

BIBLIODem

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

Volume 16, numéro 9, Décembre 2019

Nombre de Références retenues : **15**

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

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. Chai B, Gao F, Wu R, Dong T, Gu C, Lin Q, et al. **Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis.** BMC Neurol. 2019;19(1):284. [doi:10.1186/s12883-019-1500-6](https://doi.org/10.1186/s12883-019-1500-6)

Analyse critique

Le déficit en vitamine D comme facteur de risque de démence et de maladie d'Alzheimer : une méta-analyse mise à jour

Synthèse

La prévalence d'un statut insuffisant en vitamine D, voire une carence, est élevée en population générale, même en bonne santé : c'est une des déficiences en micronutriments la plus répandue dans nos pays industrialisés (jusqu'à 50% de la population adulte en bonne santé et il est estimé que plus de 80% des personnes âgées souffrent de déficience, 25% de carence). Le rôle de la vitamine D dans le fonctionnement cérébral est sous-tendu par la présence de récepteurs nucléaires et d'enzymes responsables de son activation en métabolite actif et de sa dégradation, dans des zones clés comme l'hippocampe, le thalamus et les noyaux gris centraux. La vitamine D serait impliquée dans la neurotrophie et les phénomènes de neurotransmission, neuroprotection et neuroplasticité. L'association entre statut bas en vitamine D et déclin cognitif ou risque de démence a été souvent étudiée, mais, les résultats de méta-analyses restent controversés. L'objectif de ce travail était de mettre à jour les méta-analyses existantes en incluant les résultats les plus récents. Les travaux retenus pour ce travail ne concernaient que des populations humaines, de plus de 18 ans, non démentes à l'inclusion, avec des mesures sanguines du statut en vitamine D et observationnelles ou d'intervention, soit 12 études sur l'association entre statut en vitamine D et risque de démence toute cause, et 6 études consacrées au risque de Maladie d'Alzheimer (MA).

Globalement, une déficience en vitamine D (<20 ng/mL ou 50 nmol/L) était associée à un risque augmenté de démence toute cause : HR= 1,32, IC95% 1,16 – 1,52. Le risque est encore plus élevé pour des statuts <10 ng/mL (HR= 1,48, IC95% 1,19 – 1,85), et si on se limite aux études ajustant sur le polymorphisme ApoE4. L'hétérogénéité de cette mesure était due en partie au design des études (transversales et longitudinales, et aux durées de suivi des études longitudinales). Des analyses de sensibilité montraient que ce résultat principal était stable et d'amplitude comparable. En ce qui concerne la maladie d'Alzheimer, des résultats similaires étaient rapportés : un statut <20ng/mL était associé significativement à un sur-risque de maladie au cours du temps (HR= 1,34, IC95% 1,13 – 1,60).

Commentaires

Cette analyse est intéressante puisqu'elle synthétise des travaux observationnels isolés et parfois controversés sur l'association entre statut bas en vitamine D et risque de démence ou MA. Plus de 21 700 (démence toute cause) et 14600 (MA) participants de plusieurs pays (USA, Danemark, France, Pays-Bas, Finlande, Suède et Allemagne) ont été inclus dans cette analyse, qui reste cependant limitée par une hétérogénéité assez forte et comme toute étude observationnelle, la difficulté de prendre en compte l'ensemble des facteurs de confusion (une seule étude ajustait sur les fonctions rénales, pourtant impliquées dans le métabolisme de la vitamine D). Parmi les mécanismes sous-jacents à ces relations, on peut citer l'homéostasie calcique, et des études expérimentales suggèrent un rôle de la vitamine D dans la clearance du peptide A β . A ce jour, il n'y a pas d'études d'intervention disponibles faisant la démonstration de l'efficacité d'une supplémentation en vitamine D sur les fonctions cognitives. Quoiqu'il en soit, devant la forte prévalence de la déficience en vitamine D, et ses conséquences possibles même au-delà du cerveau, un geste simple reste la supplémentation !

Mots-clés

Alzheimer, Démence, Méta-analyse, Vitamine D

Analysé par Catherine Féart, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Chapman BP, Huang A, Peters K, Horner E, Manly J, Bennett DA, et al. **Association Between High School Personality Phenotype and Dementia 54 Years Later in Results From a National US Sample**. JAMA Psychiatry. 2019. [doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3120](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3120)

Analyse critique

Association entre les traits de personnalité mesurés au lycée et la survenue de la démence 54 ans plus tard : résultats issus d'un échantillon national aux Etats-Unis.

Synthèse

Il existe une hypothèse selon laquelle les traits de personnalité pourraient être des facteurs de risque de démence, par exemple en raison d'une personnalité favorable à l'initiation et au maintien de bons comportements de santé, la pratique d'une activité physique, la réponse psychologique au stress déterminante dans le parcours scolaire ou bien la réussite professionnelle, etc. Malheureusement, les études existantes se basent sur des suivis trop courts (suivi médian = 6 ans) pour s'assurer qu'il ne s'agissait pas davantage d'une personnalité pré-morbide plutôt que de la personnalité initiale des individus.

La présente étude a donc testé l'association entre les traits de personnalité (mesurés avec le Big Five, dont notamment le faible niveau de névrosisme (ou neuroticisme = instabilité émotionnelle) et le haut niveau de conscience (ou conscienciosité = conscience morale, auto discipline) représentant les traits d'une personnalité non adaptée) auprès d'un échantillon de 82 232 lycéens américains âgés en moyenne de 15,8 ans à l'inclusion (1960) et de 69,5 ans à la fin du suivi (diagnostics de démence sur la base des registres de santé et d'un algorithme de 2011 à 2013). Le niveau socioéconomique des parents à l'inclusion a également été recueilli.

Des modèles de Cox ont été utilisés afin d'examiner l'association entre la personnalité à l'inclusion et la survenue de la démence, avec ajustement sur les facteurs de confusion.

Les résultats rapportent que la vigueur (domaine de l'extraversion), le calme (domaine du névrosisme) et la maturité (domaine de la conscience) à l'adolescence sont associés à un risque réduit de démence 54 ans plus tard (par exemple : une augmentation de 1 écart-type de la vigueur est associée à une réduction de 7 % du risque de démence, la même association est retrouvée avec une augmentation de 1 écart-type du statut socio-économique). Concernant le calme et la maturité, l'association dépend du statut socio-économique (elle disparaît lorsque le statut socio-économique faible est considéré dans les analyses, mais avec ajustement sur un statut socio-économique élevé le calme et la maturité sont associés à un risque réduit de 10 %).

Dans la mesure où la démence est absente à l'adolescence, ces résultats révèlent que les traits de personnalité peuvent être considérés comme des facteurs de risque de démence aux âges plus avancés.

Commentaires

L'étude des traits de personnalité en lien avec la démence est très intéressante et peu de design la rendent possible. Ici, les auteurs ont accès à un large suivi et un échantillon très important. La variable démence comporte malheureusement quelques limites : elle ne concerne que les personnes vivantes et ayant reçu un diagnostic de démence entre 2011 et 2013. Les personnes décédées avant ne sont pas comptabilisées, les registres de santé ne permettent pas d'avoir accès à tous les malades et enfin, les cas de démence après 70 ans ne sont pas comptabilisés.

En ce qui concerne les conclusions des auteurs, le terme « facteur de risque » est lourd de sens, surtout lorsque l'on parle de traits de personnalité. Un adolescent ayant une bonne stabilité émotionnelle, une bonne hygiène de vie, un mode de vie actif, une réussite scolaire et professionnelle, etc., ne pourra effectivement jouer que favorablement sur son devenir cognitif, car il aura acquis une réserve cognitive de haut niveau et aura des capacités de compensation face au déclin lié à l'âge. Pour autant, établir un lien direct entre personnalité au lycée et démence peut laisser penser que nous ne pouvons pas agir au cours de la vie sur l'ensemble de ces facteurs.

Mots-clés

Démence, Facteur de risque, Personnalité

Analysé par Camille Ouvrard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. Costanzo MC, Arcidiacono C, Rodolico A, Panebianco M, Aguglia E, Signorelli MS. **Diagnostic and Interventional implications of Telemedicine in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: a literature review.** Int J Geriatr Psychiatry. 2020;35(1):12-28. [doi:10.1002/gps.5219](https://doi.org/10.1002/gps.5219)

Analyse critique

Implications diagnostiques et interventionnelles de la télémédecine dans la maladie d'Alzheimer et les troubles cognitifs légers : une revue de la littérature

Synthèse

Cette revue de la littérature synthétise la littérature scientifique dédiée à la mise en œuvre de la télémédecine pour le diagnostic, le traitement et le suivi des patients atteints de MA et de MCI et de leurs aidants. Ils ont retenu 56 articles qu'ils ont classé en deux groupes : les articles en lien avec le diagnostic de démence ou de MCI et ceux en lien avec des interventions ou le suivi des patients.

Les auteurs ont recensé 15 articles en lien avec le diagnostic de démence ou de MCI. La technologie de diagnostic la plus utilisée dans les articles examinés était la vidéoconférence et la surveillance vidéo. La moitié des études a comparé l'efficacité du diagnostic réalisé en personne à l'efficacité du diagnostic réalisé via vidéo, et aucune différence entre les deux méthodes n'a été trouvée en termes d'efficacité.

Par ailleurs, les auteurs ont trouvé 41 articles concernant le suivi de patients ou des interventions menées auprès de patients atteints de démence ou de MCI. Parmi eux, 32 articles discutaient de la façon dont la télémédecine peut apporter un soutien actif (par entraînement cognitif) ou passif (GPS pour éviter l'errance des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer) aux patients. Neuf études portaient sur des interventions de soutien des aidants, dont six décrivent le projet REACH « Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health ».

Commentaires

Cet article fait un état des lieux des interventions utilisant la télémédecine à destination des patients atteints de MCI ou de la maladie d'Alzheimer et de leurs aidants recensées par les auteurs. Ces interventions sont différentes les unes des autres et les études sont généralement de pauvre qualité. Cet article montre qu'il y a un véritable intérêt pour la question et certaines interventions semblent prometteuses.

Mots-clés

Alzheimer, Intervention, Télémédecine

Analysé par Sophie Pilleron, Department of Public Health, University of Otago, Wellington, New Zealand

4. Goerss D, Hein A, Bader S, Halek M, Kernebeck S, Kutschke A, et al. **Automated sensor-based detection of challenging behaviors in advanced stages of dementia in nursing homes.** *Alzheimers Dement.* 2019. [doi:10.1016/j.jalz.2019.08.193](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.08.193)

Analyse critique

Détection automatisée par capteurs pour les problématiques comportementales aux stades avancés de la démence dans les maisons de retraite.

Synthèse

Les symptômes psycho-comportementaux liés à la démence (SPCD) tels que l'agitation, l'apathie, l'agressivité, les troubles du sommeil ou la déambulation entraînent un lourd fardeau pour les aidants et constituent les principaux facteurs d'institutionnalisation précoce. Bien que cette détection soit primordiale, les outils actuels d'évaluation comportementale comportent des biais car ils sont appliqués rétrospectivement et reposent sur le jugement des soignants et aidants. L'évaluation est donc subjective et repose sur la mémoire des soignants/aidants et est dépendante du temps passé avec la personne atteinte de démence. Pour pallier ces biais, cette étude propose de mettre en place un dispositif d'évaluation comportementale basée sur des capteurs automatiques. Ainsi, le score de mouvement accélérométrique (AMS) a été utilisé comme outil d'identification et de prédiction des comportements considérés comme problématiques dans la démence. Concernant la méthode employée, 17 résidents atteints de démence à des stades modérés à sévères, vivant dans deux maisons de retraite différentes, ont subi une évaluation multimodale par capteurs (les sujets les portaient 24H/7j) ainsi qu'une observation en temps réel de leur comportement pendant 4 semaines. Une évaluation neuropsychologique composée du Mini-Mental State Examination (MMSE) et du Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI) a été réalisée en parallèle. Préalablement aux analyses, les auteurs ont défini 7 classes comportementales qu'ils devaient annoter sur la base des séquences vidéo. Les auteurs ont utilisé le logiciel R pour procéder à l'analyse des données. Différents tests de corrélation ont été effectués pour tester les résultats obtenus entre l'AMS et le CMAI (Pearson, Spearman). Pour tester la fiabilité inter-observateur, un kappa de Cohen a été effectué pour les deux annotations (celles effectuées en temps réel par les soignants et celles basées sur la vidéo). Enfin, après avoir effectué une analyse en cluster, les auteurs ont défini 2 groupes de sujets en fonction de leur type de comportements (passifs vs actifs). Les résultats des analyses montrent que l'AMS était associé à plusieurs types de comportements agités et pouvait prédire les valeurs du CMAI du sujet. Au-delà de l'association mécaniste entre l'AMS et les comportements agités, l'AMS a fourni une valeur ajoutée pour la prédiction des comportements au niveau individuel. Les auteurs ont mis en évidence que l'accélérométrie pouvait fournir des informations pertinentes sur les comportements considérés comme difficiles dans l'avancement de la démence. Ils ont mis en évidence différents types de comportements agités en fonction des mesures relevées par l'AMS.

Commentaires

Travail rigoureux au niveau méthodologique même si les analyses statistiques peuvent paraître « simplistes ». L'implémentation du dispositif pourrait servir dans l'appréciation de certaines interventions et prise en charge chez les personnes atteintes de démence qui présentent des symptômes psycho-comportementaux. Cette étude met en évidence l'apport de nouvelles technologies notamment par le biais de capteurs automatiques et montre les bénéfices d'une analyse en temps réel.

Mots-clés

Accélérométrie, Comportement agité, Démence, Maison de retraite, Indices en temps réel

Analysé par Marion Pech, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

5. Ma Y, Wolters FJ, Chibnik LB, Licher S, Ikram MA, Hofman A, et al. **Variation in blood pressure and long-term risk of dementia: A population-based cohort study.** PLoS Med. 2019;16(11):e1002933. [doi:10.1371/journal.pmed.1002933](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002933)

Analyse critique

Variation de la pression artérielle et risque à long terme de la démence : une étude de cohorte en population.

Analyse

Au-delà des niveaux absolus de pression artérielle, la variation de la pression artérielle est suggérée comme étant un facteur de risque de démence, mais les associations sur le long-terme restent peu élucidées. Dans cette étude basée sur 5273 participants issus de la Rotterdam study (âge moyen 67 ans, 58% femmes), les auteurs ont cherché à déterminer si la variation de la pression artérielle systolique (PAS) sur une période de plusieurs années, à la fois en termes d'ampleur et de direction (augmentation ou chute de la pression), était associée au risque de démence. Sur un suivi total médian de près de 15 ans, 1059 cas de démence ont été recensés (taux d'incidence : 14,7 cas de démence pour 1000 personnes-années).

Les variations de PAS étaient mesurées comme étant la différence de PAS entre 2 suivis, divisée par la moyenne (intervalle médian entre 2 suivis de 4 ans, IQR 2 – 4,8 ans). L'ampleur de la variation (en valeur absolue, %/an) était divisée en quintiles [$<1\%/an$ (quintile 1, référence), 1 à 2,1% (quintile 2), 2,1 à 3,6% (quintile 3), 3,6 à 5,9% (quintile 4) et $\geq 5.9\%$ (quintile 5)], de même qu'en intégrant la direction de la variation (en %/an) [$< -2.4\%$ (quintile 1), $-2,4$ à $0,1\%$ (quintile 2), $0,1$ à 2% (quintile 3, référence), 2 à $4,3\%$ (quintile 4) et $\geq 4,3\%$ (quintile 5)]. Les analyses ont été réalisées avec des modèles de Cox ajustés sur l'âge, le sexe, le niveau d'étude, le génotypage ApoE4 et d'autres variables dépendantes du temps (tabagisme, consommation d'alcool, prise de traitement antihypertenseur, IMC, taux de lipides et antécédents cardiovasculaires ou de diabète). Des pondérations ont également été utilisées afin de limiter les biais de sélection au cours du suivi.

Globalement, une variation de forte ampleur était associée à un sur-risque de démence et la force de l'association était d'autant plus importante que les intervalles de temps entre la mesure de la PAS et du diagnostic de démence augmentaient (HR 3,13 (comparant Q5 versus Q1) IC95% [2,05 - 4,77]) pour un intervalle ≥ 15 ans). Parmi les (très) nombreuses analyses de sensibilité, on peut souligner que cette association était plus importante chez les participants plus jeunes (< 70 ans), chez les hommes, chez les personnes ne prenant pas de traitement antihypertenseur, chez les personnes atteinte de rigidité artérielle ou encore chez les personnes présentant un diagnostic de démence vasculaire.

La direction de la variation (augmentation ou chute de PAS) était également associée à un sur-risque de démence sur le long-terme, symbolisée par une association en « U », et la force de l'association était également d'autant plus importante que les intervalles de temps entre la mesure de la variation de la PAS et du diagnostic de démence augmentaient (pour une forte chute de PAS (Q1 versus Q3) : HR 2,20 IC95% [1,33 – 3,63] et pour une forte augmentation de PAS (Q5 versus Q3) HR 3,31 IC95% [2,11 – 5,18] pour un intervalle ≥ 15 ans).

Commentaires

Dans le cas d'une relation causale, cette étude soulève l'importance de la prévention des variations de la PAS comme levier d'action dans la pathologie de la démence, en ciblant la variabilité de la pression artérielle, au-delà du simple contrôle des seuils conventionnels. Egalement, le fait que ces associations soient d'autant plus importantes que le diagnostic de démence est éloigné de la mesure de la PAS semble cohérent avec la littérature, déjà abondante, sur le lien entre hypertension à l'âge adulte et le sur-risque de démence, et suggérerait un effet préventif bénéfique plus important lors de la mise en place d'une intervention de manière précoce. Il faut cependant garder à l'esprit que cette étude ne permet pas d'étudier l'impact des variations de pression artérielle à courts termes (au jour le jour par exemple) puisqu'elle mesure une variation sur un intervalle de temps médian de 4 ans.

Mots-clés

Démence, Pression artérielle

Analysé par Perrine André, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

6. Ogino E, Manly JJ, Schupf N, Mayeux R, Gu Y. **Current and past leisure time physical activity in relation to risk of Alzheimer's disease in older adults.** *Alzheimers Dement.* 2019;15(12):1603-11. [doi:10.1016/j.jalz.2019.07.013](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.07.013)

Analyse critique

Activité physique de loisir, passée et présente, et risque de maladie d'Alzheimer chez les sujets âgés.

Synthèse

L'objectif de cette étude est de confirmer les résultats précédemment observés dans la cohorte WHICAP (Washington/Hamilton Heights-Inwood Columbia Aging Project), mais pas toujours retrouvés dans la littérature, sur l'association entre l'activité physique (AP) de loisir, présente et passée, et le risque de maladie d'Alzheimer (MA).

L'étude inclue 1345 sujets âgés de plus de 65 ans de la cohorte WHICAP, non déments à l'inclusion en 2009.

L'AP de loisir présente était recueillie par le questionnaire de Godin : durées des activités pratiquées dans les 2 semaines précédentes pour dans 3 catégories d'intensité (intense : aérobie /jogging /handball, modéré : vélo /natation /randonnée /tennis, faible : marche /danse /golf /bowling /jardinage /équitation). L'équivalent métabolique en minute (MET-minute) évaluant les dépenses énergétiques liées à la pratique de ces AP était ensuite calculé (par catégorie d'intensité et total) et catégorisé pour définir une pratique d'AP élevée, moyenne ou faible.

Les AP de loisir passées correspondaient aux activités pratiquées plus de 10 fois à trois périodes de la vie (12-25 ans/26-50 ans/>50 ans), avec la fréquence (tout le temps/ très fréquemment/ fréquemment/ rarement) convertie en durée pour avoir le MET-minute et moyennée entre les périodes.

Les associations entre AP et risque de MA étaient évaluées par modèles de Cox ajustés, en considérant l'AP présente et passée (totales et 3 catégories d'intensité) et l'évolution au cours de la vie (toujours faible / toujours modérée / toujours élevée / augmentation / diminution).

Parmi les 1345 sujets inclus, 106 MA incidentes ont été observées au cours du suivi moyen de 4,1 ans. Les AP présente et passée étaient associées à un moindre risque de MA (HR élevée/faible, 0,39 [0,20-0,75] et 0,37 [0,18-0,75] respectivement). Parmi les AP passées, seule l'AP sur la période 26-50 ans n'était pas significativement associée au risque de MA (HR élevée/faible, 0,59 [0,30-1,14]). Par rapport à une pratique toujours faible, une augmentation (mais pas une diminution) et une pratique toujours élevée (mais pas toujours modérée) étaient significativement associées à un risque de MA. Lorsque les AP étaient séparées par catégories d'intensité, l'AP présente d'intensité faible (mais pas intense ou modéré) et l'AP passée d'intensité modérée et faible étaient associées au risque de MA.

Commentaires

Etude complète de l'AP de loisir qui inclue la pratique présente et passée (avec la fréquence et l'intensité) et l'évolution au cours de la vie. De plus, les auteurs ont mené de nombreuses analyses de sensibilité (par exemple, l'exclusion des MCI à l'inclusion ou des cas incidents de MA au cours des deux premières années de suivi). La limite majeure de cette étude est le recueil par auto-questionnaire de l'AP, notamment l'AP passée qui peut être soumise à des biais de mémorisation. On peut également noter un faible nombre de MA incidente qui limite la puissance des analyses en sous-groupe.

Toutefois, cette étude met une fois de plus en évidence l'association bénéfique entre AP et risque de MA. De plus, l'étude souligne le fait que la fréquence (pratique élevée) serait plus importante que l'intensité (association significative pour AP de faible intensité) en relation avec la MA, et que l'augmentation de l'AP au cours de la vie est associée à une réduction du risque de MA.

Mots-clés

Activité physique, Alzheimer

Analysé par Aline Thomas, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Ossenkopppele R, Lyoo CH, Sudre CH, van Westen D, Cho H, Ryu YH, et al. **Distinct tau PET patterns in atrophy-defined subtypes of Alzheimer's disease**. *Alzheimers Dement*. 2019. doi:10.1016/j.jalz.2019.08.201

Analyse critique

Des profils particuliers de PET-Tau dans les différents sous-types d'atrophie cérébrale liés à la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Plusieurs sous-types d'atrophie cérébrale ont été définis ces dernières années dans la maladie d'Alzheimer (MA): les formes « typique », « limbique-prédominante » et « épargnant l'hippocampe ». Des corrélations anatomo-cliniques ont suggéré que ces sous-types d'atrophie mesurés en IRM étaient le reflet de la distribution de la tauopathie. Il a également été montré que ces sous-types d'atrophie avaient une atteinte et une évolution cognitives différentes. L'objectif de cette étude était de mieux comprendre les mécanismes biologiques à l'origine de cette variabilité anatomique dans le processus neurodégénératif de la MA. Les auteurs ont regardé si la distribution du traceur en TEP-Tau (18F-Flortaucipir, AV-1451), ou si la distribution des hypersignaux de la substance blanche (HSB) étaient associées aux différents sous-types d'atrophie dans un groupe de 260 patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer (amyloïde positifs). Les données ont été recueillies dans 3 centres (Séoul, Lund et UCSF) Aussi bien en analyse voxel-à-voxel qu'en analyse par région d'intérêt, la rétention du 18F-Flortaucipir était plus importante chez les patients présentant une atrophie « épargnant l'hippocampe », surtout dans les régions frontopariétales, mais à l'exception notable du cortex entorhinal, dont la charge lésionnelle tau était la plus importante chez les patients avec une atrophie « limbique prédominante ». Ces associations étaient indépendantes du MMSE (et donc de la « sévérité » globale de la maladie au temps de l'examen). Les patients avec un sous-type d'atrophie « typique » présentaient plus d'HSB périventriculaires que les autres sous-types.

Commentaires

Il s'agit de la première étude confrontant la définition de « sous-types d'atrophie cérébrale » de la MA à la TEP-Tau. Ce travail confirme que le pattern d'atrophie en IRM se superpose à la distribution de la tauopathie in vivo. L'IRM structurelle, en mettant en évidence une atrophie différentielle du cortex par rapport à l'hippocampe, ou de l'hippocampe par rapport au cortex, peut donc être utilisée pour identifier des sous-types de MA biologiquement définies par une distribution différentielle de la tauopathie. Ceci paraît épidémiologiquement et cliniquement pertinent car l'IRM est bien plus accessible que la TEP-Tau et il a été montré que ces sous-types d'atrophie cérébrale permettaient de prédire les cas de MA incidentes en population et de prédire une évolution cognitive et fonctionnelle péjorative chez des sujets souffrants de MA. La contribution des HSB à la régionalité de l'atrophie dans la MA paraît quant à elle bien moins évidente.

Mots-clés

Alzheimer, Atrophie cérébrale, IRM, PET, Tau

Analysé par Vincent Planche, CMRR de Bordeaux

8. Possin KL, Merrilees JJ, Dulaney S, Bonasera SJ, Chiong W, Lee K, et al. **Effect of Collaborative Dementia Care via Telephone and Internet on Quality of Life, Caregiver Well-being, and Health Care Use: The Care Ecosystem Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2019. doi:10.1001/jamainternmed.2019.4101

Analyse critique

Effet d'un programme de soin collaboratif chez les patients déments réalisé par téléphone et via internet sur la qualité de vie, le bien-être de l'aidant et l'utilisation du système de santé. Un essai clinique randomisé de l'Ecosystème (CE) du soin.

Synthèse

L'écosystème du soin (CE) est un modèle de soin avec des programmes personnalisés pour l'aidant et son proche dément, incluant des participants quel que soit le système de santé auquel ils sont affiliés, piloté par deux hubs, sites centraux universitaires (San Francisco et Omaha) et délivré sur une large zone géographique (3 états des USA).

L'étude évalue le bénéfice de l'application de ce modèle de soin en visant l'amélioration des événements importants pour les patients déments, leurs aidants, et les organismes payeurs au-delà de ce qui est obtenu avec les soins usuels.

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en simple insu, selon un schéma pragmatique, mené chez des dyades patient dément/aidant durant 12 mois. L'intervention est réalisée par le biais d'un réseau de soutien via le téléphone et une plateforme web structurée selon deux niveaux : un premier point de contact essentiel est le CTN (care team navigator), personnel non professionnel, formé à l'accompagnement dans la démence selon des guides de soins. Il répond aux premiers besoins de l'aidant, analyse les besoins, et fournit un soutien personnalisé et de l'éducation standardisée selon des programmes de plan de soin du protocole (via téléphone, mail) environ 1x/mois. Un deuxième niveau est constitué par une équipe de spécialistes de la démence (infirmière expert, travailleur social, pharmacien). Ces professionnels interviennent sous la forme de consultation avec le CTN, consultation avec la dyade, ou coordination avec des services de soin et professionnels hors réseau.

Sur les 2 585 volontaires ayant répondu aux annonces (dans la communauté ou sur internet) pour participer au programme, 780 ont été sélectionnés satisfaisant les critères de démence, parmi lesquels 512 ont été randomisés dans le bras intervention CE et 268 dans le bras de référence. Des évaluations ont été réalisées à l'inclusion, à 6 et 12 mois. Les sujets déments étaient majoritairement au stade léger (50% léger, 30% modérés, 20% sévère). 20% des inclus avaient un revenu supérieur à 50 000\$ et 40% entre 15 000 et 50 000\$. Les résultats montrent que le programme CE freine significativement le déclin de la qualité de vie du patient à 12 mois (échelle principale QoL-AD) en comparaison aux soins courants, réduit les visites aux urgences, baisse le niveau de dépression ainsi que du fardeau de l'aidant à 6 mois, cet effet se maintenant à 12 mois. Par ailleurs, les recours au service transport ambulance et le nombre d'hospitalisation sont réduits (mais non significatifs).

Commentaires

Ce travail intéressant traite d'un thème d'actualité. Il propose un modèle de réseau de soutien et d'accompagnement dans la démence, basé en première ligne sur des intervenants non professionnels, et qui s'appuie sur les supports numériques et le téléphone. Les auteurs concluent qu'une gestion efficace des soins dans la démence pourrait être délivrée via des hubs centralisés en complément des soins courants, pour abaisser l'impact sur les fardeaux économique et sociétal.

On peut faire quelques remarques, tout d'abord au sujet de l'interprétation des résultats. Les auteurs nous rapportent une amélioration de la qualité de vie, dans le groupe qui a bénéficié du réseau CE, or il s'agit en réalité d'une moindre dégradation au cours des 12 mois en comparaison avec le groupe de référence. Il peut être précisé que les bénéfices de l'intervention à travers le réseau CE ont été montrés chez des patients/aidants avec un niveau moyen de besoins non satisfaits relativement faible comparé à ce que serait celui d'une cohorte clinique, ce point ayant été discuté comme limite à l'étude.

Enfin, dans ce modèle de soin, une partie de la prise en charge est standardisée, avec l'application du set de protocoles de soins formalisés (« Care ecosystem protocols »), délivrés par les CTN, qui n'ont pas les compétences de professionnels du soin.

Mots-clés

Aidant, Démence, Essai contrôlé randomisé, Gestionnaire de cas

Analysé par Nadine Raoux, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

© BiblioDem

9. Ruiz VH, Edjolo A, Roubaud-Baudron C, Jaulhac B, Avila-Funes JA, Dartigues JF, et al. **Association of Seropositivity to *Borrelia burgdorferi* With the Risk of Neuropsychiatric Disorders and Functional Decline in Older Adults: The Aging Multidisciplinary Investigation Study.** JAMA Neurol. 2019. [doi:10.1001/jamaneurol.2019.3292](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3292)

Analyse critique

Association entre la séropositivité à *Borrelia burgdorferi* et le risque de troubles neuropsychiatriques et le déclin fonctionnel chez les personnes âgées - L'étude de recherche multidisciplinaire sur le vieillissement

Synthèse

Les auteurs de l'étude ont voulu savoir si l'exposition à *Borrelia burgdorferi* (responsable de la maladie de Lyme) était associée au déclin cognitif, à la démence, à la dépression et à l'incapacité chez la personne âgée. Ils ont utilisé les données de la cohorte d'agriculteurs de la région aquitaine suivis depuis 2007 (cohorte AMI). Les auteurs n'ont observé aucune association.

Commentaires

Les auteurs s'intéressent à une exposition qui a eu lieu avant l'inclusion des participants dans l'étude, et ils n'ont pas d'information quant à la date de l'exposition à la bactérie (certains sujets peuvent hypothétiquement être exposés à la bactérie depuis 20 ans et d'autres depuis 6 mois). Les résultats ne montrent aucune association sur le plan cognitif, ni sur l'humeur ou la perte d'autonomie, ce qui est un message rassurant pour les personnes infectées par la bactérie. Toutefois, l'absence d'association observée peut être le résultat de la sélection de l'échantillon. Par exemple, on peut supposer que certaines personnes contaminées par la bactérie ont développé la maladie de Lyme et n'ont pas été interviewées dans le cadre de l'étude parce qu'elles étaient trop faibles.

Par conséquent, il faut rester vigilant. L'absence d'association observée dans cette étude ne signifie pas qu'il n'y ait pas d'association du tout !

Mots-clés

Démence, Dépression, Immunologie, Infection

Analysé par Sophie Pilleron, Department of Public Health, University of Otago, Wellington, New Zealand

10. Sommerlad A, Sabia S, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G. **Association of social contact with dementia and cognition: 28-year follow-up of the Whitehall II cohort study.** PLoS Med. 2019;16(8):e1002862. [doi:10.1371/journal.pmed.1002862](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002862)

Analyse critique

Associations entre contacts sociaux, démence et cognition : 28 ans de suivi de la cohorte Whitehall II

Synthèse

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact des contacts sociaux sur le risque de déclin cognitif et de démence, à partir des données de la cohorte Whitehall II qui comptait 10 308 personnes de 35 à 55 ans à l'inclusion. La fréquence des contacts sociaux (famille et amis, à l'exclusion des personnes qui cohabitent) a été mesurée par auto-questionnaire, 6 fois au cours des 28 ans de suivi. À l'aide de modèles de Cox, les auteurs montrent que la fréquence des contacts (en particulier les contacts avec les amis), à l'âge de 60 ans, est associée à un moindre risque de démence, alors qu'elle n'a pas d'impact significatif à l'âge de 50 et 70 ans. Des modèles linéaires mixtes ont également permis de montrer que le fait d'avoir des contacts sociaux fréquents entre 45 et 55 ans a un impact sur le déclin cognitif global, sur 14 ans de suivi.

Ces résultats sont discutés en termes de facteurs protecteurs de démence, les contacts sociaux favorisant la réserve cognitive (même si l'hypothèse inverse ne peut être écartée : la réserve cognitive favorisant la création et le maintien des contacts sociaux, et diminuant le risque de démence). Les auteurs suggèrent le développement et l'évaluation d'études d'intervention visant à améliorer la fréquence des contacts sociaux, en particulier entre 50 et 60 ans, et les changements consécutifs sur le plan cognitif.

Commentaires

La force de l'étude est son design longitudinal, sur plus de 10 000 sujets. Ce qui est intéressant et original est l'âge d'inclusion des participants dans l'étude : 35 à 55 ans. Néanmoins, l'âge d'inclusion, malgré le suivi de 28 ans, limite le taux d'incidence de la démence et le déclin cognitif. Parmi les autres limites de cette étude, une me paraît importante à mentionner car non discutée comme telle dans le papier : les contacts sociaux considérés ne concernent pas les personnes qui cohabitent. Or, ces personnes, lorsque l'on a 35 à 55 ans, sont le plus souvent les enfants, dont on sait qu'ils constituent une source de soutien important au fur et à mesure de l'avancée en âge. Les contacts avec ces personnes ne sont pas comptés a priori dans les premiers suivis alors qu'ils le sont probablement par la suite, une fois parties de la maison ? Cela pourrait expliquer en partie l'augmentation de la fréquence des contacts rapportée par les auteurs entre 50 et 70 ans. Concernant l'augmentation des contacts avec les amis, elle est probablement associée au passage à la retraite. Comme indiqué par les auteurs, une mesure de qualité et type de relations aurait été intéressante pour affiner l'interprétation des résultats : en termes de réserve cognitive (relations plus ou moins stimulantes sur le plan cognitif), de style de vie (relations plus ou moins associées aux comportements de santé), ou encore en termes de stress (relations associées à des niveaux de stress différents). Enfin, la prise en compte de l'évolution des contacts sociaux dans le temps permettrait d'apprécier plus clairement l'importance d'augmenter ou non les contacts sociaux ou plutôt de favoriser leur maintien.

Mots-clés

Cohorte, démence, réseau social

Analysé par Valérie Bergua, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

11. Sundstrom A, Nordin Adolfsson A, Nordin M, Adolfsson R. **Loneliness increases the risk of all-cause dementia and Alzheimer's disease.** J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2019. [doi:10.1093/geronb/gbz139](https://doi.org/10.1093/geronb/gbz139)

Analyse critique

Le sentiment de solitude augmente le risque de démences de tous types et de maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Cette étude a pour objectif d'étudier l'impact du sentiment de solitude sur le risque de démence (tous types confondus), de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire.

Elle utilise les données recueillies auprès de 1905 participants de l'étude de cohorte Betula, âgés en moyenne de 71 ans, non déments au moment de l'inclusion, et suivis en moyenne durant 11,1 ans (les suivis étant répétés environ tous les 5 ans depuis 20 ans). Le diagnostic de démence se base sur les critères du DSM4 et inclut de nombreux critères tels que les antécédents et les traitements médicaux, les examens neuroradiologiques, une batterie de tests cognitifs et un examen complet du dossier de chaque participant par un chercheur en gériatrie-psychiatrie. Cet examen final est fait sans accès aux données et conclusions des précédents suivis pour limiter le risque d'erreur de diagnostic. Le sentiment de solitude est évalué par la question unique « vous sentez-vous souvent seul(e) ? ». De nombreuses variables sont contrôlées, en particulier la dépression, et les personnes ayant été diagnostiquées pour une démence 5 ans, ou moins, après l'inclusion ont été exclues afin d'exclure les participants pour lesquels le sentiment de solitude serait en fait une des prémices de la démence. Les données sont analysées avec des modèles distincts, multivariés de Cox. Les résultats montrent que le sentiment de solitude augmente le risque de démence, tous types confondus, et de maladie d'Alzheimer mais pas le risque de démence vasculaire. Les auteurs proposent plusieurs hypothèses pour expliquer cet accroissement du risque de démence, en particulier l'absence d'engagement dans des interactions sociales stimulantes d'un point de vue cognitif et le lien entre isolement social perçu et la dérégulation du système nerveux sympathique associé à une réaction inflammatoire qui, en cas de chronicisation, pourrait accroître le risque de démence.

Commentaires

Cette étude de cohorte présente plusieurs forces, en particulier la taille de l'échantillon, le design longitudinal et la rigueur de la méthodologie et du traitement statistique. On peut néanmoins noter, comme le font les auteurs eux-mêmes, que la question unique « vous sentez-vous souvent seul(e) ? » est assez réductrice et pourrait conduire à une sous-évaluation du sentiment de solitude dans toutes ses dimensions. D'un point de vue clinique elle apporte néanmoins des perspectives d'applications importantes quant à la prise en compte par les cliniciens du contexte de vie des patients mais également de leur ressenti et perception subjective concernant le soutien social dont ils pensent bénéficier. Cette étude montre clairement que le sentiment de solitude n'est pas seulement affaire de santé psychologique puisque le lien entre isolement perçu et démence est ici étudié au-delà de la présence ou non d'une symptomatologie dépressive élevée. Le sentiment de solitude devrait donc être une variable à explorer, et à prendre en compte à part entière durant les entretiens cliniques.

Mots-clés

Démence, Facteur de risque, Réseau social, Solitude

Analysé par Sybille Caillot-Ranjeva, Inserm U1219 Bordeaux

12. Tari AR, Nauman J, Zisko N, Skjellegrind HK, Bosnes I, Bergh S, et al. **Temporal changes in cardiorespiratory fitness and risk of dementia incidence and mortality: a population-based prospective cohort study.** *Lancet Public Health.* 2019;4(11):e565-e74. doi:10.1016/s2468-2667(19)30183-5

Analyse critique

Changements temporels de la capacité cardiorespiratoire et risque de démence incidente ou de mortalité due à la démence : une étude de cohorte populationnelle prospective.

Synthèse

La capacité cardiorespiratoire représente la capacité de l'organisme à transporter l'oxygène aux muscles et aux organes sollicités au cours d'un exercice physique. Cette capacité a été négativement associée au risque de démence mais uniquement dans le cadre d'études transversales. L'objectif de la présente étude consistait à évaluer l'association entre le changement de cette capacité en milieu de vie et (i) le risque de développer une démence, (ii) le risque de décès lié à la démence, (iii) le nombre d'années gagnées sans démence (retard du diagnostic) et (iv) le nombre d'années de vie gagnées. Les analyses ont été menées chez des femmes et des hommes issus de la cohorte prospective HUNT en Norvège et initialement cognitivement sains.

Deux valeurs de capacité cardiorespiratoire ont été estimées en milieu de vie à environ 10 ans d'intervalle selon un modèle de prévision validé tenant compte du sexe et de l'âge. Aux deux temps, les sujets présentant des valeurs parmi les 20% les plus faibles étaient catégorisés « capacité faible » et les autres en « capacité forte ». Ce seuil est issu de la littérature. Au total, quatre catégories de capacité cardiorespiratoire ont été définies : (i) faible aux deux temps, (ii) faible puis forte, (iii) forte puis faible, (iv) forte aux deux temps. Le deuxième temps de mesure de la capacité a été considéré comme le temps d'inclusion et les informations subséquentes sur le diagnostic de démence et la mortalité ont été récupérées à partir de la Health and Memory Study (1995-2010) et du registre norvégien des causes de décès (1995-2016), respectivement. Au total, 320 déments incidents et 814 décès liés à la démence ont été identifiés. L'âge moyen à l'inclusion était de 70 ans (ET=8) pour l'échantillon sur la démence incidente (n=320) et 54 ans (ET=13) pour l'échantillon sur la mortalité (n=30 375).

Comparativement au groupe présentant constamment une faible capacité cardiorespiratoire, les femmes et les hommes ayant maintenu une bonne capacité cardiorespiratoire ou celles et ceux qui l'améliorent dans le temps présentaient un risque de démence incidente réduit de 40 à 50%, un risque de mortalité liée à la démence réduite de 30 à 40%, un retard de 2 à 2,7 ans dans l'apparition de la démence et entre 2 à 3 ans de vie gagnés sans démence. Les associations n'étaient pas significatives en ce qui concerne le groupe dont la capacité cardiorespiratoire se détériorait au cours du temps.

Commentaires

Ces résultats mettent en évidence qu'hommes et femmes seraient en mesure de diminuer leur risque non seulement en maintenant une capacité cardiorespiratoire estimée élevée par rapport à leur âge mais aussi en améliorant cette capacité dans le temps et ce même après la quarantaine (ex. l'échantillon sur la démence incidente est principalement composé de personnes âgées). Les recommandations en matière d'activité physique pourraient s'adresser aussi bien aux adultes qu'aux personnes âgées et être davantage axées sur des activités dont l'intensité s'avère efficace pour améliorer la condition cardiorespiratoire. Les auteurs ont tenu compte de nombreux facteurs de confusion potentiels et ont mené de nombreuses analyses de sensibilité complètes (notamment, les résultats sont restés inchangés après exclusion des sujets qui ont été diagnostiqués déments jusqu'à 5 ans après le début du suivi). Dommage toutefois que les associations pour les différents sous-types de démence n'aient pas été investiguées et que seules deux mesures de la capacité soient ici disponibles. D'autres études longitudinales sur ce sujet sont fortement attendues.

Mots-clés

Activité physique, Démence, Incidence, Mortalité

Analysé par Maude Wagner, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

13. Van den Block L, Honinx E, Pivodic L, Miranda R, Onwuteaka-Philipsen BD, van Hout H, et al. **Evaluation of a Palliative Care Program for Nursing Homes in 7 Countries: The PACE Cluster-Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med. 2019;1-10. [doi:10.1001/jamainternmed.2019.5349](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.5349)

Analyse critique

Evaluation d'un programme de soins palliatifs en maison de retraite dans 7 pays : essai clinique randomisé par grappes, PACE

Synthèse

Compte tenu des difficultés que rencontrent les équipes soignantes en maison de retraite dans l'accompagnement en soins palliatifs, et de la nécessité d'améliorer les soins proposés, cette étude propose d'évaluer l'implémentation d'un programme d'accompagnement global en soins palliatifs (PACE). Sept pays européens ont participé à cette étude : la Belgique, l'Angleterre, la Finlande, l'Italie, les Pays Bas, la Pologne et la Suisse, au sein desquels 78 institutions ont été randomisées et réparties en deux groupes : un groupe intervention ayant bénéficié de la formation au programme PACE et un groupe témoin ayant poursuivi l'accompagnement proposé habituellement. Le programme PACE repose sur 6 étapes : la planification préalable des soins avec les résidents et la famille ; l'évaluation, la planification des soins et l'identification des besoins et des problèmes ; la coordination des soins via des rencontres mensuelles pluridisciplinaires ; la prise en charge de la douleur et de la dépression ; les soins proposés dans les derniers jours de vie ; les soins post-mortem. Sur les deux événements principaux considérés dans cette étude, évalués à 1 an d'intervalle, seule la connaissance des soins palliatifs par les soignants était améliorée dans le groupe intervention par rapport au groupe témoin. Aucune différence n'a été trouvée concernant l'évaluation du confort des résidents par les soignants, dans la dernière semaine de vie. Parmi les événements secondaires, la qualité des soins délivrés était évaluée plus positivement par les soignants du groupe intervention et les opinions relatives aux soins palliatifs étaient également plus positives (considérant davantage la famille dans la prise en charge, et l'information à donner aux résidents en fin de vie). Sur tous les autres événements secondaires (mesures rapportées par l'entourage, sentiment d'auto-efficacité des soignants, communication...), aucune différence n'est observée entre les deux groupes.

Commentaires

Il s'agit d'une étude d'intervention intéressante et bien menée sur le plan méthodologique. Compte tenu de l'hétérogénéité des pratiques actuelles en soins palliatifs, et de l'accompagnement proposé en maison de retraite, l'implémentation de ce type de programme représente en elle-même une avancée considérable. Dommage que la France n'ait pas participé... Les résultats sont bien sûr décevants mais peuvent être expliqués par le choix des événements (ne ciblant pas suffisamment les différentes dimensions du programme), le temps d'implémentation (un peu court d'après les auteurs pour mettre réellement en application et intégrer l'ensemble des composantes du programme), ... Une évaluation par un intervenant extérieur aurait probablement été intéressante, concernant notamment l'identification des besoins, des problématique (du résident et de sa famille), la prise en charge proposée (douleur, dépression...). La prise en compte de la famille me paraît aussi intéressante mais peu d'informations sont données ici.

Mots-clés

Essai contrôlé randomisé, Institution, Personnes âgées, Soins palliatifs

Analysé par Valérie Bergua, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

14. Wang Z, Marseglia A, Shang Y, Dintica C, Patrone C, Xu W. **Leisure activity and social integration mitigate the risk of dementia related to cardiometabolic diseases: A population-based longitudinal study.** *Alzheimers Dement.* 2019. [doi:10.1016/j.jalz.2019.09.003](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.09.003)

Analyse critique

Les activités de loisir et l'intégration sociale module le risque de démence lié aux maladies cardiométaboliques : une étude longitudinale en population.

Synthèse

Les facteurs de risque cardiovasculaires ou métaboliques sont associés à un risque plus élevé de développer une démence. Par ailleurs, être engagé dans des activités de loisirs, stimulantes ou sociales est associé à un risque plus faible de développer une démence. Les auteurs souhaitent évaluer si un mode de vie actif peut moduler le risque de démence conféré par les facteurs de risque cardiométaboliques. Les données sont issues d'une étude longitudinale suédoise (SNAC-K) initiée en 2001-2004 et ayant inclus 3363 sujets de plus de 60 ans. Un total de 2648 sujets suivis 12 ans participent à cette analyse. Un score de maladie cardiométabolique a été créé variant de 0 à 3, selon la présence de diabète, d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de maladie cardiaque. Un score d'activité de loisir a été créé, incluant 26 activités physiques, des activités mentales et des activités sociales, puis a été catégorisé en 3 : activité faible, modérée et élevée. Enfin, un score de réseau social a été créé à partir d'un questionnaire à 10 items évaluant la connexion sociale et le support social. Là également, le score a été divisé en 3 : réseau pauvre, modéré et riche.

Résultats : Les 2648 sujets étaient âgés de 73,6 ans en moyenne et à l'inclusion, 27,8% avaient ou moins une maladie cardiométabolique. Durant le suivi, 291 sujets ont développés une démence. Le risque de démence était plus élevé chez les diabétiques (HR=1,64), les sujets ayant eu un AVC (HR=1,53) et ceux ayant une maladie cardiaque (HR=1,55). Etre engagé dans des activités de loisir à un niveau modéré ou élevé ou avoir un réseau social modéré ou riche était associé à un risque plus faible de développer une démence.

La présence d'une maladie cardiométabolique n'était plus associée à un risque plus élevé de démence chez les sujets engagés dans des activités de loisir modérées ou élevées (HR=1,25, $p<0,306$) alors qu'il restait élevé (HR=3,06, $p<0,001$) chez ceux ayant un score faible d'activité de loisir. La situation était similaire pour le réseau social (HR=1,23, $p<0,28$ pour un réseau modéré à riche, HR=1,95, $p<0,002$ pour un réseau pauvre).

Chez les sujets n'ayant pas de maladie cardiométabolique et ayant un score faible d'activité de loisir, le risque de démence était plus élevé (HR=1,60, $p<0,012$). Par contre, il n'y avait pas d'association entre un réseau pauvre et le risque de démence (HR=0,84, $p<0,392$).

Discussion : Le fait d'être engagé dans des activités de loisir ou dans un réseau social semble limiter l'effet des facteurs cardiométaboliques sur le risque de démence. Les mécanismes mis en jeu seraient l'hypothèse vasculaire (les activités de loisir pourraient améliorer la santé cardio et cérébro-vasculaire, retardant l'apparition clinique des symptômes) ou l'hypothèse de la capacité de réserve (les activités permettraient de développer des ressources neurales qui compenseraient les effets des facteurs cardiométaboliques).

Commentaires

C'est une approche intéressante qui ouvre la voie vers une prévention. Toutefois, les scores évaluant les activités et le réseau social sont relativement hétérogènes et composites. Il est difficile de retirer de ces scores le profil de prévention idéal permettant de réduire le risque de démence. Une autre hypothèse non évoquée serait tout simplement le profil psychologique des sujets qui sont engagés dans des activités de loisir ou un réseau social plus riche. Cette personnalité ne serait-elle pas à l'origine de ce moindre risque, en gérant mieux ces facteurs de risque et sa santé en général ? Engager quelqu'un dans des activités de loisir si par ailleurs il n'a pas le profil psychologique « favorable » pourrait ne pas être bénéfique.

Mots-clés

Activités de loisir, Démence, Facteur vasculaires, Prévention

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

15. Williams DM, Finan C, Schmidt AF, Burgess S, Hingorani AD. **Lipid lowering and Alzheimer's disease risk: a Mendelian randomization study.** Ann Neurol. 2020;87(1):30-9. [doi:10.1002/ana.25642](https://doi.org/10.1002/ana.25642)

Analyse critique

Réduction des lipides et risque de maladie d'Alzheimer : une étude de randomisation mendélienne.

Synthèse

La randomisation mendélienne vise à évaluer, dans une étude d'observation, « l'effet causal » d'un facteur de risque modifiable, en utilisant les variants génétiques lui étant associés comme proxys d'exposition (variables instrumentales).

Dans le contexte où les médicaments diminuant les niveaux de lipides circulants (cholestérol-LDL) ont été proposés comme thérapies candidates dans la maladie d'Alzheimer (MA), cette étude propose une randomisation mendélienne sur les variants génétiques codant pour les cibles de ces médicaments hypolipémiants : HMGCR pour la cible des statines, PCSK9 pour la cible des inhibiteurs PCSK9 (evolocumab et alirocumab), NPC1L1 pour ezetimibe et ApoB pour mipomersen.

Les polymorphismes de chaque gène ont été sélectionnés, pondérés, et combinés en un score allélique à partir de trois précédents GWAS portant sur les concentrations sanguines en LDL-C.

Les associations avec la MA ont été étudiées dans deux grands consortium : the International Genomics of Alzheimer's Project (IGAP) et the Psychiatric Genomics Consortium (PGC), soit un échantillon total de 24 718 cas et 56 685 témoins.

Cette étude de randomisation mendélienne ne soutient pas le rôle des statines, ou des médicaments inhibiteurs de NPC1L1 ou des bloqueurs de la production d'ApoB dans la prévention de la MA, mais suggère un effet délétère de l'exposition aux inhibiteurs PCSK9.

Commentaires

Un point critique des études de randomisation mendélienne, est la question de la pertinence des variables instrumentales : quelle proportion de la variabilité du facteur d'exposition d'intérêt expliquent-elles ? Ce résultat n'est pas mentionné ici. A noter tout de même que la même analyse conduite sur la maladie cardiaque coronarienne – pour laquelle ces médicaments sont recommandés – fournissait le résultat attendu d'un risque diminué, ce qui conforte quant à la pertinence globale de l'approche.

Les auteurs insistent globalement sur la prudence à adopter dans l'interprétation des résultats qui nécessitent d'être répliqués et qui remettraient en question le rôle de l'hypercholestérolémie dans l'étiologie de la MA. Pour expliquer l'éventuel effet délétère de l'inhibition de PCSK9 dans la MA, il est suggéré que PCSK9 serait impliqué dans d'autres voies biologiques que la régulation du cholestérol circulant, notamment la promotion de la neurogenèse au cours du développement (réserve cérébrale).

Les essais contrôlés randomisés restent le gold standard pour évaluer la causalité. Concernant les statines, l'essai « SIMaMCI » lancé en 2009 sur 445 participants MCI et achevé en 2019 devrait apporter davantage d'éléments pour évaluer leur efficacité pour prévenir la progression du déclin cognitif et la conversion vers la démence.

Mots-clés

Alzheimer, Cholestérol, Lipides, Médicament, Statines

Analysé par Sophie Lefèvre Arbogast, 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 trois articles supplémentaires est présentée dans la base **BiblioDem** et non dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé. <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.

1. Blue EE, Horimoto A, Mukherjee S, Wijsman EM, Thornton TA. **Local ancestry at APOE modifies Alzheimer's disease risk in Caribbean Hispanics**. *Alzheimers Dement*. 2019;15(12):1524-32. [doi:10.1016/j.jalz.2019.07.016](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.07.016)

Mots-clés : ApoE, démence

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

2. Lipnicki DM, Makkar SR, Crawford JD, Thalamuthu A, Kochan NA, Lima-Costa MF, et al. **Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: A COSMIC collaboration cohort study**. *PLoS Med*. 2019;16(7):e1002853.

[doi:10.1371/journal.pmed.1002853](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002853)

Mots-clés : Cognition, Facteurs de risque, Méta-analyse

Analysé par Sophie Pilleron, Department of Public Health, University of Otago, Wellington, New Zealand

3. Ording AG, Veres K, Horvath-Puho E, Glymour MM, Rorth M, Henderson VW, et al. **Alzheimer's and Parkinson's Diseases and the Risk of Cancer: A Cohort Study**. *J Alzheimers Dis*. 2019;72(4):1269-77. [doi:10.3233/jad-190867](https://doi.org/10.3233/jad-190867)

Mots-clés : Cancer, Démence, Maladie de Parkinson

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux