atteints de maladie cardiovasculaire ou à haut risque cardiovasculaire, sur la base d'essais cliniques randomisés de phase III démontrant une réduction des événements cardiovasculaires [2] et de données d'observation suggérant qu'ils pourraient présenter un effet neuroprotecteur [3]. Cependant, il n'existe pas encore de preuves solides concernant l'efficacité de ces traitements quant à la réduction du risque de démence.

L'objectif de cette méta-analyse d'essais cliniques randomisés était donc de déterminer si les traitements anti-hyperglycémiants cardioprotecteurs, comparés aux traitements témoins, étaient associés à une réduction du risque de démence ou de troubles cognitifs.

Une revue systématique et une méta-analyse ont été réalisées à partir des bases de données PubMed et Embase, consultées pour les études publiées depuis la création de la base de données jusqu'au 11 juillet 2024. Les études considérées comme éligibles devaient être des essais cliniques randomisés incluant des patients de plus de 18 ans et comparant un traitement anti-hyperglycémiant à effet cardioprotecteur démontré (iSGLT2 ou aGLP1) [4,5] ou suggéré (metformine ou pioglitazone) [6], à un traitement témoin (placebo ou

absence de traitement antidiabétique), sur le risque de survenue d'une démence, d'une déficience cognitive ou d'une modification des scores cognitifs lors d'un suivi de plus de 6 mois. Les études concernant les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4, les sulfonylurées, et l'insuline, ou concernant les patients ayant déjà un diagnostic de troubles cognitifs, ont été exclues. Le critère de jugement principal de cette méta-analyse était la démence ou les troubles cognitifs au cours du suivi. Les critères de jugement secondaires comprenaient les sous-types de démence (démence vasculaire, démence d'Alzheimer, démence à corps de Lewy et démence fronto-temporale) et le changement dans le score cognitif. Les effets pondérés des traitements groupés ont été calculés globalement et individuellement pour les différentes classes de médicaments, en utilisant des modèles de méta-analyse à effets aléatoires.

Cette méta-analyse a inclus un total de 26 essais (N = 164 531 participants), publiés entre 2015 et 2024 : 23 études (N = 160 191), rapportant l'incidence d'un critère composite de démence ou de troubles cognitifs au cours du suivi, ont été incluses dans la méta-analyse primaire, et 3 ont été incluses uniquement pour le résultat secondaire d'évolution du score cognitif. Toutes étaient contrôlées versus placebo. L'âge moyen (SD) était de 64,4 (3,5) ans, et 34,9% des participants étaient des femmes. La durée moyenne du suivi était de 31,4 (10,1-73,2) mois.

Parmi les 23 essais de l'analyse principale, 12 ont évalué les iSGLT2, 10 les aGLP1 et 1 la pioglitazone (aucun essai sur la metformine n'a été identifié). La démence ou les troubles cognitifs ont été diagnostiqués au cours du suivi chez 93 participants du groupe traitement et 119 du groupe témoin. Le traitement anti-hyperglycémiant en général vs témoin n'était pas associé significativement à une réduction des troubles cognitifs ou de la démence (0,12% contre 0,14% sur un suivi moyen de 31,8 mois ; OR 0,83 [IC 95%, 0,60-1,14] ; réduction du risque absolu, 0,02% [IC 95%, -1,00% à 0,09%] ; $I^2 = 6,6\%$). En revanche, le traitement par aGLP1 (OR, 0,55 [IC 95%, 0,35-0,86]) était associé à une réduction des troubles cognitifs ou de la démence (valeur P pour l'hétérogénéité = 0,04), contrairement au traitement par iSGLT2 (OR, 1,20 [IC 95%, 0,67-2,17]).

Concernant l'analyse secondaire : 10 essais ont rapporté la survenue de démence vasculaire lors du suivi (94 648 participants), et celle-ci a été diagnostiquée chez 6 participants du groupe traitement et 16 du groupe témoin. Le traitement anti-hyperglycémiant en général vs témoin n'était pas significativement associé à une réduction de la démence vasculaire (0,01% vs 0,03% sur un suivi moyen de 35,7 mois ; OR, 0,45 [IC 95%, 0,19-1,07] ; $I^2 = 0,0\%$). Ces résultats étaient cohérents pour toutes les classes de médicaments (iSGLT2 OR, 0,35 [95% CI, 0,09-1,36] ; aGLP1 OR, 0,38 [95% CI, 0,18-1,61] ; valeur P pour l'hétérogénéité = 0,93).

Douze essais ont rapporté la survenue d'une démence d'Alzheimer (115 840 participants), diagnostiquée au cours du suivi chez 56 participants du groupe traitement et 51 du groupe témoin. Le traitement anti-hyperglycémiant en général vs témoin n'était pas associé à une réduction significative de la démence de type Alzheimer (0,09% contre 0,09% sur un suivi moyen de 37,1 mois ; OR, 1,20 [IC à 95%, 0,82-1,77] ; $I^2 = 0,0\%$). Ces résultats étaient également cohérents pour toutes les classes de médicaments. De la même façon, aucune différence significative n'était observée pour les 4 essais s'intéressant à la démence à corps de Lewy, mais la survenue de celle-ci ne concernait qu'un seul patient dans le groupe traitement et 3 dans le groupe témoin. Seul un essai étudiait la démence fronto-temporale. En outre, sur 3 essais faisant état d'une évolution du score cognitif, aucune différence significative n'a été rapportée concernant l'exénatide vs placebo et la pioglitazone vs placebo.

En résumé, cette méta-analyse incluant 23 essais avec 160 191 participants pour l'analyse du résultat principal, n'a pas rapporté de réduction significative de la démence ou des troubles cognitifs lorsque toutes les classes de médicaments étaient prises en compte. Cependant, le traitement par aGLP1 était associé à une survenue significativement plus faible de démence ou de troubles cognitifs, par rapport au groupe témoin. Plus spécifiquement, le traitement anti-hyperglycémiant n'a pas été associé à une réduction significative du risque de démence vasculaire ou de démence de type Alzheimer. La différence entre iSGLT2 et aGLP1 dans cette étude, concernant la démence toutes causes confondues, pourrait s'expliquer en partie par les différences dans les populations recrutées : avec un taux d'événements de démence plus élevé dans le groupe témoin des essais sur les aGLP1, que dans les essais sur les iSGLT2 (0,14% contre 0,05%), ce qui peut augmenter la puissance statistique pour détecter les associations. En outre, un faible taux d'événements pourrait être expliqué par le fait que la majorité des essais cliniques n'ont pas systématiquement évalué la démence chez les participants, mais aussi par l'âge moyen des participants modéré et la durée relativement courte du suivi. Ainsi, la réduction du risque absolu rapportée est très probablement sous-estimée.

Concernant les limites de cette étude, les résultats concernant l'apparition d'une démence n'ont pas été vérifiés en tant que résultat d'intérêt mais ils ont plutôt été rapportés en tant qu'événement indésirable et n'ont pas été évalué systématiquement chez tous les participants, ce qui réduit le pouvoir de détection des différences dans l'effet du traitement. Il s'agit d'une limite importante, et des recherches supplémentaires évaluant l'efficacité des thérapies anti-hyperglycémiantes pour réduire le risque de démence dans le cadre d'essais bien conçus (c'est-à-dire avec une bonne évaluation, mais aussi une longue durée de suivi et

une population comprenant des adultes au milieu et à la fin de leur vie) sont nécessaires. Une autre limite est que cette méta-analyse n'a pas rapporté d'estimation au sein des sous-groupes des populations étudiées (par exemple, par sexe), en raison d'un manque de disponibilité des données.

En conclusion, bien que les traitements anti-hyperglycémiant cardioprotecteurs n'aient pas été associés à une réduction globale de la démence toutes causes confondues, cette méta-analyse d'essais cliniques randomisés a révélé que l'utilisation des aGLP1 était associée à une réduction de la démence toutes causes confondues. D'autres recherches restent nécessaires, notamment des essais cliniques randomisés évaluant spécifiquement l'effet du traitement anti-hyperglycémiant sur la démence incidente et les résultats cognitifs, avec une durée de suivi suffisante.

Références

- [1] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446. doi : [10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- [2] Marx N, Federici M, Schütt K, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043-4140. doi : [10.1093/eurheartj/ehad192](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192)
- [3] Tang H, Shao H, Shaaban CE, et al. Newer glucose-lowering drugs and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Geriatr Soc*. 2023;71(7):2096-2106. doi : [10.1111/jgs.18306](https://doi.org/10.1111/jgs.18306)
- [4] McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2021;6(2):148-158. doi : [10.1001/jamacardio.2020.4511](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511)
- [5] Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653-662. doi : [10.1016/S2213-8587\(21\)00203-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00203-5)
- [6] Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi : [10.1056/NEJMoa0806470](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470)

Mots-clés

Diabète de type 2, Cardioprotection, Démence, Méta-analyse.