

# BIBLIODem

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

**Volume 16, numéro 2 Février 2019**

Nombre de Références retenues : **13**

**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** (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](mailto: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** (lecteur de l'article)

1. **Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016.** Lancet Neurol. 2018. doi:10.1016/s1474-4422(18)30403-4

## Analyse critique

Fardeau mondial, régional et national de la maladie d'Alzheimer et des autres démences, 1990-2016 : une analyse systématique de la "Global Burden of Disease Study 2016"

## Synthèse

Ce papier présente une analyse du fardeau des démences à partir des données des systèmes de santé et de décès et de la littérature. Des données globales et par pays (195 pays) sont présentées, pour 2016 ainsi que l'évolution entre 1990 et 2016. Une modélisation spécifique est mise en œuvre pour prendre en compte les différences de codage/report des démences selon le pays et la période. Un des objectifs est de présenter les résultats par pays afin de mettre en évidence d'éventuelles différences de tendances évolutives, permettant d'identifier des risques particuliers.

Au niveau mondial le nombre de démences est estimé à 43,8 millions en 2016, en augmentation de 117% depuis 1990 ; cette augmentation est essentiellement due à l'accroissement et au vieillissement de la population, et pas à une augmentation du taux de prévalence standardisé sur l'âge qui lui est relativement stable. 62% de ces déments sont des femmes, avec des prévalences standardisées sur l'âge plus élevées chez les femmes. La démence est la 5ème cause de décès (4,4% des décès) et représente 28,8 millions d'années de vie en bonne santé perdues (DALYs, disability-adjusted life-years), parmi lesquelles 6,4 millions sont attribuables à 4 facteurs modifiables : BMI élevé, glycémie élevée, tabac et consommation élevée de boissons sucrées.

Les prévalences standardisées sur l'âge varient d'un facteur 3 entre les pays en 2016 : la Turquie a la prévalence la plus élevée, suivie du Brésil ; et le Nigeria et le Ghana ont les prévalences les plus basses.

En France, les chiffres estimés en 2016 sont de 878 000 démences et 611 000 DALYs.

## Commentaires

Cet énorme travail fournit une base utile pour l'évaluation du fardeau de la démence. Au niveau mondial, ces nouvelles estimations du nombre de démences sont très proches de celles publiées dans le World Alzheimer Report pour 2015 (46,8 millions). Elles ont cependant l'avantage d'être présentées par pays, permettant de mettre en évidence d'éventuelles différences entre pays, mais avec une limite majeure liée aux données, loin d'être parfaites. Il est difficile de savoir dans quelle mesure les différences entre pays/régions reflètent de vraies différences ou des différences méthodologiques. Même si les auteurs ont appliqué une modélisation afin de redresser les différences de report de la démence dans les données du système de soins et les données de décès, des différences méthodologiques persistantes sont inévitables.

Le choix de la Global Burden of Disease Study de se centrer uniquement sur 4 facteurs de risque, en ne prenant notamment pas en compte l'hypertension artérielle, l'inactivité physique et le niveau d'éducation, est un peu surprenant.

Malgré la diminution du taux d'incidence publiée dans les pays Européens et Américains, (qui n'est cependant pas retrouvée dans d'autres pays dans lesquels il n'y a pas encore eu autant de prévention notamment cardio-vasculaire), le nombre de personnes démentes est toujours à la hausse, avec des besoins de prise en charge accrus pour ces personnes.

À noter que comparé aux autres pays de l'Europe de l'ouest, en France l'évolution du taux de prévalence standardisée sur l'âge est plutôt stable entre 1990-2016, alors qu'il est plutôt à la baisse pour nos voisins ; mais là aussi s'agit-il d'une différence réelle ou d'un biais méthodologique ?

## Mots-clés

Alzheimer, Démence, Prévalence

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Ashton NJ, Leuzy A, Lim YM, Troakes C, Hortobagyi T, Hoglund K, et al. **Increased plasma neurofilament light chain concentration correlates with severity of post-mortem neurofibrillary tangle pathology and neurodegeneration.** Acta Neuropathol Commun. 2019;7(1):5. doi:10.1186/s40478-018-0649-3

### Analyse critique

L'augmentation de la concentration plasmatique des chaînes légères de neurofilaments est corrélée avec la sévérité de la dégénérescence neurofibrillaire observée post-mortem.

### Synthèse

La concentration plasmatique de chaînes légères de neurofilaments (NfLs) est connue pour être augmentée chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer, et pour être corrélée à leur concentration dans le LCR, ce qui en fait un possible marqueur « périphérique » de dégénérescence axonale « centrale ». Dans cette étude, les auteurs proposent d'aller plus loin en comparant des mesures ante-mortem de concentration plasmatique de NfLs avec l'analyse post-mortem de cerveaux de témoins (n=12) et de patients ayant souffert d'une maladie d'Alzheimer (n=57). Ils ont ainsi montré : (1) que la concentration plasmatique de NfLs augmente significativement en fonction de la dissémination de la dégénérescence neurofibrillaire (stades de Braak) ; (2) qu'il existe une augmentation de la concentration plasmatique de NfLs en fonction du temps (sur des mesures ante-mortem longitudinales) indépendamment du stade de Braak (et très corrélée à l'âge); (3) que la concentration plasmatique de NfLs est inversement corrélée à l'immunomarquage cérébrale des NfLs (suggérant que plus il y a de débris axonaux dans le sang, moins il y a d'axones dans le cerveau) et (4) que la concentration plasmatique de NfLs est inversement corrélée au MMSE.

### Commentaires

Cet article est le premier à comparer la mesure des NfLs plasmatiques à des analyses histologiques post-mortem robustes (le « gold standard » pour l'évaluation de tout biomarqueur dans notre domaine). Les résultats sont conceptuellement intéressants mais ils apparaissent finalement peu pertinents pour le clinicien. Premièrement, la variabilité de la mesure de la concentration plasmatique de NfLs évolue beaucoup en fonction de l'âge, y compris chez les témoins. Deuxièmement, on se demande pourquoi les auteurs n'ont pas cherché à définir un seuil de concentration permettant de distinguer les témoins des patients, et de distinguer les différents stades de Braak avec une mesure de sensibilité et de spécificité ; c'est pourtant ce que l'on attend habituellement d'une étude sur des biomarqueurs disposant d'un gold standard anatomopathologique. Troisièmement, les NfLs sont un marqueur de mort neuronale qui est augmenté dans toutes les pathologies neurodégénératives. Ce marqueur ne nous aidera donc jamais à faire un diagnostic différentiel quand on se pose la question d'une maladie d'Alzheimer. Les auteurs argumentent que ce dosage pourrait être un marqueur de sévérité mais a-t-on besoin d'un biomarqueur pour différencier un sujet âgé sain d'un patient souffrant de trouble cognitif majeur avec un MMS à 8 (MMS ante-mortem médian des sujets de cette cohorte) ? Les auteurs argumentent enfin que ce biomarqueur pourrait avoir une valeur prédictive négative intéressante pour éliminer un processus neurodégénératif débutant. Peut-être, mais ce n'était pas l'objet de cette étude...

### Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, Neuropathologie

Analysé par Vincent Planche, CMRR de Bordeaux

3. Blumenthal JA, Smith PJ, Mabe S, Hinderliter A, Lin PH, Liao L, et al. **Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: A randomized trial.** *Neurology.* 2019;92(3):e212-e23. doi:10.1212/wnl.00000000000006784

### Analyse critique

Mode de vie et neurocognition chez les personnes âgées atteintes de troubles cognitifs : un essai randomisé

### Synthèse

Les facteurs de risque entre maladies cardio-vasculaires (CV) et déficit cognitif se chevauchent. Ainsi, les stratégies mises en place pour réduire les maladies CV pourraient permettre d'améliorer également la cognition et réduire le risque de démence.

Dans cette étude, 160 participants sédentaires  $\geq 55$  ans ayant une déficience cognitive sans démence et un facteur de risque CV en plus de la sédentarité, ont été inclus et randomisés en 4 groupes pour une durée de 6 mois : (i) groupe AE (Exercice aérobie, 45 min 3 fois/semaine sous supervision pendant les 3 premiers mois puis à domicile), (ii) groupe DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension, conseils alimentaires 30 min/semaine pendant les 12 premières semaines par une nutritionniste, puis 2 fois/semaine), (iii) groupe combiné AE+DASH et (iv) groupe HE (conseils de santé généraux par un médecin 30 min/semaine les 3 premiers mois puis 2 fois/semaine). La randomisation était stratifiée selon l'âge, le sexe, le score MoCA et les antécédents CV. L'objectif de cette étude était de comparer l'effet AE, DASH et l'effet synergique/additif AE+DASH sur la cognition et les facteurs de risques CV. Le critère de jugement principal était un score composite mesurant la fonction exécutive. Les critères secondaires étaient la fluence verbale, la mémoire et une échelle modifiée de la CDR (Clinical Dementia Rating scale). Les analyses étaient ajustées sur l'ethnie et le niveau initial de chaque critère.

En moyenne, 88% et 90% des sessions d'exercice supervisées ou à domicile respectivement, 99% des sessions DASH et 97% des sessions HE ont été suivies. Aucun participant n'est devenu dément durant le suivi, aucun abandon dans le suivi. Les principaux résultats démontrent que, comparé aux sujets HE, de meilleures performances dans la fonction exécutive sont observées dans le groupe AE ( $d^*=0,32$ ,  $p=0,046$ ), mais pas dans le groupe DASH ( $d^*=0,30$ ,  $p=0,059$  (même ordre de grandeur mais p-value limite)). Dans le groupe AE+DASH, un effet synergique/additif des 2 interventions semble exister ( $d^*=0,40$ ,  $p=0,012$ ). L'effet AE est associé à une amélioration (réduction) du score modifié CDR ( $d^*=0,36$ ,  $p=0,027$ ), dont l'effet est plus important dans le groupe AE+DASH ( $d^*=0,39$ ,  $p=0,0007$ ). Aucune association n'est observée concernant la fluence verbale ou la mémoire. Parallèlement, des améliorations de facteurs de risque CV sont observées dans les groupes d'intervention notamment une diminution du cholestérol total et LDL, augmentation du HDL, perte de poids, diminution de la prise de médicaments antihypertenseurs, etc.

### Commentaires

Article intéressant et facile à lire. Les tableaux, très complets, permettent de voir l'effet de chacune des interventions sur de nombreux facteurs de risque (liste non exhaustive dans la synthèse ci-dessus). Cependant, les taux de participation (assez exceptionnels) aux sessions d'exercice et de conseils alimentaire et le fait de n'avoir aucun abandon pendant la durée du suivi laissent penser à un biais de sélection (population très motivée) et invite à réfléchir en termes de représentativité (quel serait l'effet dans une population moins motivée ?). Un faible effectif (40/groupe environ) limite également l'interprétation des résultats. Globalement, cet article conforte l'idée - déjà largement répandue - des bénéfices apportés de la pratique régulière d'un exercice physique et de l'adoption d'une alimentation saine dans la réduction des facteurs de risque CV ; facteurs de risque partagés avec la cognition et la survenue de démence, avec un intérêt additif des bénéfices apportés par la combinaison des 2 modes de vie.

\* Amélioration dans le score (Cohen d, index de taille d'effet)

### Mots-clés

Activité physique, Cognition, Essai contrôlé randomisé, Facteur de risque, Nutrition

Analysé par Perrine André, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Deal JA, Sharrett AR, Albert M, Bandeen-Roche K, Burgard S, Thomas SD, et al. **Retinal signs and risk of incident dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities study**. *Alzheimers Dement*. 2018. doi:10.1016/j.jalz.2018.10.002

## Analyse critique

Signes rétinien et risque de démence incidente dans l'étude ARIC

### Synthèse

Les atteintes vasculaires au niveau rétinien pourraient refléter les modifications microvasculaires au niveau cérébral et être ainsi associées à une augmentation future du risque de démence. Jusque-là, des associations ont été montrées entre atteintes vasculaires rétinien et AVC, lésions vasculaires à l'imagerie cérébrale, mais peu avec la démence clinique et peu sur des données prospectives.

Plus de 12 000 participants de 50-73 ans, avec une photo rétinienne, ont été inclus. Le diagnostic de démence sur les 18 années suivantes a été évalué : 1) sur un bilan neuropsychologique extensif à 18 ans (pas de point de suivi intermédiaire) pour la moitié de l'échantillon ; 2) sur le TICS (Telephone Interview for Cognitive Status) ou un interview d'un informant ; 3) sur les données d'hospitalisation/remboursement de soins ou de décès.

Un œil au hasard a été analysé pour chaque participant ; 5% avaient une rétinopathie à l'inclusion et 1259 cas de démence ont été diagnostiqués au cours du suivi (dont seulement 25% diagnostiqués sur le bilan neuropsychologique à 18 ans).

Selon la présence de rétinopathie, 13% de ceux avec rétinopathie stade léger (RRajusté=1,44 [1,08-1,92]) et 17% de ceux avec rétinopathie stade modéré/sévère (RRajusté=1,86 [1,36-2,55]) ont développé une démence vs 10% chez ceux sans rétinopathie. Deux des composantes de la rétinopathie (micro anévrysmes et hémorragies rétinien) étaient associés à la démence (RRajusté =1,6 et 1,8 respectivement). Les sujets ayant un rétrécissement artériel généralisé (quartile inférieur du CRAE, Central retinal arteriolar equivalent) avaient aussi un risque augmenté de démence (RRajusté=1,23 [1,07-1,41]. Par contre la présence d'un rétrécissement artériel focal ou d'un signe du croisement artério-veineux n'étaient pas associés. Les associations étaient plutôt plus fortes chez les sujets diabétiques (sauf pour le CRAE) que chez les non-diabétiques même si l'interaction n'était pas significative.

Dans les analyses restreintes aux participants revus à 18 ans, la rétinopathie était associée à MCI/démence avec pathologie cérébrovasculaire mais pas Alzheimer.

Enfin l'analyse du risque de décès montrait des associations de tous les paramètres rétinien (sauf le CRAE) avec le décès.

### Commentaires

Il s'agit d'un des premiers papiers montrant des associations entre rétinopathie, paramètres rétinien et démence incidente, les quelques papiers précédents (peu nombreux) montrant en général des associations transversales avec la démence et l'imagerie cérébrale mais pas d'association longitudinale avec la démence.

Malgré pas mal de limites (la moitié seulement des sujets revus après 18 ans, imputation de nombreuses variables y compris les paramètres rétinien avec par exemple 17% des cas imputés pour le rétrécissement focal) plusieurs analyses de sensibilité vont dans le même sens que l'analyse principale. De plus les associations mises en évidence entre tous les paramètres rétinien et le risque de décès suggèrent que les associations avec la démence sont probablement sous-estimées. Il est d'ailleurs surprenant que les auteurs n'aient pas réalisé une véritable analyse prenant en compte ce risque compétitif.

Ces résultats montrent que les atteintes rétinien vasculaires pourraient représenter un indicateur de survenue de démence à long terme et pourraient être prises en compte pour adapter/renforcer le suivi des patients. Au-delà des paramètres étudiés ici, d'autres paramètres plus fins – et peut-être plus précoces – d'analyse du réseau vasculaire rétinien peuvent être obtenus grâce à des analyses semi-automatiques des photos rétinien mais leur intérêt sur la prédiction du risque de démence n'est pas encore connu.

### Mots-clés

Démence, Facteur de risque, Œil

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

© BiblioDem

5. Grasset L, Peres K, Joly P, Sabathe C, Foubert-Samier A, Dartigues JF, et al. **Secular trends of mortality and dementia-free life expectancy over a 10-year period in France.** Eur J Epidemiol. 2019;34(2):115-23. doi:10.1007/s10654-019-00482-w

### Analyse critique

Tendance séculaire de la mortalité et de l'espérance de vie sans démence sur une période de 10 ans en France

### Synthèse

Du fait du vieillissement de la population mondiale, le nombre de personnes atteintes de démence augmente considérablement au niveau mondial. L'incidence de la démence aurait diminuée au cours des dernières décennies. En France, une étude a montré que cette diminution était restreinte aux femmes. L'objectif de cette étude était de regarder si la diminution de la mortalité bénéficiait autant aux personnes indemnes de démence qu'à celles qui en étaient atteintes ainsi que les facteurs liés à l'évolution de la mortalité au cours du temps. De plus, les auteurs ont estimé l'espérance de vie totale (EV totale), l'EV sans démence (EVssDem) et l'EV avec une démence (EVDem) et enfin la durée de vie avec une démence. Les auteurs ont utilisé les cohortes PAQUID dont l'inclusion s'est fait en 1988-1989 (cohorte 1990) et Trois-Cités (cohorte 2000) dont le recrutement a eu lieu en 1999. La comparaison de ces deux cohortes a mis en évidence, chez les femmes, une diminution du risque de mourir avant d'être dément mais aussi après avoir été diagnostiqué dément. Chez les hommes, seul le risque de mourir sans démence a diminué au cours des 10 ans qui séparent les deux cohortes. L'EV a augmenté en moyenne de 2,5 ans et l'EV sans démence de 2,2 ans au cours de la même période. Cette augmentation était cependant plus faible chez les hommes et chez les personnes ayant un diplôme. L'EV totale et l'EV sans démence ont le plus augmenté chez les femmes et les personnes sans diplôme. L'EV avec démence a peu augmenté (+0,3 ans) alors que la survie après un diagnostic de démence a augmenté de 1,3 ans en moyenne.

Les auteurs concluent avec une note optimiste au vu de l'augmentation de l'EV sans démence ce qui ne doit pas cacher le fait que les femmes atteintes de démence vivent plus longtemps avec leur démence et que peu d'amélioration a été observée chez les hommes.

### Commentaires

Très belle étude réalisée par une équipe réputée à partir de données de cohortes de très bonne qualité. L'étude est très bien menée, elle est claire et les résultats bien discutés. Cette étude apporte encore un peu plus d'espoir.

### Mots-clés

Démence, Espérance de vie, Mortalité

Analysé par Sophie Pilleron, IARC/CIRC de Lyon



6. Holth JK, Fritschi SK, Wang C, Pedersen NP, Cirrito JR, Mahan TE, et al. **The sleep-wake cycle regulates brain interstitial fluid tau in mice and CSF tau in humans.** Science. 2019. doi:10.1126/science.aav2546

### Analyse critique

Le cycle veille/sommeil régule la quantité de la protéine tau dans le liquide interstitiel chez la souris et dans le liquide céphalorachidien chez l'Homme

### Synthèse

L'accumulation de la protéine Tau sous forme hyperphosphorylée est un marqueur histopathologique de nombreuses pathologies, appelées taupathies, comme la maladie d'Alzheimer. Bien que Tau soit une protéine cytoplasmique, elle est également libérée par les neurones dans l'espace extracellulaire et cette libération augmente avec l'excitabilité neuronale. Or, cette excitabilité est plus élevée durant l'éveil que pendant le sommeil. Dès lors, l'objectif principal de cette étude est de déterminer si la quantité de la protéine Tau varie avec le cycle veille/sommeil.

Lors de l'éveil, la quantité de protéine Tau dans le liquide interstitiel hippocampique augmente de 90% par rapport à la quantité observée lors du sommeil chez des souris saines (n=8). Notons que cette augmentation est plus importante que celle précédemment observée pour la protéine amyloïde (30%). La privation aigue de sommeil conduit à une hausse de la quantité de protéine Tau, augmentation supprimée lorsque l'activité neuronale est abolie par injection de tétrodotoxine. Des résultats similaires sont observés concernant la quantité de lactate, elle aussi régulée par l'activité neuronale, ainsi que lors d'une induction de l'éveil par manipulation génétique. Chez l'Homme (n=8, 30 - 60ans), la privation d'une nuit de sommeil augmente la quantité de protéine Tau dans le liquide cérébrospinal de 50%. Cette observation est également retrouvée pour l' $\alpha$ -synucléine, qui augmente de 35%. Cependant, aucun effet n'est observé pour deux autres protéines, les neurofilaments à faibles poids moléculaires (neuronal neurofilament light chain, NfL) marqueur des lésions neuronales, et la protéine acide fibrillaire gliale (astrocytic glial fibrillary acidic protein, GFAP), responsable de la cytoarchitecture et de la résistance mécanique des astrocytes.

Chez des souris transgéniques P301S, exprimant la protéine Tau humaine mutée, une privation chronique de sommeil pendant 28 jours augmente la propagation de protéine Tau dans le locus coeruleus, région impliquée dans le maintien de l'éveil, ainsi que dans le cortex entorhinal. Cet effet n'est pas retrouvé concernant l'agrégation de la protéine dans l'hippocampe.

### Commentaires

Publication très intéressante d'une équipe américaine de renom menée par le Pr David Holtzman qui souligne, une fois de plus, le rôle clé du cycle veille/sommeil dans l'apparition du déclin cognitif, et en particulier de la maladie d'Alzheimer. Il y a 10 ans, cette même équipe observait des résultats similaires sur la protéine amyloïde (Kang et al., 2009) mais la régulation de la protéine Tau par le cycle semble, cette fois-ci, plus marquée. De manière intéressante, cet article semble également mettre en évidence un rôle spécifique du cycle dans la régulation de certaines protéines, et par extension dans leur élimination.

Toutefois, n'oublions pas que ces observations ont été réalisées chez la souris et dans le cadre d'une privation de sommeil chez l'Homme. Concernant l'amyloïde par exemple, les quelques études effectuées manquent encore de consistance quant à la relation entre les troubles du sommeil et la quantité d'amyloïde chez les personnes âgées.

### Mots-clés

Alzheimer, Sommeil, Tau

Analysé par Marion Baillet, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Irwin MR, Vitiello MV. **Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia**. Lancet Neurol. 2019;18(3):296-306. doi:10.1016/s1474-4422(18)30450-2

## Analyse critique

Conséquences des troubles du sommeil et de l'inflammation sur la démence de la maladie d'Alzheimer

### Synthèse

L'objectif des auteurs est d'évaluer l'association entre les troubles du sommeil et le risque de développer une maladie d'Alzheimer (MA) et de discuter le rôle de l'inflammation, en expliquant comment les troubles du sommeil pourraient contribuer au développement de la MA.

Pour cela, une analyse des bases de données Pubmed, ISI web of science, Psychinfo a été faite. L'analyse a été limitée à la langue anglaise, entre septembre 2013 et octobre 2018. D'autres données ont été également utilisées, notamment des revues d'articles.

Les auteurs expliquent qu'il existe un lien bidirectionnel entre les troubles du sommeil et la démence de type MA : la MA est connue pour donner des troubles du sommeil, en raison de lésions dans les régions cérébrales régulant le sommeil, notamment les noyaux suprachiasmatiques.

Cependant, il se pourrait également que les troubles du sommeil (1/ plainte d'insomnie avec conséquences diurnes, 2/ insatisfaction concernant la qualité ou la quantité de sommeil, 3/ insomnie) soient un facteur de risque de développer la MA, et l'inflammation serait un mécanisme plausible dans sa pathogenèse et dans son évolution ; en effet, les troubles du sommeil, via leurs effets sur les voies moléculaires de l'inflammation, induisent un vieillissement cellulaire ainsi que des altérations de la microglie. Ces altérations de la microglie sont responsables d'une augmentation de la charge amyloïde, ainsi que d'une inflammation locale du système nerveux central, ces deux mécanismes étant le terrain propice au développement de la MA et à son aggravation.

Le traitement de l'insomnie pourrait donc être intégré à des stratégies préventives voire curatives de la démence de type MA.

### Commentaires :

A ce jour, nous ne savons toujours pas si les troubles du sommeil sont des prodromes de la MA ou des facteurs de risque de développer la maladie.

D'abord, nous manquons d'informations sur les caractéristiques des troubles du sommeil (maintien du sommeil ou durée) qui seraient un facteur de risque de développer la MA.

De plus, la vaste majorité des études ont porté sur des données subjectives concernant les caractéristiques du sommeil, en demandant aux sujets comment ils dormaient. Des mesures objectives du sommeil sont nécessaires, comme l'actigraphie qui utiliserait des algorithmes ayant été validés dans les polysomnographies.

Enfin, aucune étude randomisée n'a encore pu montrer que le traitement des troubles du sommeil pourrait prévenir le déclin cognitif ou la démence de type MA.

### Mots-clés

Alzheimer, Inflammation, Sommeil

Analysé par Julia Elbaum, CMRR - CHU de Nice



8. Kerpershoek L, Woods B, Wolfs C, Verhey F, Jelley H, Bieber A, et al. **Do caregiver profiles predict the use of dementia care services? Findings from the Actifcare study.** Aging Ment Health. 2018;1-8. doi:10.1080/13607863.2018.1544215

### Analyse critique

Les profils des aidants prédisent-ils le recours aux services de soins destinés aux personnes atteintes de démence ? Résultats de l'étude Actifcare.

### Synthèse

Cinq profils d'aidants préalablement constitués définis en fonction de l'âge et du fardeau (aidants âgés avec un stress faible, intermédiaire ou élevé, et aidants jeunes avec stress faible ou élevé) ont été associés à la qualité de vie, la dépression et la durée d'accompagnement quotidien. L'objectif de l'étude était de déterminer si ces profils pouvaient prédire l'utilisation ultérieure de services et si les services non personnels (port de repas, par exemple) et de soutien dans la démence précoce étaient également prédicteurs de recours à certains services.

Au total, 451 dyades aidant-e-s/aidé-e-s de 8 pays européens ont été suivies pendant un an. Les sujets ont été inclus s'ils n'utilisaient pas les services de soins formels à l'inclusion. Les auteurs ont investigué l'association de 4 groupes d'utilisation des services (support social à domicile, soins personnels à domicile, service de garde et admission en hôpital ou en institution) avec les profils d'aidants, et les services non personnels et de soutien à l'inclusion.

Le recours au support social à domicile était plus élevé pour les aidants avec stress élevé et intermédiaire comparés aux profils à faible stress et particulièrement pour les aidants jeunes à haut stress. Le recours au service de soins personnels à domicile était plus élevé pour les aidants rapportant des scores faibles de qualité de vie et d'anxiété. Le recours à un service de garde était sollicité par les aidants âgés à stress élevé et intermédiaire, ainsi que les aidants jeunes à faible stress. Une faible qualité de relation aidant-e-s/aidé-e-s était prédictrice du recours aux services de garde et la probabilité d'admission en hôpital ou institution était supérieure pour ceux qui avaient une faible durée d'accompagnement au quotidien. Le recours à des services de faible intensité à l'inclusion, était significativement prédicteur du recours aux soins personnels à domicile et d'une admission au cours du suivi. Par ailleurs, le recours à un service de garde au moment du suivi était prédit par le recours à des services de soutien à l'inclusion.

### Commentaires

Cette étude est très intéressante, car l'identification des profils d'aidants permet de dresser une typologie simple des interactions pourtant complexes au sein de la dyade (qualité de la relation, sévérité de la maladie, fardeau, stratégies de coping, problèmes de santé, etc.). Dans la démence, le recours aux services de soins médicaux est plus systématique au détriment des services communautaires de support social, d'aide à domicile, etc. Or, les politiques de santé faisant la promotion du maintien à domicile, il est important que l'aide informelle soit complétée par des soins formels appropriés autres que médicaux. L'interaction des profils d'aidants au regard du recours aux services permet d'identifier les profils ayant le plus besoin d'être orientés vers l'accès aux services les plus appropriés à leur situation et au stade de la maladie.

L'étude montre que les profils d'aidants sont prédicteurs de l'utilisation des services : ces connaissances peuvent aider les professionnels à assurer un accès optimal aux services, via une approche plus systémique et plutôt centrée sur la relation aidant-e-s/aidé-e-s. Il semble par ailleurs que le recours à des services de soutien moins intrusifs dès les stades précoces de la démence favorise l'accès à l'information et donc à des services plus formels dans les stades plus avancés.

### Mots-clés

Aidant, Démence, Fardeau

Analysé par Arlette Edjolo, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Morris JC, Schindler SE, McCue LM, Moulder KL, Benzinger TLS, Cruchaga C, et al. **Assessment of Racial Disparities in Biomarkers for Alzheimer Disease.** JAMA Neurol. 2019. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4249

### Analyse critique

Évaluation de différences raciales des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer.

### Synthèse

La population noire américaine qui représente 13,3% de la population des USA se retrouve peu étudiée au sein des cohortes ou essais cliniques dans la maladie d'Alzheimer (MA). Dans l'essai de phase 3 du solanezumab, seul 1,6% des inclus étaient noirs. Le diagnostic de MA fait intervenir des marqueurs biologiques comme le niveau de protéine A-béta42 ou de protéine tau et les seuils utilisés reposent essentiellement sur des données issues de participants blancs non hispaniques. Les auteurs évaluent si les niveaux des biomarqueurs diffèrent entre noirs et blancs. Les participants proviennent de l'étude clinique longitudinale Knight ADRC à St Louis (Missouri) ayant inclus sur volontariat de 2004 à 2015, les sujets de plus de 43 ans sans troubles cognitifs ou avec une MA symptomatique (incluant un MCI dû à la MA ou une démence). Un bilan par imagerie IRM et PET était obligatoire ainsi que des prélèvements sanguins et une ponction lombaire (PL), sauf pour les noirs, en raison d'une chute du recrutement à l'annonce d'une PL obligatoire. Un total de 1082 blancs et 173 noirs ont été analysés. L'imagerie amyloïde n'était pas différente selon la race. Le niveau d'A-béta du liquide cérébro-spinal (LCS) n'était pas différent entre les 2 groupes mais les noirs avaient des niveaux de tau totale (t-tau) et tau phosphorylée (p-tau) plus faibles, qui semblaient provenir d'une interaction avec l'ApoE. Chez les porteurs d'ApoE4, t-tau et p-tau étaient plus faibles chez les noirs alors qu'aucune différence n'était observée chez les non porteurs d'ApoE4.

### Commentaires

Même si les caractéristiques entre noirs et blancs diffèrent au niveau du niveau d'études, de l'IMC ou de l'histoire familiale (moins présente chez les noirs), il n'y avait pas de différence sur les lésions ischémiques cérébrales, ni sur les niveaux d'A-béta (en imagerie ou du LCS). Seuls les niveaux de tau semblaient différents, surtout en raison de la présence de l'ApoE4. Les mécanismes à l'œuvre restent encore à déterminer mais cela milite pour une réflexion plus approfondie avant d'appliquer aux biomarqueurs de façon universelle les seuils identifiés sur la population blanche afin de définir la MA.

### Mots-clés

A beta, Biomarqueurs, Imagerie, tau

**Analysé par Luc Letenneur, Inserm 1219 Bordeaux Population Health**

10. Preische O, Schultz SA, Apel A, Kuhle J, Kaeser SA, Barro C, et al. **Serum neurofilament dynamics predicts neurodegeneration and clinical progression in presymptomatic Alzheimer's disease.** Nat Med. 2019;25(2):277-83. doi:10.1038/s41591-018-0304-3

### Analyse critique

La dynamique des neurofilaments sériques prédit la neurodégénérescence et la progression clinique dans la MA présymptomatique.

### Synthèse

Le "Neurofilament light chain" (NfL) est un composant du cytosquelette axonal et est principalement exprimé dans les axones myélinisés de gros calibre. Les modifications de NfL dans les fluides corporels sont associées aux lésions cérébrales et à l'atrophie cérébrale. Mais l'intérêt des NfL en phase présymptomatique des maladies neurodégénératives reste peu connu.

Cette étude est basée sur DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network) chez des membres de familles porteuses de mutations sur les gènes de l'APP, de la PSEN1 ou de la PSEN2. Les NfL ont été mesurés dans le liquide cérébro-spinal (LCS) et le sérum à l'inclusion chez des sujets porteurs d'une mutation (n=243 pour sérum et n=107 pour LCS) et des sujets non-porteurs servant de témoins (n=162 pour sérum et n=80 pour LCS).

Les résultats montrent une très bonne corrélation des NfL dans le sérum et le LCS. Une première analyse basée uniquement sur les données d'inclusion, avec un âge estimé de début des symptômes calculé pour chaque participant selon sa mutation, montre que les taux de NfL (sérum ou LCS) augmentent chez les porteurs de mutations (comparativement aux témoins) 6,8 ans avant l'âge estimé de début.

Parmi 405 participants avec dosage initial, 196 ont eu 1 ou plusieurs dosages de NfL dans le sérum lors du suivi (en moyenne 2,5 et jusqu'à 5). Les pentes annuelles de variation de ces taux montrent qu'elles augmentent significativement chez les porteurs d'une mutation 16,2 ans avant l'âge estimé de début, notamment chez les porteurs "converters", c'est-à-dire ayant une CDR initiale à 0 et >0 au cours du suivi ; les porteurs symptomatiques (avec une CDR >0 tout au long du suivi) ne montrant eux pas plus d'augmentation. Les relations entre variation des taux de NfL et différentes modalités d'imagerie au niveau du précunéus montrent, chez les porteurs symptomatiques essentiellement, des associations avec l'épaisseur corticale et le métabolisme du glucose mais pas avec les dépôts amyloïde. Enfin les NfL, aussi bien les taux initiaux que les variations de taux (sur un sous-échantillon), prédisent, chez les porteurs présymptomatiques et symptomatiques, l'amincissement de l'épaisseur corticale et le déclin au MMSE et à la mémoire logique.

### Commentaires

La très bonne corrélation entre taux dans le sérum et le LCS suggère que le sérum reflète bien ce qui se passe au niveau du cerveau. L'association avec l'épaisseur corticale et pas l'amyloïde conforte le fait qu'il s'agit d'un marqueur de neurodégénérescence. Ce biomarqueur, peu coûteux et facile à doser sur le sang pourrait être très intéressant.

Les auteurs discutent le fait que l'atrophie globale du cerveau est souvent présentée comme survenant 5-10 ans avant les symptômes mais que des travaux antérieurs chez des porteurs de mutations ont montré des atrophies plus précoces dans certaines régions, notamment jusqu'à 16 ans avant dans le précunéus. Les changements de NfL seraient ainsi capables de détecter ces atrophies régionales précoces. Une grande partie du papier met en avant l'intérêt du changement de taux de NfL qui serait un meilleur prédicteur chez les sujets présymptomatiques tandis que les valeurs absolues de NfL seraient un meilleur prédicteur dans la phase symptomatique ; mais cela reste à répliquer sur des effectifs plus conséquents en longitudinal. De même que ces observations chez les cas familiaux restent à répliquer chez des cas sporadiques où d'autres facteurs, notamment des co-morbidités, pourraient influencer le taux de NfL.

Enfin il faut garder à l'esprit que ces résultats sont basés sur une estimation de l'âge de début et ne sont pas vraiment longitudinaux, les participants n'ayant pas eu de dosage de NfL 16 ans avant le début des symptômes.

### Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, Génétique

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

© BiblioDem

11. Slot RER, Sikkes SAM, Berkhof J, Brodaty H, Buckley R, Cavado E, et al. **Subjective cognitive decline and rates of incident Alzheimer's disease and non-Alzheimer's disease dementia.** *Alzheimers Dement.* 2019;15(3):465-76. doi:10.1016/j.jalz.2018.10.003

### Analyse critique

Déclin cognitif subjectif et taux d'incidence de maladie d'Alzheimer et de démence non Alzheimer.

### Synthèse

En absence de solution thérapeutique efficace au stade avéré de la maladie d'Alzheimer (MA), la recherche s'oriente vers les stades prodromaux et précliniques de la maladie, avec la recherche de marqueurs permettant d'identifier les individus à risque de développer une démence. Le déclin cognitif subjectif (DCS) représente la sensation d'un déclin cognitif rapporté sans déficit objectivement identifié lors d'une évaluation cognitive et pourrait être un marqueur de progression vers la maladie. Les auteurs se proposent d'évaluer l'intérêt du DCS en clinique de la mémoire et en population. Onze études longitudinales européennes, australiennes ou des USA ont été analysées pour évaluer la relation entre DCS et l'incidence de la démence. Le DCS était défini par une cognition normale et un recours à la clinique de la mémoire pour plainte ou par évaluation via un questionnaire sur les plaintes dans les cohortes. Au total, 5521 sujets ont participé à l'analyse dont 2978 sujets avec DCS et 1391 sujets considérés comme les témoins. L'évolution vers la MA, une démence non MA (démence vasculaire, démence fronto-temporale (DFT) et maladie à corps de Lewy (MCL)) ou une autre démence (syndrome corticobasal, paralysie supranucléaire progressive) était recueillie.

Les sujets DCS dans les cohortes étaient plus souvent diagnostiqués avec une démence vasculaire (23% vs 9%) alors que le diagnostic de MCL et DFT était plus fréquent en clinique mémoire (8% vs 1% et 8% vs 0% respectivement). L'incidence de la démence était de 1,77 %personnes-année (PA) chez les DCS et de 1,42 %PA chez les témoins. En cohorte, il n'y avait pas d'association entre DCS et démence (RR=1,5 IC 95% : 0,4-5,8) mais la relation était très forte en clinique mémoire (RR=10,4 IC95% : 3,4-32). La relation était surtout soutenue par les démences non MA, aussi bien en cohorte qu'en clinique mémoire.

### Commentaires

Ces résultats soulignent deux aspects particuliers. D'une part, le DCS n'apparaît pas être un marqueur pertinent pour prédire le risque de MA. Les résultats mettent davantage en lumière une association avec les démences non MA (MCL et DFT). Ils illustrent également l'énorme biais de sélection que constituent les cliniques mémoires, qui recrutent des sujets particuliers et non représentatifs de la population générale. Cela pose un problème important, les sujets participant aux essais cliniques étant recrutés dans ces centres, alors que le produit est administré à ceux qui n'ont pas fait partie de l'évaluation. Il est dommage que cet aspect n'ait pas été souligné dans cet article.

### Mots-clés

Déclin cognitif, Incidence

**Analysé par Luc Letenneur, Inserm 1219 Bordeaux Population Health**

12. Tanaka T, Talegawkar SA, Jin Y, Colpo M, Ferrucci L, Bandinelli S. **Adherence to a Mediterranean Diet Protects from Cognitive Decline in the Invecchiare in Chianti Study of Aging.** *Nutrients*. 2018;10(12). doi:10.3390/nu10122007

### Analyse critique

L'adhérence au régime méditerranéen protège du déclin cognitif dans l'étude InChianti

### Synthèse

L'objectif de cette étude observationnelle, à la fois transversale et longitudinale, était d'analyser l'association entre l'adhérence au régime méditerranéen (MeDi) et la prévalence de démence ou le risque de déclin cognitif parmi un échantillon de personnes âgées (1139 pour l'étude transversale, 832 pour l'étude longitudinale) recrutées dans la cohorte InChianti (Italie), et suivies depuis 18 ans (à 5 reprises entre 1998 et 2016). L'exposition nutritionnelle a été évaluée à l'aide d'un questionnaire de fréquence alimentaire et un score reflétant l'adhérence au régime méditerranéen, riche en fruits, légumes, légumineuses, huile d'olive (ici évaluée par le ratio acides monoinsaturés/saturés), céréales et poisson, modéré en alcool, et pauvre en produits laitiers et carnés, a été calculé sur la base des consommations spécifiques à l'échantillon de ces 9 groupes alimentaires. L'évaluation cognitive était limitée au test MMSE, et à l'inclusion, un diagnostic clinique de démence était porté. Pour l'analyse prospective, les sujets avec déclin cognitif étaient ceux qui perdaient 5 points de MMSE ou plus au cours du suivi. Les analyses ont été ajustées sur les principaux facteurs de confusion (sociodémographiques, génétiques, cliniques). Un ajustement supplémentaire sur les niveaux circulants de caroténoïdes, vitamines et acides gras a même été réalisé.

Les résultats de l'analyse transversale ne mettent pas en évidence d'association significative entre une plus forte adhérence au MeDi et la prévalence de la démence (n=789), ou les performances cognitives globales à l'inclusion.

L'analyse prospective montre qu'une plus forte adhérence au MeDi était associée significativement à un moindre déclin cognitif, de l'ordre de 0,34 point perdu en moins au test MMSE annuellement, par rapport à la catégorie « plus faible adhérence ». Les plus fortes consommations de légumes, fruits, légumineuses, poisson, et d'huile d'olive étaient associées à un moindre déclin, alors que les plus fortes consommations de produits carnés étaient associées significativement à un plus fort déclin cognitif au cours du suivi.

### Commentaires

Ce travail s'ajoute à une littérature déjà nombreuse sur cette problématique, dont plusieurs méta-analyses et même un essai randomisé (PREDIMED, voir Valls-Pedret et al. *JAMA Inter Med* 2015) qui mettent en avant les bénéfices d'une alimentation de type méditerranéenne pour la prévention du déclin cognitif et du risque de démence. Le principal atout de ce travail réside dans la durée de suivi de cet échantillon d'étude, qui apporte des arguments, déjà évoqués par ailleurs, sur l'impact à long-terme d'un mode alimentaire sain. Il est en effet peu probable qu'il réside un biais de causalité inverse avec ce si long délai. Malgré tout, les résultats reposent sur l'hypothèse forte d'absence de variation des habitudes alimentaires des participants depuis l'inclusion ; ce qui n'a pas pu être vérifié ici. D'autres limites sont à évoquer : le score d'adhérence au MeDi est basé sur les médianes spécifiques au sexe de l'échantillon d'étude, ce qui limite la validité externe de ce travail, d'autant plus qu'il existe désormais des scores validés qui ne sont pas spécifiques à l'échantillon mais basé sur des données de littérature (voir Sofi et al. *Public Health Nutr* 2014). Concernant le critère de jugement, il est regrettable qu'aucun diagnostic de démence n'ait été fait au cours des suivis, et que seul le test MMSE soit disponible pour évaluer la cognition.

Globalement, il faut retenir de cette étude qu'un mode alimentaire sain, comme le MeDi, est associé à une meilleure santé cognitive sur le long-terme. Devant l'enjeu de santé publique que représente la détérioration cognitive de nos aînés, toute stratégie préventive de ce type est donc bonne à suivre !

### Mots-clés

Déclin cognitif, Nutrition

Analysé par Catherine Féart, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

13. Wallace LMK, Theou O, Godin J, Andrew MK, Bennett DA, Rockwood K. **Investigation of frailty as a moderator of the relationship between neuropathology and dementia in Alzheimer's disease: a cross-sectional analysis of data from the Rush Memory and Aging Project.** Lancet Neurol. 2019;18(2):177-84. doi:10.1016/s1474-4422(18)30371-5

### Analyse critique

Étude de la fragilité comme modérateur de la relation entre neuropathologie et démence dans la Maladie d'Alzheimer (MA) : analyse transversale des données de la Rush Memory and Aging Project.

### Synthèse

Le Rush Memory and Aging Project est une étude de cohorte réalisée en population générale chez des sujets ayant acceptés d'être suivis régulièrement sur le plan cognitif et médical et d'être autopsiés en cas de décès. 2100 sujets de 60 ans et plus ont été inclus depuis 1997 et 456 sujets sont décédés et ont été autopsiés. Parmi ces sujets, 242 (53%) avait un diagnostic clinique de MA possible ou probable selon les critères NINCDS ADRDA avant leur décès et font l'objet de cette étude. Ils étaient âgés de 89,7 ans en moyenne.

Les sujets ont été classés selon un index neuropathologique combinant les plaques amyloïdes, les plaques neuritiques et les dégénérescences neurofibrillaires en deux catégories : neuropathologie de MA ou non. Ils ont tous eu une évaluation clinique du Frailty Index de Rockwood avant leur décès à partir de 41 déficits, maladies ou incapacités réalisant ainsi un cumul de pathologies. Cet index classe tous les sujets de 0 (aucun déficit, maladie ou incapacité) à 1 avec tous les déficits maladies ou incapacités. Selon les tertiles de l'index de fragilité (IF) (0,2 ;0,4 ;0,6) l'Odds Ratio de démence lié à la neuropathologie de la MA passe de 9,96 à 5,68 et 3,24. Plus l'IF est élevé, moins il faut de lésions neuropathologiques de MA pour être un sujet cliniquement dément avant sa mort. La fragilité mesurée par l'index de Rockwood est donc une mesure de moindre résistance à la maladie. La fragilité mesurée par le phénotype de Fried n'a pas d'impact sur le risque de démence.

Les auteurs confirment que la démence clinique est une maladie multicausale chez le sujet âgé, que la fragilité (ou plutôt la robustesse, son inverse) est un facteur de protection de la démence et que des pistes de prévention sont ainsi possibles.

L'Éditorial de Panza et al. permet de clarifier la notion de fragilité et souligne les possibilités de prévention.

### Commentaires

Cet article permet de mieux comprendre la notion de fragilité de Rockwood et son opposition avec la fragilité de Fried. Ces deux concepts sont différents et ne doivent pas être confondus car s'ils sont tous deux prédicteurs de décès, ils ne mesurent pas la même chose.

Et si la fragilité de Rockwood n'était qu'une mesure du vieillissement ? Une analyse métrologique de cet index serait bienvenue. Un bien bel article tout de même.

### Mots-clés

Alzheimer, Démence, Fragilité, Neuropathologie

**Analysé par Jean François Dartigues, CMRR de Bordeaux**





**Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une composante immune et la maladie d'Alzheimer.** L'analyse critique de ces quatre 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. Armstrong NM, Andrews R, Gross AL, Varma VR, Xue QL, Carlson MC. **The association of a novel cognitive frailty index and physical functioning in older at-risk adults.** Aging Ment Health. 2019;1-8. doi:10.1080/13607863.2018.1531377

**Mots-clés**

Evaluation fonctionnelle, Fonctions cognitives, Fragilité

**Analysé par Alfonso Zamudio-Rodriguez, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

2. Lovheim H, Norman T, Weidung B, Olsson J, Josefsson M, Adolfsson R, et al. **Herpes Simplex Virus, APOE $\epsilon$ 4, and Cognitive Decline in Old Age: Results from the Betula Cohort Study.** J Alzheimers Dis. 2019;67(1):211-20. doi:10.3233/jad-171162

**Mots-clés**

Alzheimer, Apolipoprotéine E, HSV1, Immunologie

**Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

3. Ossenkoppeler R, Smith R, Ohlsson T, Strandberg O, Mattsson N, Insel PS, et al. **Associations between tau, A $\beta$ , and cortical thickness with cognition in Alzheimer disease.** Neurology. 2019;92(6):e601-e12. doi:10.1212/wnl.0000000000006875

**Mots-clés**

A $\beta$ , Alzheimer, Cognition, Epaisseur corticale, tau

**Analysé par Aline Thomas, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

4. Robinson D, Garmo H, Van Hemelrijck M, Damber JE, Bratt O, Holmberg L, et al. **Androgen deprivation therapy for prostate cancer and risk of dementia.** BJU Int. 2019. doi:10.1111/bju.14666

**Mots-clés**

Cancer, Démence

**Analysé par Hermine Pellay, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**