

BIBLIODem

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

Volume 16, numéro 1 Janvier 2019

Nombre de Références retenues : **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 BiblioDem sont archivés sur les pages de la Bibliothèque virtuelle de l'ISPED : <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem/bulletins.aspx>

Accès aux documents est réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les articles présentés sont disponibles sur demande à : coralie.thore@u-bordeaux.fr

Format des références (liste présentée par ordre alphabétique d'auteur)

Auteur(s). **Titre**. Source.

Analyse critique (titre traduit, Synthèse, Commentaires)

Mots-clés

Analysé par nom du lecteur de l'article, affiliation

1. Boyle PA, Yu L, Leurgans SE, Wilson RS, Brookmeyer R, Schneider JA, et al. **Attributable risk of Alzheimer's dementia attributed to age-related neuropathologies**. Ann Neurol. 2019;85(1):114-24. doi:10.1002/ana.25380

Analyse critique

Risque attribuable de maladie Alzheimer attribué aux neuropathologies liées à l'âge.

Synthèse

La pathologie Alzheimer (agrégats intracellulaires de protéine tau hyper-phosphorylée et plaques neuritiques) est omniprésente chez les cas diagnostiqués. Cependant, de multiples neuropathologies liées à l'âge sont fréquemment présentes dans le cerveau et indépendamment du risque de MA. Les auteurs proposent d'estimer le risque de MA attribuable aux indices neuropathologiques classiques de la MA et à d'autres neuropathologies courantes liées à l'âge.

L'étude porte sur 1161 sujets issus des cohortes prospectives ROS (religious order study) et MAP (Rush memory and aging project). Depuis l'inclusion, ces participants réalisent des évaluations cliniques annuelles détaillées (examen neurologique, batterie de tests cognitifs et diagnostic de démence). Au décès, une autopsie cérébrale était effectuée. L'échantillon comprend une majorité de femmes (68,7%) âgées de 80,7 ans en moyenne à l'inclusion. Au décès, l'âge moyen était de 89,6 ans et 512 (44,1%) étaient atteints de MA.

Sans surprise, les sujets présentant la pathologie MA avaient un risque multiplié par 4 (OR=4,40; $p<0,001$) de développer la maladie, indépendamment de l'âge, du sexe et de niveau d'études. Comparé au modèle qui ne comprenait que les facteurs démographiques, la capacité prédictive globale du modèle, évaluée par l'aire sous la courbe ROC, augmentait de 0,61 ($p<0,001$) à 0,70 ($p<0,001$), puis à 0,80 ($p<0,001$) en contrôlant sur la pathologie MA et les 8 autres indices neuropathologiques, respectivement. Concernant l'évaluation de la fraction des cas de MA attribuable à une pathologie MA, seulement 41% des 512 cas étaient imputables à la pathologie MA. Notamment, 8,9% des cas MA étaient attribuables à un infarctus macroscopique, 10,8% à une pathologie à corps de Lewy, 5,2% à une sclérose hippocampique, 11,7% à TDP-43 (réponse transactive de protéine de liaison à l'ADN 43), 8,1% à une angiopathie amyloïde cérébrale, 6,0% à l'athérosclérose et enfin 5,2% à l'artériosclérose.

Comme de nombreuses preuves suggèrent qu'il existe une association imparfaite entre neuropathologie et statut cognitif et que des indices pathologiques non étudiés contribuent probablement à la démence, un indicateur de déclin cognitif résiduel (à savoir un déclin non expliqué par les indices démographiques et neuropathologiques) a été incorporé dans le modèle de régression complet. Sans surprise encore, l'aire sous la courbe ROC augmentait à 0,86 ($p<0,001$) tandis que les risques attribuables aux indices neuropathologiques diminuaient. Finalement, 67,5% de l'ensemble des cas de MA étaient attribuables aux indices neuropathologiques combinés.

Commentaires

De très beaux résultats qui mettent à profit des données cliniques et pathologiques de cohortes exceptionnelles, combinées à des méthodes statistiques sophistiquées sur un échantillon de grande taille. Bien que la pathologie MA soit principalement impliquée dans la maladie d'Alzheimer, cette étude montre qu'elle n'est qu'un des nombreux contributeurs indépendants de la MA et que l'hétérogénéité des contributeurs neuropathologiques est en réalité considérable. Ainsi, les résultats suggèrent de tempérer les attentes des essais cliniques et des études de développement de médicaments axés sur les neuropathologies de la MA (en particulier l'amyloïde). Les thérapies qui cibleraient des neuropathologies supplémentaires apporteraient un bénéfice et seraient en définitive essentielles à la prévention de la démence. Enfin, des approches thérapeutiques complémentaires qui visent à identifier les facteurs qui favorisent la résilience cognitive face à l'accumulation de neuropathologie, pourraient faciliter l'adoption de nouvelles approches thérapeutiques applicables à la population plus largement que les interventions ciblant des indices neuropathologiques tels que l'amyloïde. Cela pourrait avoir des effets bénéfiques considérables sur la santé publique.

Mots-clés

Déclin cognitif, Neuropathologie, Prédiction

Analysé par Maude Wagner, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Goyal D, Tjandra D, Migrino RQ, Giordani B, Syed Z, Wiens J. **Characterizing heterogeneity in the progression of Alzheimer's disease using longitudinal clinical and neuroimaging biomarkers.** *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018;10:629-37. doi:10.1016/j.dadm.2018.06.007

Analyse critique

Caractérisation de l'hétérogénéité de la progression de la maladie d'Alzheimer en utilisant des biomarqueurs longitudinaux cliniques et de neuroimagerie.

Synthèse

Les auteurs proposent de développer un modèle de progression vers la maladie d'Alzheimer en utilisant différents biomarqueurs (IRM, FDG-PET, amyloïde PET ou du liquide cébrospinal (LCS), tau du LCS et tests neuropsychologiques) en combinaison avec des caractéristiques individuelles (âge, niveau d'études, ApoE) disponibles dans la base ADNI. Un modèle de chaînes de Markov cachées a été utilisé pour évaluer les trajectoires des différents marqueurs afin de définir différentes étapes vers la démence. L'évaluation de 1624 participants (médiane de suivi de 3 ans) sur 8647 visites a permis au modèle d'identifier 12 étapes. Les stades 1 à 4 caractérisent essentiellement les sujets normaux, les stades 5 à 9 le MCI et les stades 10 à 12 la démence. L'évolution du stade 8 vers le stade 12 distingue 2 profils spécifiques. Un profil A, emprunté par 54% des participants, passe par les stades 8-10-12 et le profil B par les stades 9-11-12. La progression vers le stade terminal est plus rapide dans le profil B (temps estimé de 11,76 ans contre 17,20 ans). Par rapport aux sujets du profil A, les sujets du profil B ont un volume hippocampique plus grand et des niveaux d'amyloïde et de tau plus élevés à l'inclusion. La trajectoire de la charge amyloïde diffère également entre les 2 profils, une progression de la charge étant plus rapide dans le profil A. Les niveaux de tau augmentent également plus rapidement dans ce profil. Par contre, la neurodégénérescence est plus rapide dans le profil B, le volume hippocampique et le FDG-PET diminuant plus rapidement au cours du temps (30% et 24% respectivement). Au stade 8, les sujets du profil A sont plus âgés (81 vs 73 ans), ont un niveau d'études plus élevé et sont moins porteurs de l'ApoE4 que les sujets du profil B au stade 9.

En conclusion, 2 profils principaux ont été identifiés, le profil B évoluant plus rapidement et à un âge plus jeune vers la démence, et malgré un volume hippocampique plus faible, les sujets du profil A progressent moins rapidement, probablement en raison du niveau d'études plus élevé. Ce profil semble davantage être caractérisé par moins de pathologie Alzheimer (amyloïde et tau) mais davantage de neurodégénérescence. L'âge plus jeune des sujets du profil B pourrait les protéger de la neurodégénérescence, au moins au début de la maladie.

Commentaires

Ce modèle identifie 2 groupes d'évolution distincte. Le niveau d'études semble diminuer l'âge d'apparition de la démence et ralentir le processus de la pathologie Alzheimer. Cela explique également la rapide progression de l'amyloïde et de tau en fin de processus, la réserve cognitive conférée par un haut niveau d'études étant épuisée. Ces résultats restent tributaires d'une modélisation qui se base sur un suivi relativement court et extrapole les trajectoires sur plusieurs décennies. Une validation sur des données longitudinales sur de plus longue durée reste nécessaire pour permettre de cibler plus précisément les sujets à inclure dans les essais cliniques.

Mots-clés

Amyloïde, Biomarqueurs, Neuropathologie, Tau

Analysé par Luc Letenneur, Inserm 1219 Bordeaux Population Health

3. Ho RTH, Fong TCT, Chan WC, Kwan JSK, Chiu PKC, Yau JCY, et al. **Psychophysiological effects of Dance Movement Therapy and physical exercise on older adults with mild dementia: A randomized controlled trial.** J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2018. doi:10.1093/geronb/gby145

Analyse critique

Effet psychopathologique de la danse et de l'exercice physique chez des sujets déments légers : un essai comparatif randomisé.

Synthèse

Les auteurs ont comparé dans le cadre d'un essai randomisé réalisé à Hong Kong, l'évolution de 69 sujets déments légers bénéficiant d'un protocole de thérapie par la danse, 67 sujets avec exercice physique et 68 sujets témoins placés sur une liste d'attente de thérapie future.

La danse et les exercices physiques étaient appliqués deux fois par semaine pendant 12 semaines. Les sujets du groupe danse ont eu une amélioration significative de la dépression et de la solitude, ainsi qu'un effet bénéfique sur les activités de la vie quotidienne et du cortisol salivaire. Ces effets se prolongeaient jusqu'à un an après la thérapie.

Le groupe exercice physique ne montrait aucune différence avec le groupe témoin. Les auteurs concluent à l'intérêt de l'impact psycho-social de la danse par rapport à une thérapie basée sur un exercice physique avec moins d'émotion.

Commentaires

Enfin un essai randomisé et une taille d'échantillon acceptable, avec toutefois de nombreuses limites méthodologiques. La thérapie par la danse mérite maintenant un essai de la taille et de la qualité d'un essai de phase III pharmaceutique.

Mots-clés

Activité physique, Alzheimer, Essai contrôlé randomisé, Intervention non médicamenteuse

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR de Bordeaux

4. Hvidsten L, Engedal K, Selbaek G, Wyller TB, Jurate Saltyte B, Kersten H. **Quality of Life in People with Young-Onset Dementia: A Nordic Two-Year Observational Multicenter Study.** J Alzheimers Dis. 2018. doi:10.3233/jad-180479

Analyse critique

Qualité de vie chez les personnes atteintes de démence de début précoce : une étude multicentrique observationnelle de 2 ans

Synthèse

Les démences de début précoce commencent avant 65 ans, et elles entraînent de nombreuses difficultés pour les patients et leurs proches. En l'absence de traitement, la qualité de vie (QOL) est un enjeu important. Cette dimension très subjective a de nombreux déterminants et elle n'est pas simple à mesurer. De plus, les présentations cliniques sont diverses. La dépression est fréquente chez ces patients et facteur de mauvaise QOL. L'objectif de l'étude était de suivre des patients EOD (early onset dementia) atteints de maladie d'Alzheimer (MA) ou de démence fronto temporale (DFT) et de repérer les déterminants et les facteurs associés à la QOL.

88 participants, 50 MA et 38 DFT, ont été étudiés entre 2014 et 2017. La sévérité de la démence était cotée via la CDR sum of boxes, de 0 à 18. La dépression était cotée avec l'échelle de Cornell de 0 à 38, et la NPI pour les troubles psychocomportementaux. Une estimation des besoins des patients était faite avec l'échelle de Camberwell en 24 items (besoins d'aides variées, satisfaits et non satisfaits). La QOL AD était utilisée avec l'accompagnant, l'aidant devant estimer la QOL du patient en se mettant dans sa perspective.

Résultats principaux : Soixante-neuf patients ont complété les 2 ans de suivi (78%). Leur âge moyen était de 63 ans, leur MMS moyen de 20,6 (5,4) pour les MA et de 22,9 (7,5) pour les DFT.

Deux groupes se distinguaient nettement: un groupe « bonne QOL » de 35 patients et un groupe « mauvaise QOL » de 53 patients. Le groupe mauvaise QOL était associé à la sévérité de la démence (CDR), au score de dépression et au fait d'avoir plus de besoins non satisfaits. Après ajustements, seul le score à la Cornell restait significativement associé à une mauvaise QOL. Pour chaque point supplémentaire à la Cornell, le risque d'appartenir au groupe mauvaise QOL augmentait de 20%. Au cours des 2 ans, les deux groupes sont restés relativement stables dans leurs appréciations de la QOL. La QOL était évaluée comme meilleure dans le groupe MA que dans le groupe DFT.

Commentaires

Ce travail intéressant et bien fait confirme que la dépression est un facteur de mauvaise qualité de vie chez les patients jeunes, comme cela avait été retrouvé par plusieurs études. L'étude longitudinale montre que la mauvaise qualité de vie (ou la bonne) est une donnée qui reste stable au cours d'un suivi de 2 ans.

On peut s'interroger sur la mesure de la QOL par l'aidant, et c'est la principale limite de ce travail. Cette mesure reflète-t-elle vraiment le vécu du patient, ou plutôt celui de l'aidant? Dans tous les cas, elle est intéressante, puisqu'il est probable que les deux interagissent, et on peut se dire qu'améliorer la situation de l'un entraîne l'amélioration de l'autre. La stabilité de la mauvaise qualité de vie est un facteur préoccupant, qui interroge nos moyens de lutte contre la dépression, et nous encourage à faire mieux. Enfin, nous sommes un peu étonnés que ce soit les patients atteints de DFT qui aient une plus mauvaise qualité de vie que les patients MA, malgré l'anosognosie dont sont souvent atteints les patients DFT. Cela renforce l'impression que la QOL est biaisée vers l'appréciation de l'aidant, qui paraît souvent bien plus souffrant que le patient DFT.

Mots-clés

Démence, Dépression, Qualité de vie

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR de Bordeaux

5. Kern S, Syrjanen JA, Blennow K, Zetterberg H, Skoog I, Waern M, et al. **Association of Cerebrospinal Fluid Neurofilament Light Protein With Risk of Mild Cognitive Impairment Among Individuals Without Cognitive Impairment.** JAMA Neurol. 2018. doi:10.1001/jamaneurol.2018.3459

Analyse critique

Association entre les neurofilaments à chaîne légère dans le liquide cébrospinal et le risque de troubles neurocognitifs mineur (MCI) chez les individus sans trouble cognitif.

Synthèse

L'accumulation de données suggère que des taux élevés de Neurofilaments à chaîne légères (Nfl) et de la protéine Neurogranine (Ng) dans le liquide cébrospinal (LCS) sont associés à un déclin cognitif et pourraient être des marqueurs utiles de neurodégénérescence.

L'objectif principal de cette étude était de déterminer si les niveaux de Nfl et de Ng dans le LCS étaient associés à un risque de développer un trouble neurocognitif mineur (MCI). L'objectif secondaire était de comparer leur valeur pronostique avec les marqueurs usuels dans le LCS de la Maladie d'Alzheimer : protéine tau totale (T-tau) ou phosphorylée (P-tau).

Méthode : Etude prospective, américaine, réalisée sur 648 patients sans atteinte cognitive avec suivi moyen de 3,8 ans. Les niveaux de Nfl et Ng dans le LCS ont été mesurés par la méthode ELISA en sandwich alors que les marqueurs usuels (A β 42, T-tau et P-tau) ont été mesurés par électrochimiluminescence automatisée. Un ajustement statistique a été réalisé sur le genre, le niveau d'études, le génotype de l'apolipoprotéine et l'index de comorbidité Charlson. Pour interpréter le taux de A β 42 comme facteur modifiant, les données ont été classées en terciles dont le tercile inférieur était défini par une charge amyloïde élevée.

Résultats : L'âge moyen des 648 patients sans trouble cognitif était de 72,3 ans (étendue, 50,7-95,3) et 366 (56,5%) étaient des hommes. 96 (14,8%) ont développé un MCI. En comparaison avec le quartile inférieur, le quartile supérieur de Nfl dans le LCS était associé à un risque 3,1 fois plus élevé de développer un MCI (risque relatif de 3,13 ; IC 95%, 1,36-7,18) en analyse multivariée. Les niveaux de T-tau, P-tau et Ng n'étaient pas associés à un sur-risque de MCI. Il n'y avait pas d'interaction entre les taux de A β 42 et de Nfl concernant le risque de MCI.

Commentaires

Une association entre les niveaux élevés de Nfl dans le LCS et le risque de développer un MCI a été retrouvée chez des patients initialement sans trouble cognitif. Dans cette étude, l'intérêt du dosage de la Ng dans le LCS semble être limité mais les auteurs suggèrent une utilité pour des stades plus évolués de maladies neurodégénératives. Le taux de Nfl est indépendant du taux de A β 42 pour la prédiction du risque. Ces données suggèrent que les Nfl pourraient être un nouveau biomarqueur préclinique d'un MCI.

Cette étude ne permet cependant pas de mesurer le bénéfice supplémentaire du dosage des Nfl par rapport au dosage amyloïde. De plus, les Nfl ne semblent pas être un biomarqueur spécifique de la maladie d'Alzheimer et une seule mesure du taux de Nfl a été réalisée au cours de l'évolution. Il n'est pas précisé si les participants ont une plainte cognitive isolée ou sont des volontaires sains. D'autres études semblent nécessaires pour déterminer la fiabilité de l'utilisation des Nfl dans la stratification du risque de développer un MCI avec analyse du coût et du bénéfice en évaluant les risques d'une ponction lombaire chez des sujets asymptomatiques.

Mots-clés

Biomarqueurs, Neuropathologie, MCI

Analysé par Nicolas Capet, CMMR Institut Claude Pompidou, CHU de Nice

6. Lehtisalo J, Levalahti E, Lindstrom J, Hanninen T, Paajanen T, Peltonen M, et al. **Dietary changes and cognition over 2 years within a multidomain intervention trial-The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER)**. *Alzheimers Dement*. 2018 Epub. doi:10.1016/j.jalz.2018.10.001

Analyse critique

Changements des habitudes alimentaires et de la cognition durant deux ans dans un essai multi-domaines, l'étude d'intervention gériatrique Finlandaise pour la prévention des troubles cognitifs et de l'incapacité (FINGER)

Synthèse

L'association entre un régime alimentaire sain et un moindre déclin cognitif est établie par l'épidémiologie d'observation, mais pas en recherche interventionnelle. L'essai FINGER a récemment démontré l'efficacité d'une intervention multi-domaines (qui incluait des conseils diététiques) sur le déclin cognitif chez des sujets à risque vasculaire issus de la population générale (publication du Lancet en 2015). Cet essai clinique randomisé en double insu finlandais incluait 1155 participants âgés de 60 à 77 ans à l'inclusion (avec un risque vasculaire objectivé par le score de risque vasculaire CAIDE et des performances cognitives légèrement inférieures à celles attendues pour la tranche d'âge). Le groupe d'intervention (n=571) avait bénéficié, pendant 2 ans, de conseils diététiques (élaborés à partir des recommandations finlandaises), un coaching de promotion de l'activité physique, des exercices cognitifs et un accompagnement pour mieux gérer les facteurs de risque vasculaires et métaboliques. Le groupe témoin (n=584) avait reçu des conseils de santé généraux. L'essai avait montré une amélioration significative des performances cognitives globales (neuropsychological test battery - NTB) dans le groupe intervention multi-domaines – d'amplitude toutefois modeste d'un point de vue clinique.

Cette étude est une analyse secondaire des données de FINGER. Elle analyse les modifications de l'alimentation sur les 2 ans de l'essai et leur relation aux changements cognitifs. Les individus qui avaient à l'inclusion un régime alimentaire sain (évalué par un score de qualité alimentaire défini selon les recommandations finlandaises) avaient significativement moins de déclin aux performances cognitives globales, quel que soit le groupe d'intervention dans lequel ils ont été alloués par la suite. De plus, une amélioration du régime alimentaire au cours de l'essai (attendue au regard du coaching diététique dans le groupe intervention) était associée à moins de déclin des fonctions exécutives dans le groupe intervention, après ajustement sur un certain nombre de facteurs, y compris les autres domaines de l'intervention (activités physique et cognitive). En revanche, aucune association n'était trouvée dans le groupe témoin, ni dans les deux groupes combinés. Par ailleurs, aucun changement au niveau des performances de la mémoire, de la vitesse de traitement ou de la cognition globale n'était observé en relation avec l'amélioration de la qualité alimentaire dans le groupe intervention. En conclusion, l'amélioration de la qualité alimentaire sur 2 ans dans un essai multi-domaines est associée à une amélioration spécifique des fonctions exécutives (mais pas des autres domaines cognitifs).

Commentaires

Cette étude montre qu'un changement d'alimentation contribue à une amélioration des capacités exécutives et donc un déclin cognitif moindre. Etant donné la rareté des études d'intervention (positives) dans ce domaine, cette analyse secondaire est une précieuse démonstration du rôle de l'alimentation dans le vieillissement cognitif (probablement plus fiable que des études d'observations pures car incluse dans une étude d'intervention). De plus cet article montre un lien avec les fonctions exécutives or celles-ci constituent une composante importante à la fois du vieillissement cérébral normal, vasculaire et de l'Alzheimer (liens avec l'amyloïde notamment). Etant donnés les mécanismes multiples dans lesquels l'alimentation est impliquée, il est intéressant de retrouver une association entre l'alimentation et un domaine cognitif associé lui aussi aux multiples composantes du vieillissement cérébral.

Mots-clés

Essai clinique, Fonction cognitive, Nutrition

Analysé par Marjorie Gourru, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Li D, Iddi S, Thompson WK, Rafii MS, Aisen PS, Donohue MC. **Bayesian latent time joint mixed-effects model of progression in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.** *Alzheimers Dement (Amst)*. 2018;10:657-68. doi:10.1016/j.dadm.2018.07.008

Analyse critique

Modèle conjoint bayésien à effets mixtes et temps latent pour la progression dans l'étude initiative sur la neuro-imagerie dans la maladie d'Alzheimer : diagnostic, évaluation et surveillance de la maladie.

Synthèse

Dans les études portant sur la maladie d'Alzheimer, le suivi est souvent trop court et l'entrée dans l'étude des participants trop hétérogène vis-à-vis de la maladie pour décrire la progression des marqueurs sur le long terme. C'est en particulier le cas dans l'initiative sur la neuro-imagerie dans la maladie d'Alzheimer (ADNI). Pour décrire la dynamique de la maladie sur le long terme, les auteurs appliquent un modèle mixte bayésien dit à « temps latent » qui leur permet de recalculer la dynamique des marqueurs de la maladie au niveau individuel à travers un temps aléatoire ajouté à l'âge dans le modèle mixte. Appliqué à 16 marqueurs de la maladie dans ADNI (marqueurs cognitifs, fonctionnels, d'imagerie et biomarqueurs), le modèle permet de décrire simultanément les trajectoires des 16 marqueurs sur le long terme. Les prédictions individuelles des temps latents sont en accord avec les évaluations cliniques faites dans ADNI (i.e., sujet cognitivement normal, plainte cognitive subjective, déficit cognitif léger tôt ou tardif, maladie d'Alzheimer probable) bien que ces dernières ne soient pas incluses dans le modèle. Les auteurs fournissent avec cette approche une traduction estimée de la figure de Jack (Figure 4). Ils concluent sur la confirmation à partir des données d'ADNI des hypothèses de succession de Jack commençant par des atteintes amyloïde PET et Tau et pTau du liquide cébrospinal (LCS) et finissant par la fonction avec entre les deux l'imagerie et la cognition.

Commentaires

La méthodologie des modèles bayésiens à temps latent (publiée ailleurs) qui est appliquée dans ce travail offre une approche intéressante pour traiter le problème de l'hétérogénéité du temps lié au processus de développement de la maladie dans les cohortes sur la maladie d'Alzheimer et les autres démences. Elle permet de recalculer les données sur une même échelle de temps et ainsi obtenir des trajectoires moyennes plus précises. Elle permet aussi d'évaluer où se situe chaque individu par rapport aux autres. Cela est fait néanmoins au prix d'hypothèses statistiques paramétriques très importantes et non détaillées, discutées ou évaluées dans ce travail. Comme dans d'autres approches visant à traduire le schéma de Jack sur de vraies données (notamment Jedynak et al, neuro-image 2012), les auteurs ramènent tous les marqueurs à une même échelle entre 0 et 1 en transformant les mesures de chaque marqueur suivant les quantiles normalisés. Cela permet d'obtenir des graphiques de progression des marqueurs avec des sigmoïdes estimées à partir de données de cohorte.

Les auteurs concluent de ces estimations qu'ils confirment la succession supposée de Jack. Autant je trouve la méthode et la figure dérivée extrêmement intéressantes, autant je trouve cette assertion exagérée. D'une part, les formes de certaines trajectoires diffèrent vraiment des autres si bien qu'il est difficile d'identifier quelles dimensions sont vraiment altérées en premier. D'autre part, certaines dimensions cognitives apparaissent clairement avant d'autres atteintes d'imagerie (ou même de ABeta LCS), ce qui n'est pas en accord avec les schémas supposés. L'application de cette méthode sur d'autres cohortes que ADNI serait donc vraiment utile pour confirmer ces résultats.

Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Biomarqueurs, Tau

Analysé par Cécile Proust, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

8. Mahmoudian Dehkordi S, Arnold M, Nho K, Ahmad S, Jia W, Xie G, et al. **Altered bile acid profile associates with cognitive impairment in Alzheimer's disease-An emerging role for gut microbiome.** *Alzheimers Dement.* 2019;15(1):76-92. doi:10.1016/j.jalz.2018.07.217

Analyse critique

Altérations du profil en acides biliaires et troubles cognitifs et maladie d'Alzheimer.

Synthèse

De nombreuses études suggèrent que le microbiote intestinal d'une part, et le métabolisme du cholestérol d'autre part, pourraient jouer un rôle clé dans la maladie d'Alzheimer (MA).

Les acides biliaires (ABs) sont synthétisés dans le foie à partir du cholestérol (AB laire) puis excrétés dans l'estomac et métabolisés dans l'intestin par le microbiote (AB llaire) avant d'être réabsorbés. Ces deux papiers proposent d'étudier les profils sanguins en acides biliaires en relation avec des marqueurs cliniques, biologiques et d'imagerie de la MA.

20 acides biliaires ont été mesurés à baseline dans le serum de ~1500 participants de l'étude Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI, moyenne d'âge 73.7 ans [sd=7.14], 45% de femmes)

Dans un premier papier, MahmoudianDehkordi et al. ont évalués les associations entre chaque acide biliaire (ou ratios de ABs informatifs sur différentes voies enzymatiques) et

- 1) le diagnostic clinique à l'inclusion (305 MA, 789 MCI, 370 témoins)
- 2) la progression du MCI vers la MA sur 4 ans de suivi (251 MA incidentes (32,2%))
- 3) la fonction cognitive globale (ADAS-Cog 13 items).

Dans un second papier, Nho et al. ont étudié les biomarqueurs «A/T/N» de la MA:

- 4) les biomarqueurs Amyloïdes dans le liquide cébrospinal (LCS) et les régions cérébrales corticales (florbetapir PET scan)
- 5) la protéine Tau phosphorylée (p-tau) dans le LCS
- 6) la Neurodégénérescence, au travers des volumes cérébraux (IRM structurelle), du métabolisme du glucose (FDG PET scan) et de la protéine tau dans le LCS (t-tau).

Tous les modèles ont été ajustés sur l'âge à l'inclusion, le sexe, le génotype ApoE4, l'IMC (et le niveau d'études pour la cognition et les volumes cérébraux). Le seuil de significativité a été corrigé pour tests multiples (Bonferroni ou Benjamini-Hochberg pour contrôle du FDR).

Par rapport aux témoins, les MA présentaient des concentrations significativement plus faibles en acide cholique (CA) – un AB primaire – et plus élevés en plusieurs AB secondaires (dérivés du microbiote) dont l'acide déoxycholique (DCA), l'acide glycodéoxycholique (GDCA) et l'acide taurodéoxycholique (TDCA). Les ratios AB llaire/lair – proxy des activités enzymatiques de conversion des ABs primaires en ABs secondaires par le microbiote (ex. DCA/CA, GDCA/CA, TDCA/CA) – étaient associés avec le diagnostic de MA.

L'acide cholique était également associé à un risque diminué de conversion vers la MA (HR=0,92, 95%CI=0,87-0,97), et les ratios GDCA/CA et TDCA/CA à des risques augmentés (HR=1,07 et 1,06, P≤0,003).

L'association entre un ratio supérieur en DCA/CA, dans le sang ou dans le cerveau, et une moindre cognition a été répliquée dans l'étude Religious Orders Study and Rush Memory and Aging Project (ROS/MAP) sur 566 participants avec des mesures sanguines d'ABs, dont 111 avec des mesures cérébrales post mortem d'ABs, en utilisant un score composite de tests cognitifs (concomitant avec la prise de sang ou temporellement proche du décès).

Concernant les biomarqueurs de la MA dans le LCS, les ratios AB llaire/lair (ex. GDCA/CA, TDCA/CA) étaient associés à moins d'amyloïde ; l'AB primaire acide glycodéoxycholique et deux ABs secondaires étaient associés à des niveaux supérieurs de p-tau et t-tau.

Parmi les 14 ABs/ratios significativement associés aux volumes hippocampiques après correction pour tests multiples (12 pour le métabolisme du glucose), seul l'acide biliaire primaire CA était associé à des volumes cérébraux et un métabolisme du glucose augmentés ; les autres ABs primaires, ABs secondaires et ratios AB llaire/lair étaient associés à des volumes et un métabolisme réduits.

Enfin, dans les études ADNI et Rotterdam (n=817 et 488 avec GWAS), les auteurs ont mis en relation les concentrations sanguines en acides biliaires avec plusieurs variants génétiques de l'Alzheimer liés à

la fonction immune (de précédent GWAS du microbiote avaient mis en évidence que des variants génétiques de l'immunité étaient associés à une composition altérée du microbiote intestinal (dysbiose).

Commentaires

Cette étude, bien conduite par un groupe leader dans le domaine de la métabolomique dans l'Alzheimer, dispose d'une belle taille d'échantillon et de riches données cliniques, biologiques et d'imagerie. Ces deux papiers mettent en évidence une association entre les acides biliaires et la maladie d'Alzheimer, qui apparaît robuste aux différents événements étudiés (cliniques et biomarqueurs). Les associations ne semblent pas dominées par un acide biliaire en particulier, mais plutôt par une tendance globale à la diminution des acides biliaires primaires en faveur des acides biliaires secondaires, que seul le microbiote intestinal peut synthétiser. Ces résultats supportent donc l'implication du microbiote dans la maladie d'Alzheimer. Les auteurs ont tenté d'apporter davantage de preuve en ce sens, en explorant la relation entre les niveaux sanguins d'acides biliaires et les gènes impliqués dans la fonction immunitaire (qui ont été associés à la fois à une susceptibilité accrue pour la maladie l'Alzheimer et à la dysbiose du microbiote intestinal). Si on ne peut que saluer le bel effort d'exploitation des données disponibles, à multiplier les analyses on se risque souvent, malgré soi, à un biais de publication et des raccourcis dans les conclusions. Plutôt que d'être utilisé pour l'aspect génétique, je regrette que l'étude prospective Rotterdam n'ait pas été utilisée pour répliquer de façon longitudinale certains résultats. En effet, une limite majeure du papier reste son aspect principalement transversal, qui ne permet pas de dresser d'hypothèses quant au sens causal des associations. Dans l'ensemble, l'étude directe du microbiote intestinal reste indispensable pour mieux comprendre les mécanismes associés à l'axe intestin-foie-cerveau. Ces résultats suggèrent de nouvelles hypothèses sur l'Alzheimer et potentiellement de nouvelles pistes préventives/thérapeutiques, qui méritent d'être explorées et répliquées dans des populations indépendantes, notamment dans des études de cohortes avec un suivi au long cours.

Mots-clés

Alzheimer, Microbiote, Nutrition

Analysé par Sophie Lefèvre-Arbogast, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Palta P, Sharrett AR, Deal JA, Evenson KR, Gabriel KP, Folsom AR, et al. **Leisure-time physical activity sustained since midlife and preservation of cognitive function: The Atherosclerosis Risk in Communities study cohort.** *Alzheimers Dement.* 2018 Epub. doi:10.1016/j.jalz.2018.08.008

Analyse critique

Activité physique de loisir régulière en milieu de vie (~45-50 ans) et préservation des fonctions cognitives à des âges plus avancés : l'étude ARIC

Synthèse

La cohorte ARIC a été lancée en 1987. Deux questionnaires sur l'activité physique (AP) de loisir ont été administrés à l'inclusion et à la troisième visite (V3) en 1993-1995 (considérée ici comme la visite « milieu de vie »). Le questionnaire collectait la durée et la fréquence d'au plus 4 activités physiques de loisir que chaque répondant listait librement. Les fonctions cognitives et le diagnostic de démence ont été évalués en V3 puis en 1996-98 (V4) et 2011-2013 (V5). En V5, tous les participants ont complété une évaluation neuropsychologique et un panel d'experts réalisait le classement des démences.

L'étude porte sur 10 705 participants qui, en V3, étaient âgés en moyenne de 60 ans et n'étaient pas déments. Tous présentaient deux mesures d'AP et au moins une évaluation cognitive. En V3, 3590 sujets (34%) ne pratiquaient aucune AP, 2372 (22%) avaient une pratique d'AP faible, 2372 (22%) une AP modérée, et 2371 (22%) une AP élevée. Un sous-échantillon de 4633 sujets (43%) présentait un statut stable d'AP entre l'inclusion et V3 : 1996 (43%) n'en pratiquaient aucune, 744 (16%) maintenaient une AP faible, 699 (15%) une AP modérée et 1194 (26%) une AP élevée. Au-delà de V3 et au cours du suivi médian de 17,4 ans, 1063 sujets ont présenté une démence.

Le risque de démence était significativement plus faible chez les AP modérée (RR=0,77 ; IC 95%=[0,65-0,91]) et élevée (RR=0,72 [0,61-0,86]) en milieu de vie (V3) comparé aux sujets qui n'en pratiquaient aucune. Ces associations persistaient lorsque l'AP était maintenue entre l'inclusion et V3 (AP moyenne : RR=0,65 [0,49-0,87] ; AP élevée : RR=0,75 [0,58-0,97]). De plus, comparé aux participants présentant des niveaux élevés de AP en milieu de vie, ne pas être engagé dans une AP était associé à un taux de déclin des performances cognitives globales plus rapide sur 14 ans (différence=20,07 ; SD [20,04-20,12]).

Commentaires

L'étude ARIC offre des données longitudinales d'une grande richesse sur un long suivi. De fait, ils ont pu étudier ici de façon non-concomitante l'AP depuis le milieu de vie et la cognition à des âges plus avancés et ainsi limiter des biais potentiels dû au phénomène de causalité inverse (le processus de démence vient modifier/impacter l'AP et non l'inverse). De plus, après ajustement sur les facteurs de risque vasculaires (hypertension, diabète, IMC) l'intensité des relations étaient très similaire, suggérant que ces facteurs ne pourraient que partiellement médier les effets de l'AP sur le changement cognitif et l'incidence de la démence. Il pourrait y avoir des voies plus directes entre l'AP et la cognition.

D'autres études de cohorte avec un recul encore plus important (enfance/adolescence) et appliquant des mesures objectives de l'AP sont attendues pour aller plus loin et valider ses résultats.

Mots-clés

Activité physique, Fonction cognitive, Déclin cognitif

Analysé par Maude Wagner, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

10. Penninkilampi R, Casey AN, Singh MF, Brodaty H. **The Association between Social Engagement, Loneliness, and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis.** J Alzheimers Dis. 2018;66(4):1619-33. doi:10.3233/jad-180439

Analyse critique

Association entre l'engagement social, la solitude et le risque de démence : une revue systématique et une méta-analyse.

Synthèse

Retarder l'apparition des signes cliniques de la maladie reste un défi et les candidats à des stratégies de prévention restent limités. Depuis une vingtaine d'année, les études concernant l'engagement social ont augmenté et une méta-analyse de 2012 sur 19 études a montré qu'une faible participation sociale, moins de contacts sociaux et une plus grande solitude étaient associés à un risque plus élevé de démence. Ces 5 dernières années, de nombreux articles sont parus sur le sujet, et une réactualisation des données est proposée. Après une recherche systématique sur différentes bases de recherche et une sélection des articles, 33 articles ont été sélectionnés, dont 18 (55%) sont parues après 2012. Globalement, la revue de la littérature et la méta-analyse de 17 études indiquent qu'un bon engagement social est associé à un risque plus faible de démence (RR=0,78) mais avec une certaine hétérogénéité selon les études. En outre, avoir un réseau social limité, une fréquence de contacts sociaux faible et un support social inadéquat étaient également associés à un risque de démence plus élevé, sans hétérogénéité entre études. Par contre, le sentiment de solitude n'apparaît pas associé au risque de démence, même si le sentiment de solitude tend à augmenter le risque de démence.

Commentaires

Cette nouvelle étude de la littérature confirme que de faibles interactions sociales sont associées à un risque plus élevé de démence. Le sentiment de solitude n'apparaît pas associé et cette dimension ne permet pas d'identifier les sujets les plus à risque. Le type d'interactions sociales les plus favorables ne sont pas clairement identifiées (par écran interposés ou en face à face, en groupe ou individuelle...) et des travaux supplémentaires restent à mener pour imaginer une intervention en population.

Mots-clés

Démence, Méta-analyse, Solitude

Analysé par Luc Letenneur, Inserm 1219 Bordeaux Population Health

11. Petersen RC, Lundt ES, Therneau TM, Weigand SD, Knopman DS, Mielke MM, et al. **Predicting Progression to Mild Cognitive Impairment.** Ann Neurol. 2019;85(1):155-60. doi:10.1002/ana.25388

Analyse critique

Prédiction de la progression vers le MCI

Synthèse

Dans le cadre de la cohorte populationnelle suivie dans la Mayo Clinic Study of Aging (MCSA) les auteurs présentent la prédiction du risque de MCI et de démence selon la positivité des biomarqueurs de l'amyloïde (mesurés par PET scan) et les biomarqueurs de neurodégénérescence (mesurés par IRM). La cohorte est constituée de 763 sujets âgés de 70 ans et plus, ayant eu IRM et PET, classés normaux sur le plan cognitif (non MCI et non déments) et suivis régulièrement sur le plan clinique tous les 15 mois pendant une durée médiane de quatre ans.

26% ont été classés initialement A-N-, 15% A+N-, 30% A-N+, et 28% A+N+.

Avec le groupe A-N- comme référence, le risque relatif de MCI (IC 95%) pour les A+N+ était de 3,5 (2,1-6,2), pour les A+N- de 2,0 (1,1-3,9), et pour les A-N+ de 2,0 (1,2-3,6).

Les sujets A+N- et A-N+ ont donc le même risque de déclin cognitif dans la population générale.

Commentaires

Après 70 ans il y a plus de A-N+ que de A+N- dans la population générale et le risque de transition vers le MCI et la démence est similaire avec les deux entités. Ces résultats sont plutôt en faveur d'une convergence des biomarqueurs plutôt que de la séquence temporelle classique de Jack et al. Il peut aussi s'agir d'une hétérogénéité des processus d'accumulation des biomarqueurs pouvant répondre à des stratégies thérapeutiques différentes.

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, MCI

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR de Bordeaux

12. Purro SA, Farrow MA, Linehan J, Nazari T, Thomas DX, Chen Z, et al. **Transmission of amyloid-beta protein pathology from cadaveric pituitary growth hormone.** Nature. 2018;564(7736):415-9. doi:10.1038/s41586-018-0790-y

Analyse critique

Transmission de la pathologie a β suite à l'administration d'hormone de croissance humaine issue d'hypophyses de cadavres

Synthèse

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) est une maladie neurodégénérative à prion. Dans la 2ème moitié du 20ème siècle, l'administration intramusculaire d'hormone de croissance humaine issue d'hypophyses de cadavres (c-hGH) dans le cadre du traitement des troubles de croissance chez l'enfant a entraîné l'apparition de plusieurs cas de MCJ iatrogène.

Lors d'une précédente étude, les auteurs ont ainsi mis en évidence la présence de dépôts amyloïdes chez 7 jeunes adultes atteints de MCJ iatrogène sur 8, plusieurs sujets présentaient notamment une angiopathie amyloïde intracérébrale (AAI) (présence de dépôts amyloïdes à l'intérieur de la paroi des vaisseaux cérébraux) et des dépôts parenchymateux. A noter qu'aucun sujet ne présentait de dégénérescence neurofibrillaires. Suite à ces observations, les auteurs ont décidé d'analyser les lots de c-hGH reçus.

Dans un 1er temps, les auteurs ont identifié les différents lots de traitement dispensés à ces 8 sujets grâce aux archives de Public Health England. Parmi les différents lots reçus par chaque patient, un type de lot préparé avec la procédure HWP était commun aux 8 sujets.

Dans un 2nd temps, des analyses biochimiques ont été réalisées sur des flacons issus de différents lots utilisés pour le traitement de ces 8 patients ainsi que sur deux lots supplémentaires produits avec la technique HWP. Les 5 flacons HWP analysés présentaient des taux détectables d'a β 40, 42 et de tau (hormis 1 flacon pour a β 42) tandis que les 11 flacons produits par d'autres méthodes présentaient des taux d'a β et de tau indétectables.

Dans un 3ème temps, des expériences ont été réalisées chez des souris mutantes codant pour une version humanisée de la protéine APP (précurseur du peptide a β). Des inoculations intracérébrales ont été réalisées avec 1/ une solution PBS (témoin) (n=25 souris) 2/ un homogénat de cerveau humain d'un sujet sain (n=15) 2/ un homogénat de cerveau humain de 3 sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (n=15, 15, 14) 3/de l'hormone de croissance recombinante (non obtenue à partir de cadavres humains, n=5) 4/ 2 lots de c-hGH issus de la procédure HPW (n=10 et 8). Les souris des groupes 1, 2 et 3 (PBS, cerveau de sujets sains ou GH recombinante) ne présentaient quasiment aucun dépôt amyloïde au niveau des vaisseaux ou du parenchyme. Les souris des groupes 3 et 5 (cerveau MA et c-hGH) présentaient pour la plupart des plaques amyloïdes et une angiopathie amyloïde. Les différences de taux de plaques ou d'angiopathie étaient significativement plus élevées dans chacun de ces groupes par rapport au groupe PBS (p \leq 0,0002).

Commentaires

Ces beaux résultats semblent attester du caractère transmissible de la pathologie amyloïde chez l'animal et probablement chez l'homme dans le cadre de l'administration de c-hGH.

Comme le soulignent les auteurs, ces résultats importent dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie et appellent à l'évaluation des risques de transmission par d'autres procédures médicales favorisant notamment la transmission de prions. Peut-être faut-il également garder à l'esprit qu'il reste encore un pas entre la démonstration du caractère transmissible de la pathologie amyloïde et l'étiquetage de la maladie d'Alzheimer comme «maladie à prion»... Plusieurs points restent également à éclaircir : l'absence de dégénérescences neurofibrillaires chez les 8 sujets étudiés alors que les lots HPW contenaient des taux détectables de protéine tau (les auteurs suggèrent un temps de latence insuffisant en raison du décès précoce des patients et évoquent de futures expérimentations chez la souris) et l'impact du choix de la voie d'inoculation (intracérébrale dans le cas de ces expérimentations).

Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Prion

Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

13. Sepulcre J, Grothe MJ, d'Oleire Uquillas F, Ortiz-Teran L, Diez I, Yang HS, et al. **Neurogenetic contributions to amyloid beta and tau spreading in the human cortex.** Nat Med. 2018;24(12):1910-8. doi:10.1038/s41591-018-0206-4

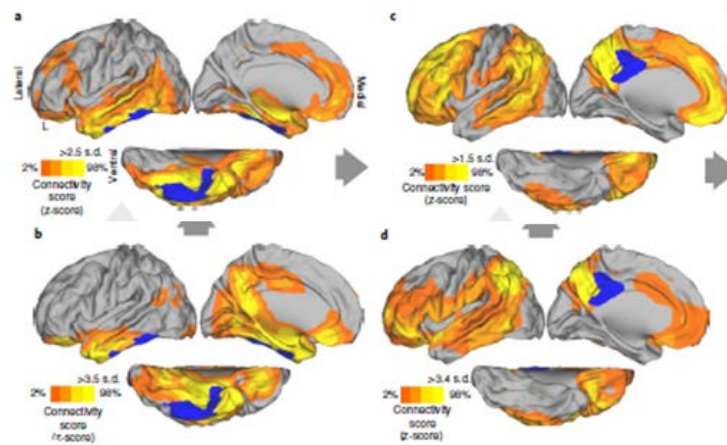
Analyse critique

Contributions neuro-génétiques à la propagation d'aβ et tau dans le cortex humain

Synthèse

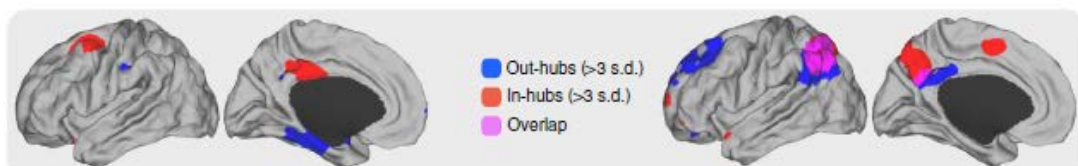
Le premier objectif de cet article était d'identifier les voies de propagations intracérébrales d'aβ et de Tau chez des sujets sains issus de la Harvard Aging Brain Study. Des données TEP Tau et aβ (flortaucipir et PiB) étaient disponibles chez 69 sujets de façon transversale et 19 sujets de façon longitudinale (2 ans de suivi). L'utilisation de la théorie des graphes (méthode « directional graph theory regression ») a permis de calculer un coefficient de corrélation partiel entre la valeur TEP de chaque voxel du cerveau et une zone « de départ » fixée a priori par les auteurs (cortex temporal inférieur pour tau et cortex cingulaire postérieur (CCP) pour aβ). Cette corrélation était interprétée comme l'observation de la propagation de la pathologie. Pour les données longitudinales, des matrices de connectivité entre les différents temps ont été réalisées. Ceci a permis d'identifier des voies de propagation distinctes pour Tau et aβ :

- La voie de propagation de Tau se projette du cortex temporal inférieur vers le pôle antérieur, le cortex temporal latéral et postéro-médian, le cortex orbito-frontal et, sur les données longitudinales, également au niveau du CCP et du précunéus.
- La voie de propagation d'aβ se projette du CCP vers les zones environnantes, le précunéus et le lobe pariétal latéral.



Cartes de connectivité corticale des aires sélectionnées a priori, i.e. cortex temporal inférieur pour tau (a, b) et CCP pour aβ (c,d) à partir de données transversales (a, c) et longitudinales (b, d)

Les données longitudinales ont également permis d'identifier des « hubs » (régions de convergence des voies de propagation) et de distinguer des « out hubs » (région pour laquelle un signal au temps 1 explique le signal au temps 2 dans un nombre important d'autres régions) et des « in hubs » (région pour laquelle un signal au temps 2 est expliquée par un signal au temps 1 dans un nombre important d'autres régions).



A gauche – données pour Tau : « out-hubs » situés au niveau du lobe temporal médian et « in-hubs » au niveau du CCP et de certaines aires dorso-frontales

A droite – données pour aβ : « out-hubs » situés au niveau gyri angulaire et supra-marginal, du CCP et des régions frontales moyennes et supérieures, « in-hubs » situés au niveau précunéus, cortex pariétal supérieur et inférieur gauche et confluence entre gyrus frontal supérieur et aire motrice supplémentaire

Pour les principales voies de propagation identifiées, un score évaluant l'importance des dépôts (a β ou Tau) a été défini chez 64 sujets sains ainsi que chez 19 sujets MCI ou MA. Pour chaque voie de propagation, les scores obtenus différaient entre les sujets sains et les MCI/MA. De plus, chez les sujets sains, le score de propagation de Tau au niveau temporal était associé à une altération de la mémoire (ce n'était pas le cas pour a β).

Le deuxième objectif de cet article était d'identifier les contributions génétiques à la propagation d'a β et de tau. À cette fin, les données de transcriptome de 6 sujets participant au Allen Human Brain Atlas ont été utilisées pour réaliser une « cartographie » illustrant le niveau d'expression des gènes au niveau du cortex cérébral. Ceci a permis d'identifier les gènes préférentiellement exprimés (ou co-localisés) au niveau des voies de propagation identifiées précédemment.

Parmi 21 gènes présélectionnés comme étant associés à la MA, le gène MAPT (codant pour la protéine Tau) avait le plus haut niveau de co-localisation avec la propagation de Tau tandis que, pour a β , il s'agissait du gène CLU (codant pour la clusterin). Néanmoins, le niveau d'expression de ces gènes n'était pas associé à la quantité de dépôts.

Dans un second temps, des analyses orientées par les données ont été réalisées pour identifier les gènes (en dehors des 21 présélectionnés) dont l'expression était spatialement corrélée à la propagation de Tau ou d'a β (354 gènes pour Tau et 216 pour A β dont 123 communs aux deux groupes) ainsi que leur fonction biologique et leur interaction avec d'autres gènes. Les gènes communs aux deux types de dépôts semblaient impliqués dans le métabolisme des lipides, au sein duquel APOE joue un rôle central. Les gènes associés à Tau semblaient impliqués dans l'organisation du neurone et des axones (notamment ceux impliqués dans l'organisation de microtubules). Il existait une interaction entre ces gènes et le gène BACE1 impliqué dans la formation d'a β , supportant l'hypothèse d'une interaction entre les deux protéinopathies. Les gènes associés à a β semblaient impliqués dans l'organisation du neurone et des dendrites.

Enfin, il a été mis en évidence que chez les sujets ApoE4+, il existait une relation linéaire entre la charge amyloïde et tau tandis que ce n'était pas le cas chez les sujets ApoE4-.

Commentaires

Cette étude dispose de données rares (PET amyloïde et Tau avec pour certains sujets un suivi longitudinal + cartographie du transcriptome cortical) permettant la réalisation d'analyses innovantes et expliquant le nombre de sujets relativement limité. La profusion de résultats et l'utilisation de méthodes d'analyses transdisciplinaires et assez complexes rendent difficile une interprétation critique des résultats.

Cet article permet d'approfondir la compréhension de la propagation des dépôts dans la MA ainsi que la physiopathologie sous-jacente et ouvre des possibilités pour améliorer la définition des stades de la maladie. Il faut tout de même noter deux petites limites : la majorité des analyses sont réalisées chez des sujets cognitivement sains et basées sur des hypothèses concernant la zone de départ de la propagation des dépôts (cortex temporal inférieur pour tau et CCP pour a β) (NB : des résultats pour d'autres « zones de départ » sont présentés dans les annexes mais non discutés).

Mots-clés

Amyloïde, Génétique, PET, Tau

Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

14. Sulmont-Rosse C, Gaillet M, Raclot C, Duclos M, Servelle M, Chambaron S. **Impact of Olfactory Priming on Food Intake in an Alzheimer's Disease Unit.** J Alzheimers Dis. 2018;66(4):1497-506. doi:10.3233/JAD-180465

Analyse critique

Impact de l'amorçage olfactif sur la prise alimentaire dans une unité spécialisée dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

La maladie d'Alzheimer (MA) est souvent associée à des difficultés pour s'alimenter et des modifications du comportement alimentaire pouvant entraîner la malnutrition. Pour des patients résidant en unité de soins spécialisés qui bénéficient d'une prise en charge adaptée à leurs besoins, se pose cependant la question de la perte de repères dans la prise alimentaire. Ainsi, les repas étant livrés par une cuisine centrale, l'absence de préparation sur place induit l'absence d'effluve odorante provoquant donc l'absence de signaux susceptibles d'aider les résidents à prévoir l'heure des repas.

Une spécificité de la MA est que la mémoire explicite est altérée alors que la mémoire implicite est relativement préservée.

Ainsi, le but de cette étude était d'évaluer l'impact d'une d'odorisation à l'odeur de viande dans la salle du déjeuner, sur la consommation de nourriture et sur le comportement alimentaire ultérieur.

L'hypothèse principale était qu'un perçu non attentionnel de l'odeur des aliments aurait un impact sur la mémoire implicite en activant des représentations mentales liées aux aliments, ce qui stimulerait l'appétit, le désir de manger et la consommation de nourriture.

32 patients d'unités MA de plus de 75 ans ont été inclus dans l'étude. Ils ont participé à un déjeuner témoin en semaine 0 et à un déjeuner pour lequel une odeur de viande était diffusée dans la salle à manger, 15 minutes avant l'arrivée du plateau repas en semaine 2. Cette procédure a été répétée deux semaines plus tard (semaine 4 puis semaine 6). Il s'agissait du même repas pour les 4 repas (carottes râpées, rôti de porc haricots verts, fromage blanc, compote de pomme).

Tous les participants avaient un score inférieur à 20 à l'examen MMSE (moyenne = 7,7 ; étendue: 0 à 18). Quatre participants étaient à risque de malnutrition ($35 > \text{albumine} \geq 40 \text{ g / l}$) et 28 étaient sous-alimentés ($\text{albumine} \leq 35 \text{ g / l}$).

Deux mesures ont été effectuées pour chaque participant : la mesure de la consommation de nourriture et l'évaluation comportementale (par exemple : volonté de manger, rester assis à la table).

Les résultats de la première réplication ont montré un effet significatif de l'amorçage olfactif, avec une augmentation de 25% de la consommation de viande et de légumes par rapport à la condition témoin. Les mesures comportementales ont également montré une augmentation significative de l'intérêt des résidents pour le repas pris dans le déjeuner préparé. Cependant, cet effet n'a plus été observé lorsque la session d'amorçage a été répliquée deux semaines plus tard avec la même odeur d'amorçage et le même menu.

Commentaires

On remarque le fait que des conditions de prise alimentaire similaires ont été respectées : même heure, même pièce, même vaisselle et même personnel de service que d'ordinaire. Pour les repas témoins, les diffuseurs d'odeur ont été allumés à vide pour avoir le même bruit de fond pendant tous les déjeuners (ronnement léger). De même un travail important a été réalisé autour des expérimentateurs (qui évaluaient les comportements des participants).

Les auteurs n'arrivent pas à comprendre pourquoi cet effet d'amorçage ne peut pas être reproduit, mais suggèrent de continuer à travailler sur ce sujet d'autant plus que leur expérience est l'une des toutes premières à étudier l'effet de l'amorçage des odeurs d'aliments sur la prise alimentaire ultérieure chez des patients atteints de MA dans un environnement réel.

Mots-clés

Alzheimer, Institution, Nutrition

Analysé par Hermine Pelly, Inserm U1219 Bordeaux Population Health



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

1. Benraad CEM, Disselhorst L, Laurensen NCW, Hilderink PH, Melis RJF, Spijker J, et al. **Frailty, multimorbidity and functional status as predictors for health outcomes of acute psychiatric hospitalisation in older adults.** Aging Ment Health. 2018:1-10. doi:10.1080/13607863.2018.1515888

Mots-clés : Fragilité, Syndrome gériatrique

Analysé par Maturin Tabue Teguo, Inserm U1219 Bordeaux Population Health, CHU de Guadeloupe

2. Lutsey PL, Chen N, Mirabelli MC, Lakshminarayan K, Knopman DS, Vossel KA, et al. **Impaired Lung Function, Lung Disease and Risk of Incident Dementia.** Am J Respir Crit Care Med. 2018 Epub. doi:10.1164/rccm.201807-1220OC

Mots-clés : Démence, Fonction pulmonaire, MCI

Analysé par Sophie Pilleron, IARC/CIRC de Lyon

3. Seblova D, Quiroga ML, Fors S, Johnell K, Lovden M, de Leon AP, et al. **Thirty-year trends in dementia: a nationwide population study of Swedish inpatient records.** Clin Epidemiol. 2018;10:1679-93. doi:10.2147/clep.S178955

Mots-clés : Alzheimer, hospitalisation, Incidence, Niveau d'études, Tendances séculaires

Analysé par Leslie Grasset, CMRR de Bordeaux

4. van den Brink A, Gerritsen DL, de Valk MMH, Oude Voshaar R, Koopmans R. **Natural course of neuropsychiatric symptoms in nursing home patients with mental-physical multimorbidity in the first eight months after admission.** Aging Ment Health. 2018 Epub:1-7. doi:10.1080/13607863.2018.1531384

Mots-clés : Cohorte, Institution, Psychotropes

Analysé par Valérie Bergua, Inserm U1219 Bordeaux Population Health