

BiblioDem

Bulletin bibliographique critique sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés

Volume 15, Numéro 6 (Octobre 2018)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 14

La **veille bibliographique** est réalisée chaque semaine à partir de la base de données bibliographique PubMed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) qui répertorie la littérature scientifique internationale.

Les **bulletins sont archivés** sur les pages du Centre de Documentation de l'ISPED : http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx

 **BiblioDem**, la base de données cumulative est disponible : <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>

Mots-clés. Chaque référence a été indexée, les termes retenus permettent d'interroger la base **BiblioDem**. (<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>)

Les articles et analyses présentant un intérêt pour la **cohorte Memento** sont signalisés comme tels.

Accès aux documents (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les textes des articles présentés sont disponibles en format pdf sur demande à : [Coralie Thore](#)

Format des références (liste présentée par ordre alphabétique d'auteur)
Auteur(s). **Titre**. Source.
Analyse critique (titre traduit, **Synthèse**, **Commentaires**)
Analysé par (lecteur de l'article)
Mots-clés

1. Cavado E, Chiesa PA, Houot M, Ferretti MT, Grothe MJ, Teipel SJ, et al. **Sex differences in functional and molecular neuroimaging biomarkers of Alzheimer's disease in cognitively normal older adults with subjective memory complaints.** *Alzheimers Dement.* 2018;14(9):1204-15.

Analyse critique : Différences entre les sexes dans les biomarqueurs à l'imagerie de la maladie d'Alzheimer : biomarqueurs fonctionnels et moléculaires, chez les sujets âgés présentant des troubles subjectifs de la mémoire.

Synthèse

Les études épidémiologiques ont montré que les femmes avaient un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer (MA) au cours de leur vie, et que le déclin cognitif lié à l'âge était plus rapide chez les femmes que chez les hommes. L'objectif de cette étude est d'évaluer si ces différences entre sexes se retrouvent au niveau des biomarqueurs à l'imagerie de la MA. Plus particulièrement, il s'agit d'évaluer, chez des sujets âgés cognitivement sains mais présentant des troubles subjectifs de la mémoire, les différences entre les sexes sur divers biomarqueurs : charge amyloïde, épaisseur corticale, volumes de l'hippocampe et du prosencéphale basal, métabolisme du glucose et connectivité fonctionnelle au repos.

Cette étude inclut 318 sujets recrutés dans le cadre de la cohorte française Investigation of Alzheimer's Predictors in Subjective Memory Complainers (INSIGHT-preAD). Les sujets sont âgés de 70 à 85 ans, présentent des troubles subjectifs de la mémoire mais ont des performances cognitives normales (définies par MMSE \geq 27, Clinical Dementia Rating score=0, et FCSRT \geq 41). Les biomarqueurs ont été mesurés par PET scan (amyloïde et métabolisme du glucose), IRM (épaisseur corticale et volumes), et IRM fonctionnelle au repos (connectivité fonctionnelle au sein du réseau de mode par défaut (DMN)). Des régressions linéaires ont permis d'évaluer les différences de volumes entre les sexes. Des modèles linéaires mixtes ont été utilisés pour l'amyloïde, le métabolisme du glucose, l'épaisseur corticale et la connectivité fonctionnelle car ces biomarqueurs ont été évalués dans plusieurs régions d'intérêt (ROIs, ex. précunéus, cortex cingulaire postérieur, gyrus temporal...). Les modèles étaient ajustés sur l'âge, le niveau d'études, la consommation d'alcool et de tabac, l'hypertension, l'apnée du sommeil et les troubles de l'humeur, et prenaient en considération les interactions sexe*APOE4, sexe*APOE4*ROI, et sexe*statut amyloïde, sexe*amyloïde*ROI (deux modèles différents).

Cette étude a mis en évidence une charge en amyloïde dans le cortex cingulaire antérieur plus élevée et un métabolisme du glucose plus faible dans le cortex cingulaire postérieur, le lobe pariétal inférieur et le précuneus chez les hommes comparé aux femmes. La connectivité fonctionnelle au sein du DMN était également plus faible chez les hommes que chez les femmes. Aucune différence entre les sexes n'a été observée pour l'épaisseur corticale et les volumes cérébraux. Les interactions entre le sexe et l'APOE4 et le statut amyloïde n'étaient pas significatives. Ces résultats mettent en évidence que chez les sujets âgés, les hommes accumulent plus de pathologies liées à la MA avant de développer la maladie (en conservant des performances cognitives « normales ») comparés aux femmes : ils seraient plus résistants aux processus physiopathologiques de la MA.

Commentaires

Cette étude s'intéresse de manière complémentaire à différents biomarqueurs de l'imagerie de la MA, chez des sujets âgés cognitivement sains. L'étude prend en considération de multiples facteurs de confusion possibles. Bien que cette étude porte sur une population particulière (sujets de 70 à 85 ans et présentant des troubles subjectifs de la mémoire), elle met en évidence le fait que l'analyse des biomarqueurs à l'imagerie peut diverger en fonction du sexe. Ainsi, il peut être important de considérer le sexe dans l'interprétation de certains de ces biomarqueurs. Par exemple, à niveaux de charge en amyloïde égaux, hommes et femmes peuvent présenter des stades cliniques de la MA différents. Toutefois, le design transversal de cette étude est à prendre en considération dans l'interprétation des résultats (par exemple, les hommes et les femmes de cette tranche d'âge n'ont pas les mêmes activités quotidiennes, ou les hommes peuvent être susceptibles de rapporter des plaintes cognitives uniquement à un stade plus avancé comparés aux femmes).

Analysé par Aline Thomas, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Apoe4, Épaisseur corticale, PET, IRM, Sexe, Glucose

2. Gilsanz P, Albers K, Beerli MS, Karter AJ, Quesenberry CP, Jr., Whitmer RA. **Traumatic brain injury associated with dementia risk among people with type 1 diabetes.** *Neurology.* 2018;91(17):e1611-e8.

Analyse critique : Association entre lésions cérébrales traumatiques et risque de démence chez les personnes atteintes de diabète de type 1.

Synthèse

Parmi les conséquences inhérentes au diabète de type 1 (DT1), les événements hypoglycémiques, les neuropathies périphériques ou la rétinopathie diabétique par exemple sont suspectées d'être à l'origine de chutes représentant la cause principale de lésions cérébrales traumatiques (LCT). Or, le lien entre LCT et risque de démence constitue une préoccupation particulière chez les personnes souffrantes de DT1 puisque la démence est associée à une aggravation de la gestion et du traitement du diabète et à une probabilité accrue d'événements hypoglycémiques.

Dans cette optique, les auteurs ont voulu évaluer l'association entre LCT et risque de démence chez des sujets âgés de 50 ans et plus atteints de DT1 et inscrits dans le plan de santé Kaiser Permanente Northern California (KPNC). Les diagnostics de DT1 et de démence ont été recueillis dans les dossiers médicaux électroniques entre 1996 et 2015. Les LCT ont été définies selon le code CIM-9 provenant de milieux hospitaliers et ambulatoires.

Parmi les 4049 participants inclus, sur une durée de suivi moyenne de 5,8 ans, 4,4% ont présenté au moins une LCT et 5,2% ont développé une démence. Le nombre moyen d'années écoulées entre LCT et diagnostic de démence était de 4,1 ans, avec près de 35% des sujets ayant développé une démence dans l'année suivant la LCT et plus de 56% dans les 3 ans.

Les résultats démontrent que la présence de LCT été associée à un risque de démence 3,6 fois plus élevé par rapport à la non présence de LCT (HR 3.64 IC95% [2,34-5,68]) ajusté sur des facteurs démographiques, de complications micro et macro vasculaires, l'HbA1c et les événements dysglycémiques. Après prise en compte du risque compétitif par le décès (HR 2,91 IC95% [1,29-5,68]) ou après suppression des sujets ayant développé une démence dans la première année suivant la LCT (HR 2,35 IC95% [1,38-4,02]), ces associations persistaient.

Commentaires

Le diagnostic des cas de démence étant recueilli sur la base des dossiers médicaux, il est probable dans cette étude d'avoir une sous-estimation de la démence, et que les cas diagnostiqués soient déjà à un stade relativement avancé dans la maladie, ayant potentiellement mené à une plus forte susceptibilité de LCT dans les années précédant le diagnostic. L'hypothèse de causalité inverse reste donc, pour ma part, non négligeable malgré les efforts des auteurs pour la limiter (suppression des cas de démence diagnostiqués dans l'année suivant la LCT).

Dans cette étude, seule la première survenue d'une LCT été considérée. L'impact de la sévérité ou la répétition du nombre de LCT sur le risque de démence chez les personnes DT1 aurait été intéressante à approfondir et invite à la mise en place d'étude pour y répondre.

Ces résultats peuvent être généralisés à la population du nord de la Californie, à quelques exceptions près : les participants de KPNC ont tendance à être plus instruits et plus riches.

En conclusion, cette étude longitudinale réalisée sur un grand nombre de sujets souligne l'importance du besoin d'identifier les facteurs de risques de LCT mais aussi de la mise en place de stratégies de prévention et d'intervention dans le but de limiter les risques inhérents aux LCT –notamment la démence- chez les patients atteints de DT1.

Analysé par Perrine André, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Démence, Diabète de type 1, Traumatisme crânien

3. Huang AR, Strombotne KL, Horner EM, Lapham SJ. **Adolescent Cognitive Aptitudes and Later-in-Life Alzheimer Disease and Related Disorders**. JAMA Network Open. 2018;1(5).

Analyse critique : Aptitudes cognitives à l'adolescence et maladie d'Alzheimer et troubles associés à des âges plus avancés.

Synthèse

Le projet américain Talent-Medicare offre des données sociodémographiques recueillies en 1960 chez des adolescents et des données sur l'apparition de maladie d'Alzheimer ou de troubles connexes (appelés ADRD) plus tard dans leur vie en 2012. Les ADRD étaient détectés à l'aide d'un algorithme basé sur le diagnostic des demandes de remboursement à l'acte Medicare et des codes de procédure pour identifier les personnes atteintes de démence sénile et ADRD. Les données de cognition mesurées à l'adolescence comprenaient 2 mesures de la capacité cognitive générale, le QI et 17 mesures spécifiques de l'aptitude cognitive :

- 5 aptitudes linguistiques (mémoire de phrases ou de mots, mots déguisés, fonctions des mots dans des phrases et compréhension écrite)
- 3 aptitudes intellectuelles complexes (créativité, raisonnement mécanique et abstrait)
- 2 tests de visualisation (en 2 et 3 dimensions)
- 3 tests de mathématiques (raisonnement arithmétique et mathématique)
- 4 aptitudes à effectuer des tâches de bureau (répondre au téléphone, planifier des rendez-vous) et perceptuelles (calcul arithmétique, lecture de tables, vérification des écritures et inspection).

L'échantillon comprenait 43 014 hommes et 42 749 femmes âgées de 66 à 73 ans, dont 1239 hommes (2,9%) et 1416 femmes (3,3%) ont développé un ADRD. Les analyses de régressions logistiques stratifiées par sexe tenaient compte des caractéristiques démographiques, du statut socioéconomique des adolescents et de leur situation géographique (« effet région »). Les analyses montrent que chez les hommes, un raisonnement mécanique plus faible était associé à une probabilité accrue de ADRD (RC=1,17 [1,05-1,29]). Chez la femme, le manque de mémoire des mots à l'adolescence a montré l'association la plus forte avec la probabilité de ADRD plus tard dans la vie (RC=1,16 [1,05-1,28]). Cependant, et quel que soit le sexe, des performances plus faibles sur plusieurs autres aptitudes : langage, capacités de raisonnement, de visualisation et de mathématiques à l'adolescence, ont montré des associations significatives, mais plus faibles, avec un ADRD. Comme le présupposent les auteurs, une capacité cognitive plus faible à l'adolescence peut également identifier les personnes à risque de faible accumulation de la réserve cognitive tout au long de la vie. Sur la base de l'hypothèse des réserves cognitives, les individus ayant de faibles niveaux de réserves accumulées sont moins préparés à la neuropathologie et courent un plus grand risque de déficience cognitive plus tard dans la vie.

- raisonnement dit mécanique : mesure la capacité à déduire les effets du fonctionnement des forces physiques quotidiennes (ex, la gravité) et des types de mécanismes de base (ex, engrenages, poulies, roues, ressorts et leviers)
- mémoire de mots : capacité de mémoriser des mots d'une langue étrangère correspondant à des mots anglais courants

Commentaires

Ces résultats chez les femmes viennent appuyer les conclusions de l'étude de Snowdon menée en 1996 dans The Nun Study qui montrait que les aptitudes linguistiques des jeunes adultes étaient fortement associées au déclin cognitif et à la MA. Les résultats chez les hommes sont quant à eux tout à fait novateurs.

Cependant, il est à noter que les effets ici observés pourraient être sous-estimés car certains cas de ADRD pouvaient être omis : les patients qui n'ont pas encore obtenu de soins médicaux ne sont pas considérés dans Medicare. En conséquence, l'association refléterait uniquement celle pour des individus plus sévèrement atteints par la maladie. Aussi, la proportion plus faible de bénéficiaires afro-américains, qui présentent un risque plus élevé de ADRD dans l'échantillon analytique suggère un biais.

Analysé par Maude Wagner, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Cognition, Facteurs de risque, Mémoire, Réserve cognitive

4. Loewenstein DA, Curiel RE, DeKosky S, Bauer RM, Rosselli M, Guinjoan SM, et al. **Utilizing semantic intrusions to identify amyloid positivity in mild cognitive impairment.** *Neurology.* 2018;91(10):e976-e-84.

Analyse critique : Utilisation des intrusions sémantiques pour identifier les sujets positifs pour l'amyloïde parmi les MCI

Synthèse

L'identification de sujets présentant un MCI avec présence de plaques amyloïdes est importante pour dépister des futurs candidats à une amyloïdothérapie préventive d'une démence de type Alzheimer. Les auteurs proposent un test neuropsychologique, le Loewenstein-Acevedo Scales for Semantic Interference and Learning (LASSI-L) qui permet de détecter les interférences sémantiques proactives avec le rappel de deux listes de 15 mots de mêmes catégories sémantiques (fruits, instruments de musique et vêtements).

88 sujets présentant un MCI amnésique (aMCI) ont été étudiés avec un PET amyloïde et une IRM. 34 sujets ont été classés Amy+ aMCI-AD, 29 Amy-SNAP (suspected non Alzheimer pathology), et 25 Amy-aMCI-non AD. Le nombre d'intrusions sémantiques permet de différencier les sujets Amy+ des autres catégories et est associé avec un volume plus faible en IRM du cortex entorhinal, des régions temporales supérieures et du gyrus supra marginal. Ces associations ne sont pas observées en cas de SNAP.

Les auteurs concluent à l'utilité d'un test neuropsychologique (assez) simple pour détecter la positivité amyloïde chez des sujets MCI.

Commentaires

La neuropsychologie reste importante dans la détection de la maladie d'Alzheimer. Cet article en est l'illustration. Cependant, la taille de l'échantillon, le mode de recrutement des sujets et la non indépendance entre résultats au test et classification des cas incite à la prudence. Ces résultats devront être reproduits dans d'autres études.

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR Nouvelle Aquitaine

Mots-clés : Alzheimer, Mémoire, Neuropsychologie

5. Luchsinger JA, Burgio L, Mittelman M, Dunner I, Levine JA, Hoyos C, et al. **Comparative Effectiveness of 2 Interventions for Hispanic Caregivers of Persons with Dementia.** J Am Geriatr Soc. 2018;66(9):1708-15.

Analyse critique : Northern Manhattan Hispanic Caregiver Intervention Effectiveness Study : protocole d'un essai randomisé pragmatique comparant l'efficacité de deux interventions établies pour les aidants naturels de personnes atteintes de démence

Synthèse

Cette étude a pour but de comparer l'efficacité de deux interventions destinées à réduire le fardeau d'aidants de personnes atteintes de démence : la New York University Caregiver Intervention (NYUCI) (Mittelman) et la Resources for Enhancing Caregiver Health-Offering Useful Treatment (REACH-OUT). Leur efficacité a déjà été démontrée dans différentes populations. Ici, les auteurs s'intéressent à la population hispanique vivant aux Etats-Unis, laquelle présente un risque de démence supérieur à la population générale et tend à présenter un fort familialisme. 221 participants (58,2 ans en moyenne) ont été randomisés entre les deux interventions. Les scores des aidants à l'échelle de dépression gériatrique et l'échelle du fardeau de Zarit ont été recueillis à l'inclusion et à l'issue de la fin de chaque intervention, à 6 mois. Les analyses ont été réalisées en intention de traiter à l'aide de modèles de modèles de régression linéaires mixtes.

Malgré les attentes des chercheurs, à savoir une différence en faveur de l'étude NYUCI qui implique l'aidant mais aussi la famille étendue, aucune différence n'a été observée entre les interventions, qui ont toutes deux permis une réduction du sentiment de fardeau après 6 mois, plus importante quand les aidants étaient les conjoints plutôt que les enfants des personnes souffrant de démence. Néanmoins, les interventions n'apportaient aucune modification de la symptomatologie dépressive, quelle que soit l'intervention.

Commentaires

Les politiques actuelles favorisent le maintien à domicile de personnes âgées démentes, ce qui n'est pas sans conséquence pour les aidants familiaux. L'intérêt des auteurs de l'étude pour des participants dont la culture place la famille au centre de la société vient rappeler l'importance de proposer des interventions validées dans des contextes socio-culturels divers, afin de proposer des prises en charge au plus près des problématiques et des spécificités du quotidien de chacun. L'absence d'effet des interventions sur la symptomatologie dépressive paraît surprenante. Les auteurs attribuent cela à un temps de suivi trop court, ces effets étant en général visibles après 10 mois. Au-delà de ce suivi un peu bref, on peut regretter ici l'absence de groupe témoin, lequel aurait permis de mettre en avant chez cette population l'effet de ce type d'intervention par rapport à une prise en charge classique. Néanmoins, comme le rappellent les auteurs, le but de cette étude n'était pas d'évaluer l'effet des interventions, mais bien de comparer leur efficacité.

Analysé par Roxane Villeneuve, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Aidant, Alzheimer, Démence, Essai Clinique

6. McDade E, Wang G, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, Buckles V, et al. **Longitudinal cognitive and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer disease.** *Neurology.* 2018;91(14):e1295-e306.

Analyse critique : Étude longitudinale des changements cognitifs et des biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer autosomique dominante.

Synthèse

Dans une étude précédente, les auteurs avaient identifié un profil de modifications cliniques et de biomarqueurs couvrant des décennies avant et après l'apparition des premiers symptômes. Néanmoins, ces résultats étaient basés sur des observations transversales.

Ce papier propose d'estimer le profil de changement en

- biomarqueurs de neuroimagerie (métabolisme du glucose par FDG-PET, volume hippocampique par IRM, amyloïde corticale par PiB-PET),
- biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) (A β 1-42, tau totale, et tau phosphorylée),
- mesures cognitives (score composite combinant différents tests de mémoire épisodique, attention, vitesse de traitement et le MMSE),
- mesures cliniques (CDR sum of boxes)

à partir de données répétées chez 217 participants de la cohorte DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network, sujets avec >50% de risque d'hériter d'une mutation génétique en PSEN1, PSEN2, APP).

Les intervalles entre visites de suivi étaient variables selon l'âge estimé d'apparition des premiers symptômes (an 0, âge des premiers troubles observés dans la famille) : annuelles entre [-3 ;+3 ans], et tous les 3 ans sinon.

L'évolution de chaque événement a été modélisée par des modèles linéaires mixtes avec un effet aléatoire prenant en compte la corrélation intra famille, en fonction du temps d'apparition des premiers symptômes, du statut de mutation génétique (porteur/non porteur), du sexe et de leurs interactions avec le temps de suivi.

Parmi les 217 participants avec des données longitudinales (âge moyen 40,5 ans [sd 11,0], 62% femmes, suivi moyen 2 ans, nombre de visites moyen 2,7 [sd 1,1]), 142 (65%) étaient porteurs d'une mutation ; l'âge moyen estimé d'apparition des premiers symptômes était 47,2 ans [sd 7,1].

Cascade neurodégénérative décrite : 1) modifications des biomarqueurs amyloïdes 25 ans avant l'apparition attendue des premiers symptômes (augmentation d'A β cortical, diminution A β LCS); 2) altération du métabolisme du glucose soit ~17 ans avant les premiers symptômes ; 3) déclin de la fonction cognitive et accélération de l'atrophie cérébrale environ 5 ans avant les symptômes avec un déclin important de p-tau LCS à l'approche des symptômes.

Commentaires

Papier avec beaucoup (trop ?) d'informations, un peu dur à lire. Etude intéressante car il existe peu de travaux avec un design pseudo-longitudinal pour estimer la séquence temporelle des changements pathologiques présymptomatiques de la maladie d'Alzheimer. Mais le suivi reste court (2 ans, <3 visites en moyenne). Les résultats sont en accord avec les résultats obtenus en transversal, excepté pour les changements de tau et p-tau du LCS (en transversal, augmentation plus importante et plus précoce au cours du développement de la maladie vs en pseudo-longitudinal, augmentation plus modeste, plus proche de l'apparition des symptômes, suivi d'un déclin en phase symptomatique). La limite majeure du papier est la grande dépendance des résultats à l'âge estimé d'apparition des premiers symptômes.

Analysé par Sophie Lefèvre-Arbogast, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Alzheimer, Biomarqueurs, Génétique, Neuropathologie

7. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R, et al. **Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly**. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1499-508.

Analyse critique : L'effet de l'aspirine sur la survie sans incapacité chez les personnes âgées en santé.

Synthèse

L'aspirine est un médicament dont l'utilisation est très répandue et plusieurs effets positifs ont été attribués à son utilisation courante. Cependant, l'usage de l'aspirine associé à une plus grande espérance de vie sans incapacité chez les personnes âgées est controversé. La présente étude teste l'hypothèse du bénéfice de l'utilisation d'une dose d'aspirine (100 mg) pendant 5 ans, laquelle pourrait prolonger la survie en « santé », c'est-à-dire, sans démence, sans incapacité, avec une moindre mortalité, chez les personnes âgées vivant dans la communauté et en relative bonne santé à l'entrée dans l'étude ASPREE (Aspirin in Reducing Events in the Elderly). Il s'agit d'un essai randomisé, en double insu, conduit auprès de 34 centres aux États Unis et 16 centres en Australie. L'essai a inclus 19 114 participants (médiane d'âge 74 ans) : 9 525 dans le groupe recevant l'aspirine et 9 589 dans le groupe placebo. La majorité des participants était des femmes (56,4 %) et 11,0 % prenait de l'aspirine auparavant. L'essai a été arrêté avant les 5 ans (médiane de suivi de 4,7 ans) étant donné qu'aucun avantage de l'utilisation de l'aspirine n'a été identifié vis-à-vis des objectifs primaires. Le taux de la mesure composite de mortalité, de démence ou de la persistance de l'incapacité a été évalué à 21,5 événements pour 1000 personnes/année dans le groupe sous aspirine et de 21,1 pour 1000 personnes/année chez le groupe placebo (HR 1,01 ; IC 95 % 0,92 - 1,11; p = 0,79). L'adhérence entre les 2 sous-groupes était semblable. Par contre, l'incidence des effets indésirables, particulièrement d'une hémorragie majeure, a été plus importante et statistiquement significative parmi les participants sous aspirine par rapport à ceux du sous-groupe placebo (3,8 % vs. 2,5 %). Les analyses des sous-groupes ont montré aussi un manque d'effet positif de l'aspirine hormis chez les fragiles où l'explication n'est pas évidente à ce jour.

Commentaires

La contribution de cette étude est remarquable. Pour la toute première fois, on a un essai clinique qui a été conduit spécifiquement pour déterminer l'utilité de l'aspirine comme mesure de prévention primaire de la survenue d'incapacité parmi d'autres événements. À la lumière de ces résultats, l'aspirine n'est pas associée à la diminution le risque du risque de démence, d'incapacité ou de décès dans une population âgée de 70 ans et plus, la plupart de race blanche, par rapport au placebo. Au contraire, l'utilisation courante de l'aspirine dans une population saine, augmente le risque d'hémorragie, ce qui rend cette pratique (jusqu'aujourd'hui assez fréquente) comme peu pertinente. Bien qu'il y ait plusieurs limites dans cette étude, en incluant un suivi relativement court, le résultat est important à tel point que l'étude a été arrêtée avant la date prévue. D'ailleurs, il reste la question de l'utilité de l'aspirine chez les personnes âgées fragiles. Finalement, il faut souligner aussi que l'étude n'a pas été conduite pour déterminer s'il faut arrêter la prescription de l'aspirine qui est déjà en cours. Cependant, les résultats de cet article sont assez robustes pour décourager la prescription de ce médicament avec l'intention de prévenir la perte d'autonomie (ou de diminuer le risque de décès ou de démence dans une population en bonne santé) et de se poser la question s'il faut utiliser l'aspirine comme un outil de prévention primaire dans une époque où les statines ont déjà échoué dans ce but.

Analysé par Alfonso Zamudio-Rodriguez, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Essai clinique, Prévention, Incapacité, Mortalité

8. Muller S, Preische O, Sohrabi HR, Graber S, Jucker M, Ringman JM, et al. **Relationship between physical activity, cognition, and Alzheimer pathology in autosomal dominant Alzheimer's disease**. *Alzheimers Dement*. 2018 Epub.

Analyse critique : Relation entre l'activité physique, la cognition and la pathologie d'Alzheimer dans la forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

L'activité physique (AP) a des effets bénéfiques sur la fonction cognitive chez les sujets sains mais aussi chez les sujets à risque de la maladie d'Alzheimer et les individus déments. Cette étude transversale, menée sur 372 individus participant à l'étude Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN), étudie la relation entre l'AP et les performances cognitives, le statut fonctionnel, le déclin cognitif et les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le liquide cébrospinal (LCS).

Les performances cognitives et fonctionnelles des participants ont été évaluées via l'échelle « Clinical Dementia Rating » (CDR) globale et « sum of Boxes » (SOB), le MMSE et le temps estimé en années jusqu'à l'apparition des symptômes (EYO). L'AP a été évaluée via un score continu (minutes par semaine) mesurant le temps de pratique de 10 activités de loisirs.

Toutes les analyses étaient ajustées pour les principaux facteurs de confusion : l'âge, le sexe, la dépression et l'éducation. La relation entre l'AP, la performance cognitive et le statut fonctionnel suit une courbe dose-réponse. Les résultats montrent une relation significative entre l'AP, la cognition, le statut fonctionnel et la pathologie d'Alzheimer même chez les individus portant la forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer. Plus particulièrement, la pratique de l'AP était significativement associée à un meilleur score MMSE ($p=0,0011$). Chez les porteurs de la mutation, une augmentation de l'AP était significativement associée à un faible score CDR-SOB (i.e., déficience mineure) ($p=0,0015$). Par ailleurs, les individus porteurs de la mutation dans le groupe « faible AP » avaient un déclin cognitif significativement plus important en termes de MMSE en considérant EYO que les individus porteurs de la mutation dans le groupe « forte AP ». Aussi, les individus porteurs de la mutation dans le groupe « forte AP » avaient un niveau plus faible de tau totale du LCS à l'inclusion ($p=0,0019$) que les individus porteurs de la mutation dans le groupe « faible AP ».

Commentaires

Cet article montre une fois de plus que la pratique d'une activité physique régulière est liée à de meilleurs performances cognitives, y compris chez des sujets porteurs d'une mutation génétique. Une étude longitudinale permettrait d'obtenir des trajectoires individuelles de l'évolution des capacités cognitives au cours du temps.

Analysé par Soufiane Ajana Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Activité physique, Alzheimer, Cognition, Génétique

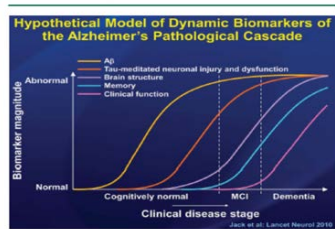
9. Petersen RC. **How early can we diagnose Alzheimer disease (and is it sufficient)?** The 2017 Wartenberg lecture. *Neurology*. 2018 Figures;91(9):395-402.

Analyse critique : En combien de temps pouvons-nous diagnostiquer la maladie d'Alzheimer (et est-ce suffisant)? La conférence de Wartenberg 2017

Synthèse

Actuellement, on estime qu'au moment de l'apparition des symptômes de maladie d'Alzheimer (MA), la plupart des dommages cérébraux sont sans doute irréversibles. La prévention et la détection précoce de la maladie sont donc des approches privilégiées. Les premiers critères de 1984 présentaient la maladie comme une entité clinico-pathologique, un diagnostic d'exclusion seulement susceptible d'être confirmé à l'autopsie. Cependant, certains patients définis cliniquement n'avaient pas la neuropathologie Alzheimer, et inversement cette neuropathologie pouvait se retrouver chez des sujets

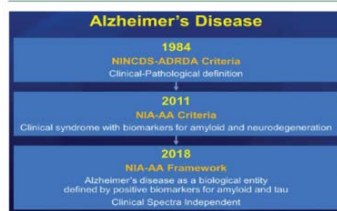
Figure 1 Theoretical portrayal of the temporal development of pathologic and clinical events leading to Alzheimer disease dementia



Jack et al. *Lancet Neurol* 2010. AB = β -amyloid; CN = cognitively normal; MCI = mild cognitive impairment. Reproduced with permission from Elsevier. Copyright © 2010 Elsevier Ltd. All rights reserved.

cliniquement normaux. Il y avait donc un problème. Puis les biomarqueurs (BM) sont arrivés. Ceux du liquide cébrospinal (LCS), difficiles à collecter, n'ont pas été adoptés tout de suite par les cliniciens. La mise au point de la TEP amyloïde, malgré son coût, a permis pour la première fois une approche non invasive de la détection d'amyloïde in vivo, et c'est à partir de là que le champ des BM s'est vraiment développé. En 2010 le modèle de Jack (Figure 1) décrivait une séquence hypothétique d'événements biologiques, neuroradiologiques et cliniques menant à la maladie d'Alzheimer, et en 2011 de nouveaux critères intégrant ces données étaient proposés, surtout pour la recherche.

Figure 2 Temporal evolution of criteria and research frameworks for Alzheimer disease



AB = β -amyloid; MCI = mild cognitive impairment. Reproduced with permission of Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Plus récemment, deux groupes (le NIA-AA et l'IWG) tendent à adopter une vision plus biologique de la MA, dans laquelle la clinique et les stades des maladies sont dissociées des résultats biologiques (Figure 2). Dans ce schéma, proposé pour la recherche, le terme de MA serait uniquement réservé aux sujets présentant des BM de la maladie, amyloïde (abeta 42 abaissé dans le LCS ou PET amyloïde positif), et tau (élévation de la protéine tau phosphorylée ou PET tau positif). Si le sujet a seulement une pathologie amyloïde, il est appelé « Alzheimer pathologic change ». Mais surtout, ces deux termes, MA ou neuropathologie MA sont utilisés indépendamment du statut clinique qui peut être normal (CN), Mild Cognitive Impairment (MCI) ou démence. La MA n'est plus une entité clinico pathologique. Le rationnel de ce changement important est partiellement dû au parallèle qui peut être fait avec d'autres domaines de la médecine tels que la cancérologie ou les maladies cardiovasculaires : on peut avoir une biopsie positive pour un cancer et n'être pas cliniquement malade. Ce schéma devrait participer à une bien meilleure sélection des sujets dans les essais cliniques.

Figure 4 Correspondence of clinical syndromes and stages for Alzheimer disease (AD) in the National Institute on Aging-Alzheimer's Association research framework



AB = β -amyloid; DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition; MG = mild cognitive impairment. Reproduced with permission of Mayo Foundation for Medical Education and Research. All rights reserved.

Identifier la maladie à ce stade permettrait d'empêcher la survenue de symptômes en agissant avant leur apparition. La sélection des sujets se ferait selon ces critères, et du coup les événements cliniques et biologiques devraient être précisés. Le syndrome de plainte cognitive (ou plainte isolée, sans trouble), autrefois plutôt rattaché à la dépression, serait relancé, car il prédit le passage de normal à MCI. La clinique est dissociée de la biologie et les syndromes CN, MCI et démence ne signifient pas forcément MA. Une gradation en 6 stades est par contre proposée pour la MA (figure 4). La plainte isolée serait représentée en stade 2.

La réalité montre que le problème est plus complexe, et, en particulier, implique des associations de lésions cérébrales. Après 70 ans, des lésions de type alpha-synucléine, TDP 43 ou vasculaires sont fréquemment associées chez un même sujet. Ce sont donc des panels de biomarqueurs qu'il faut développer et peut-être des interventions multiples sur les différents types de lésions.

Pour revenir à la question initiale, la réponse n'est pas simple. Beaucoup de progrès ont été faits pour identifier cliniquement les stades précoces de la MA, en particulier avec le concept de MCI. On sait

reconnaître ces patients, ce qui leur permet de modifier leur style de vie ou de participer à des essais cliniques. C'est le concept de MCI qui a initié le mouvement vers un diagnostic plus précoce, ouvrant la voie à des interventions précoces.

Cependant, avec le nouveau schéma proposé basé sur les BM, le processus de diagnostic changerait, avec la nécessité d'imagerie et BM pour poser le diagnostic quel que soit l'état clinique.

Pour le moment, en pratique clinique, on en reste aux catégories CN, MCI et démence et les BM viennent compléter l'information sur le processus biologique responsable des troubles.

Commentaires

Ron Petersen, créateur du concept de MCI, considère à juste titre que le changement de paradigme est majeur avec une définition de la maladie qui devient biologique. La maladie d'Alzheimer n'est plus un diagnostic d'élimination, ce qui va dans le bon sens. Le deuxième point important de l'article est la reconnaissance des étiologies multiples de démence chez un même patient, déjà souvent rapportée en neuropathologie, mais encore rarement soulignée en pratique clinique. Il faut dire que cela ne contribue pas à simplifier un champ déjà complexe, mais cette vision correspond sans doute mieux à la réalité, surtout chez le sujet plus âgé.

L'avantage pour les essais cliniques est évident. Les sujets inclus le sont sur des critères de BM, ce qui assure (enfin) que les participants présentent bien les lésions que l'on veut traiter.

Reste la réalité clinique : les BM ne sont disponibles que pour une très faible fraction des individus atteints. Tant que ponction lombaire ou PET-scan seront nécessaires pour prouver amyloïdopathie et taupathie, les BM resteront surtout utiles pour la recherche, et d'ailleurs les critères proposés sont bien clairement identifiés dans ce cadre (research criteria). Reste à espérer, aussi et surtout, que faire ce diagnostic de MA biologique va s'accompagner de propositions d'interventions utiles.

Analysé par Auriacombe Sophie, CMRR Nouvelle Aquitaine

Mots-clés : Alzheimer, Biomarqueurs, Diagnostic

10. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, Dugravot A, Akbaraly T, Britton A, et al. **Alcohol consumption and risk of dementia: 23 year follow-up of Whitehall II cohort study**. *Bmj*. 2018;362:k2927.

Analyse critique : Consommation d'alcool et risque de démence : 23 années de suivi dans la cohorte Whitehall II

Synthèse

La relation entre alcool et démence est un vieux débat. De nombreuses études et méta-analyses suggèrent une relation avec le risque de maladies cardiovasculaires et la démence en J, avec un risque légèrement plus élevé pour les non consommateurs par rapport aux consommateurs modérés (et un sur-risque pour les gros consommateurs). Cependant, la fiabilité de cette relation a souvent été remise en question en raison de l'hétérogénéité dans la définition de la consommation d'alcool entre les études, et de la possibilité d'un biais de confusion résiduelle (les consommateurs modérés étant possiblement caractérisés par un profil psychologique particulier et des comportements santé plus favorables). Le débat a été récemment ravivé par la révision à la baisse des recommandations en France (pas plus de 2 verres par jour et 10 verres par semaine) et en Angleterre (pas plus de 14 verres par semaine) - la principale motivation de cette révision étant la relation linéaire entre consommation d'alcool et risque de certains cancers (sein, voies aérodigestives). L'alcool est la deuxième cause de mortalité évitable après le tabac, la consommation d'alcool étant responsable de 49 000 décès par an par cancer, cirrhose, psychose et dépendance alcoolique. Par ailleurs, le *Lancet* publiait récemment une étude Française sur les bases de la sécurité sociale, montrant un risque de démence multiplié par 3 pour les Français pris en charge pour des troubles liés à la consommation d'alcool.

Cette étude met à profit le long suivi de la cohorte britannique Whitehall II pour rouvrir le dossier sur alcool et démence. La démence est diagnostiquée à partir de registres. La consommation d'alcool est évaluée en trois catégories : abstinence (incluant anciens buveurs et les buveurs occasionnels); 1-14 verres/sem, et >14 verres/sem. Plusieurs analyses sont menées en relation avec le risque de démence : (1) consommation moyenne d'alcool vers la quarantaine (3 catégories et alcool en continu avec modélisation de la relation dose-effet par splines cubiques restreints), (2) trajectoires sur 20 années dans les trois groupes de consommation à la quarantaine, (3) dépendance à l'alcool, (4) hospitalisation pour maladie liée à l'alcool. L'étude confirme la relation en J entre alcool à la quarantaine et risque de démence, avec un léger sur-risque pour les abstinents en comparaison des consommateurs modérés. Les figures supplémentaires montrent que le J n'est observé qu'avec le vin (pas avec la bière ni les spiritueux) mais seul l'éditorial commente cette différence par type d'alcool (ni mentionné ni discuté dans l'article).

Commentaires

Le travail est dense avec un grand nombre d'analyses et une méthodologie parfois difficile à suivre. Restent des questions auxquelles cette nouvelle étude ne répond pas. D'abord, la catégorie de référence qui définit la consommation modérée est large (1-14 verres/sem, 60% de l'échantillon). Les auteurs justifient ce choix par les recommandations britanniques, mais cela empêche d'avoir une vision claire sur le principal objet du débat, la relation dose-effet. Cette relation est montrée pour la consommation à la quarantaine en relation avec la démence. Pourquoi alors ne pas avoir regardé les trajectoires de consommation sur 20 années, sans catégories a priori ? Car c'est justement dans les consommations modérées entre 1 et 14 verres/sem que nous serions intéressés de voir la forme de la relation à la démence. Les abstinents, qui sont à sur-risque de démence, sont plus souvent des femmes, de faible niveau socio-économique, à risque cardio-métabolique – un profil inattendu qui amène à suspecter un biais de confusion dans la relation au risque de démence. Or, l'ajustement sur les facteurs de confusion est assez rapidement balayé. Enfin, étonnamment, ce sur-risque chez les abstinents n'était pas retrouvé sur l'atrophie cérébrale dans la même cohorte (BMJ 2017, Topiwala et al: "Alcohol consumption, even at moderate levels, is associated with adverse brain outcomes including hippocampal atrophy"). Au final, les auteurs ont raison de conclure que leurs résultats « soutiennent la récente révision des seuils recommandés pour la consommation d'alcool » ; sachant que pour les consommations élevées, le risque n'est pas significativement plus élevé avant 30 verres/sem, ce qui est plutôt rassurant.

Analysé par Cécilia Samieri, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Alcool, Démence

11. Scarmeas N, Anastasiou CA, Yannakoulia M. **Nutrition and prevention of cognitive impairment**. *Lancet Neurol*. 2018;17(11):1006-15.

Analyse critique : Nutrition et prévention des troubles cognitifs

Synthèse

Cet article de revue fait le point sur les recherches épidémiologiques d'observation et d'intervention dans le champ des relations entre nutrition et déclin cognitif et démence.

L'exposition concerne les nutriments isolés, consommés ou circulants, les consommations d'aliments, et les profils de consommation alimentaire, type régime méditerranéen ou dérivés des données d'observation.

L'annexe qui accompagne le papier est un résumé détaillé des études disponibles sur le sujet, avec des annotations concernant : l'étude (auteurs, pays, acronyme), les caractéristiques de l'échantillon, l'évaluation nutritionnelle, les événements d'intérêt, la durée de suivi, et les résultats.

Un tableau de synthèse pour chaque exposition permet visuellement de noter que :

- La vitamine D et le profil méditerranéen ont été les plus étudiés ; montrant pour la vitamine D 7 études qui rapportent une association protectrice sur 10 ; et pour le régime crétois 10 études positives sur 13.
- Les flavonoïdes et polyphénols sont aussi des nutriments d'intérêt, avec 6 études sur 8 qui rapportent une association protectrice pour les plus fortes consommations
- Concernant les acides gras, les acides gras polyinsaturés oméga 3 auraient des effets protecteurs (5 études positives /8) alors que les acides gras saturés sont les nutriments dont les plus fortes consommations sont associées à un sur-risque de démence ou déclin (6 études sur 10).
- Parmi les aliments, les plus fortes consommations de légumes ont toujours été associées à un moindre risque de déclin (5 études, toutes dans le même sens)
- Enfin, quelques rares études d'intervention semblent démontrer un effet : 1 sur les folates (/1), 1 sur une combinaison de vitamines B (/4), 2 sur les oméga 3 (/7), 2 sur le régime méditerranéen (/3) et 2 sur des interventions multidomaines (/4) mais la plupart des interventions sont sans effet.

Cet article recense aussi les challenges méthodologiques auxquels les chercheurs du domaine sont confrontés : difficultés de l'évaluation nutritionnelle, période de l'évaluation, facteurs de confusion non alimentaires (activité physique, réserve cognitive), sélection de l'échantillon, aspects multidimensionnels i) de l'alimentation, ii) des mécanismes sous-tendant les relations, iii) des fonctions cognitives.

Enfin, un encart propose des stratégies d'amélioration des pratiques courantes à la fois sur les méthodes de recueil de l'exposition et sur les futurs design d'études.

Commentaires

Cet article est très complet, et à ma connaissance, exhaustif sur les études de grande taille. L'annexe de 45 pages qui l'accompagne est particulièrement intéressante pour une revue de littérature. Plein de bon sens dans l'analyse des travaux réalisés et dans les futures directions à prendre, cet article fait le point sur cette thématique qui reste trop souvent controversée. Alors que les messages de santé publique existent, ils restent encore trop peu suivis. La mise en lumière de cette thématique dans un grand journal devrait aider à convaincre les plus réfractaires.

En conclusion : à lire et pas seulement par les chercheurs du domaine !

Analysé par Catherine Féart, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Déclin cognitif, Démence, Intervention, Nutrition, Régime méditerranéen

12. Sindi S, Kareholt I, Johansson L, Skoog J, Sjöberg L, Wang HX, et al. **Sleep disturbances and dementia risk: A multicenter study**. *Alzheimers Dement*. 2018.

Analyse critique : Troubles du sommeil et risque de démence : une étude multicentrique

Synthèse

Malgré une forte prévalence de troubles du sommeil dans la population, les liens entre ces derniers et l'apparition d'une démence sont encore relativement peu étudiés, surtout à l'aide d'un design longitudinal. L'objectif de cette présente étude est de pallier ce manque, en proposant d'étudier l'association en longitudinal entre la présence de différents troubles du sommeil (insomnie, insomnie terminale = réveil précoce, plus de neuf heures de sommeil par nuit) et la survenue d'une démence.

Méthode : L'étude s'adosse à trois cohortes : l'étude H70 et le Kungsholmen Project en Suède, et la Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia study en Finlande, pour un nombre total de 1446 participants. L'association entre les troubles du sommeil et la présence d'une démence est évaluée à l'aide de régressions logistiques et de modèles de survie.

Principaux résultats : L'insomnie chez l'adulte (50-70 ans) est associée à un risque accru de démence (RR=1,24), de même que l'insomnie terminale (RR=1,94) et un temps de sommeil supérieur à 9 heures par nuit chez l'adulte âgé (plus de 70 ans ; RR=3,98).

Conclusions de l'article : Ces résultats viennent confirmer les précédentes données de la littérature, en venant mettre en avant l'importance de prendre en charge rapidement l'insomnie terminale chez l'adulte âgé.

Commentaires

Les troubles du sommeil sont un problème de Santé Publique majeur, que ce soit chez les enfants, les adolescents ou les adultes. Ils sont associés à de nombreuses pathologies (dépression, douleur), et peuvent avoir des répercussions sur le quotidien (fatigue, accidents de la route, chutes), d'autant plus délétères sur les personnes fragiles et/ou âgées. Cet article propose des résultats intéressants qui viennent appuyer la nécessité de ne pas négliger les troubles du sommeil comme une conséquence banale d'un mode de vie ou de l'avancée en âge. L'association avec la démence, sujet relativement nouveau dans le champ de la recherche, est montrée sur différentes cohortes de deux pays, ce qui confère une certaine robustesse à ces résultats. Les auteurs ont néanmoins conscience des limites de leur étude, à savoir une absence de prise en compte de certains médicaments pouvant eux-mêmes être associés à un sur risque de démence. De même, la dimension purement déclarative des troubles du sommeil, du temps de sommeil et des difficultés d'endormissement et/ou d'éveil amènent un bémol quant à la finesse des résultats.

Analysé par Roxane Villeneuve, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Démence, Insomnie, Personnes âgées, Sommeil

13. Verberk IMW, Slot RE, Verfaillie SCJ, Heijst H, Prins ND, van Berckel BNM, et al. **Plasma Amyloid as Prescreener for the Earliest Alzheimer Pathological Changes**. Ann Neurol. 2018 Epub.

Analyse critique : L'amyloïde plasmatique comme marqueur de sélection avancé des changements pathologiques précoces de la maladie d'Alzheimer (MA)

Synthèse

Cet article étudie d'une part le lien entre un taux élevé d'amyloïde dans le plasma et un taux élevé d'amyloïde dans le liquide cérébro-spinal (LCS), et d'autre part l'association entre taux d'amyloïde plasmatique et risque de déclin cognitif. Le but est de passer d'un dépistage de la MA, invasif, coûteux et peu applicable à large échelle (ponction lombaire), à quelque chose de non invasif, peu coûteux et applicable à plus large échelle (prise de sang), afin d'identifier les sujets à risque de maladie.

Ceci a été étudié sur une population (n=248) de personnes SCD (Subjective Cognitive Decline) qui se sont rendues dans un centre de mémoire d'Amsterdam entre 2000 et 2016. Des dosages de l'amyloïde Abeta 40 et Abeta42 dans le plasma et dans le LCS ont été effectués. Les sujets ont été suivis et un diagnostic d'évolution vers un MCI ou une démence a été porté.

Comme attendu, le ratio Abeta42/Abeta40 plasmatique et le niveau d'Abeta42 étaient corrélés au niveau d'Abeta42 du LCS. Le ratio Abeta42/ABeta40 est le meilleur prédicteur d'un statut amyloïde anormal dans le LCS. Une courbe ROC donne pour le ratio plasmatique de sensibilité=76% et spécificité=76% avec une aire sous la courbe (AUC=77%) qui s'améliore après ajustement sur l'âge et Apoe4 (AUC=83%). Ce rapport est également prédicteur du devenir de sujets, un ratio Abeta42/ABeta40 bas étant associé à un risque plus élevé de progression vers un MCI ou une démence (HR=1,67).

Ainsi, là où il faudrait faire passer 303 PET pour obtenir 100 sujets ayant une anomalie amyloïde du LCS, il faudrait tester grâce à une prise de sang, 431 personnes dont 163 passeraient un PET.

Commentaires

Les auteurs ont cherché à trouver une méthode de présélection dans le dépistage de la MA qui permette d'éviter à des personnes à risque, un dépistage invasif et au système de santé, un dépistage coûteux. Le dosage de l'amyloïde plasmatique semble donc encore dans la course, même si la validation de la méthode est menée sur le même échantillon, ce qui optimise les résultats observés. Cette approche mérite d'être confirmée afin qu'on l'on puisse se l'approprier en pratique courante.

Analysé par Hermine Pellay, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Dépistage, Liquide Cérébrospinal, Plasma

14. Wagner M, Helmer C, Tzourio C, Berr C, Proust-Lima C, Samieri C. **Evaluation of the Concurrent Trajectories of Cardiometabolic Risk Factors in the 14 Years Before Dementia.** JAMA Psychiatry. 2018.

Analyse critique : Évaluation des trajectoires concomitantes des facteurs de risque cardio-métabolique dans les 14 années précédant la démence.

Synthèse

Les auteurs proposent de modéliser et comparer les trajectoires des facteurs de risque cardio-métabolique jusqu'à 14 ans avant le diagnostic de démence chez des personnes âgées démentes et leurs témoins appariés.

Il s'agit d'une étude cas-témoin nichée dans la cohorte de personnes âgées des Trois Cités (3C ; Bordeaux, Montpellier et Dijon) initiée en 1999-2000. Au suivi à 14 ans, 785 cas incidents de démence ont chacun été appariés à 4 témoins non déments au moment de la visite de diagnostic du cas (visite d'appariement), et de même âge, sexe, centre et niveau d'études (âge moyen 76 ans [sd=5], 65% de femmes, suivi moyen 8 ans [sd=4]). Les auteurs ont modélisé les trajectoires d'exposition aux facteurs de risque cardio-métabolique en amont du diagnostic du cas, par des modèles mixtes à processus latent appliqués à des données répétées d'IMC, pression sanguine (diastolique et systolique), concentrations de lipides dans le sang (HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, triglycérides) et glucose sanguin.

Ont été observés avec l'âge : un déclin de l'IMC, de la pression artérielle diastolique et des niveaux sanguins d'HDL-cholestérol; une augmentation de la pression artérielle systolique et du glucose sanguin ; une évolution stable des LDL-cholestérol et des triglycérides.

Concernant les différences cas-témoins :

- Les cas présentaient un déclin plus rapide en IMC conduisant à des différences significatives par rapport aux témoins dans les 2,4 ans précédant le diagnostic ;
- une augmentation plus modérée de la pression artérielle systolique et des niveaux constamment inférieurs en diastolique à l'approche du diagnostic par rapport aux témoins (différences significatives jusqu'à 8,7 ans avant le diagnostic)
- une glycémie supérieure aux témoins dans les 1,6 à 14 ans avant la visite de diagnostic.
- Aucune différence significative pour les taux de lipides dans le sang.

Commentaires

Il s'agit d'une étude convaincante, en population générale, avec un long suivi, des mesures répétées d'exposition et une méthodologie statistique adaptée. Bien qu'aucune conclusion ne puisse être tirée sur la causalité de par la nature observationnelle de l'étude, l'approche par trajectoires (bien illustrée par des graphes) offre des arguments supplémentaires sur le sens des associations.

La littérature est controversée sur l'association entre IMC et risque de démence selon que l'IMC soit mesuré à l'âge adulte ou à des âges plus avancés ; ici, le déclin de l'IMC dans la phase prodromale de la démence suggère qu'un IMC faible à l'approche du diagnostic refléterait davantage un changement préclinique précoce qu'un facteur de risque (causalité inverse). Néanmoins, les différences observées à l'approche du diagnostic pourraient être surestimées par un potentiel biais de mesure (IMC calculé avec un poids auto-reporté aux visites > à la visite de suivi à 2 ans). A l'inverse, une glycémie élevée dans les âges avancés serait un facteur de risque de démence ; des variations de pression sanguine avant la démence pourraient à la fois être une conséquence et un facteur contributeur à la maladie.

Les résultats 14 ans avant le diagnostic invitent à modéliser les trajectoires dès l'âge adulte (notamment pour l'IMC et les niveaux sanguins de LDL-cholestérol).

Analysé par Sophie Lefèvre-Arbogast, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Démence, Facteurs de risque, Glucose, Hypertension, IMC, Prévention



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une composante immune et la maladie d'Alzheimer. L'analyse critique de ces trois articles supplémentaires est présentée dans la base BiblioDem et non dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé.

<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.

1. Duan Y, Lu L, Chen J, Wu C, Liang J, Zheng Y, et al. **Psychosocial interventions for Alzheimer's disease cognitive symptoms: a Bayesian network meta-analysis.** BMC Geriatr. 2018;18(1):175.

Analysé par Valérie Bergua, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Alzheimer, Intervention psychosociale, Revue, Symptômes psychologiques et comportementaux

2. Mouton A, Blanc F, Gros A, Manera V, Fabre R, Sauleau E, et al. **Sex ratio in dementia with Lewy bodies balanced between Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: a cross-sectional study.** Alzheimers Res Ther. 2018;10(1):92.

Analysé par Luc Letenneur, INSERM UMR1219, Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Démence à corps de Lewy, Sexe

3. Rasmussen KL, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Nielsen SF. **An updated Alzheimer hypothesis: Complement C3 and risk of Alzheimer's disease-A cohort study of 95,442 individuals.** Alzheimers Dement. 2018 Epub.

Analysé par Luc Letenneur, Inserm UMR1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Alzheimer, Immunologie