

# BIBLIODem

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

**Volume 17, numéro 2, Février / Mars 2020**

Nombre de Références retenues : **12**

**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. Anderson EL, Howe LD, Wade KH, Ben-Shlomo Y, Hill WD, Deary IJ, et al. **Education, intelligence and Alzheimer's disease: evidence from a multivariable two-sample Mendelian randomization study.** Int J Epidemiol. 2020. [doi:10.1093/ije/dyz280](https://doi.org/10.1093/ije/dyz280)

## Analyse critique

Niveau d'études, intelligence et maladie d'Alzheimer : éléments d'une étude de randomisation mendélienne à 2 facteurs.

## Synthèse

Il est admis qu'un niveau d'études élevé est associé à un risque plus faible de développer une maladie d'Alzheimer (MA). Les mécanismes expliquant cette relation sont incertains, ce qui peut avoir des conséquences dans le cas de la mise en place d'études d'intervention. En effet, quel est le rôle de l'intelligence dans cette relation ? Si la relation causale est dans le sens que l'intelligence augmente le niveau d'études, son association avec la MA serait biaisée par l'intelligence, et les interventions visant à augmenter le niveau d'études seraient inefficaces. Les auteurs se proposent d'évaluer l'effet de l'intelligence sur le niveau d'études et vice versa (un meilleur niveau d'études pourrait en effet augmenter l'intelligence) et l'effet indépendant et conjoint de ces 2 facteurs sur le risque de MA. Pour cela, les auteurs mettent en œuvre une étude de randomisation mendélienne qui est destinée à évaluer la relation causale entre ces 2 facteurs et la MA. La randomisation mendélienne est une forme d'analyse de variables instrumentales dans laquelle des variants génétiques sont utilisés comme des indicateurs d'une exposition environnementale. En raison de leur distribution aléatoire, les variants associés à une exposition sont indépendants des facteurs de confusion potentiels, ce qui permet de s'approcher d'une relation causale. Les auteurs ont identifié les marqueurs génétiques associés à l'intelligence (mesurée par le QI), au niveau d'études (le nombre d'année d'études) et ont évalué d'une part si les marqueurs de l'intelligence étaient associés au niveau d'études, si les marqueurs du niveau d'études étaient associés à l'intelligence et si ces marqueurs étaient associés à la MA.

Les auteurs observent que chacun des facteurs joue sur l'autre (l'intelligence augmente le nombre d'années d'études et le nombre d'année d'études augmente l'intelligence). En outre, l'augmentation d'un écart-type (ET) de niveau d'étude (3,6 ans) réduit de 37% le risque de MA et que l'augmentation d'un ET de QI (15 points) réduit le risque de MA de 35%. Toutefois, quand les 2 facteurs sont analysés ensemble, seule l'intelligence est associée à une réduction du risque de MA (OR=0,51 pour le QI, OR=1,04 pour le niveau d'études).

Les auteurs concluent que la relation entre l'intelligence et le niveau d'études est bidirectionnelle et que les effets sur la MA sont largement expliqués par l'intelligence. L'interprétation n'est pas de conclure à une association erronée entre niveau d'études et MA mais plutôt qu'il existe un effet du niveau d'études largement médié par l'intelligence. Il en résulte qu'augmenter le niveau d'études peut avoir des conséquences bénéfiques sur l'incidence de la MA mais que des actions ciblées pour améliorer certains aspects de l'intelligence (entraînement cognitif ?) peuvent également être proposées.

## Commentaires

Les auteurs sont prudents dans leurs conclusions et ne veulent surtout pas faire croire que la relation entre niveau d'études et MA est essentiellement due à un facteur de confusion. Le point faible pour ma part reste la définition de l'intelligence, mesurée par le QI qui évalue les aptitudes à exécuter certaines tâches, dont certaines sont très influencées par l'apprentissage reçu durant sa scolarité. Le raisonnement est un peu circulaire, ce qui est montré par l'association bidirectionnelle retrouvée entre les 2 facteurs. Par ailleurs, la qualité d'une étude de randomisation mendélienne réside dans la capacité des marqueurs génétiques à représenter la variable d'exposition, souvent mesurée par la part de variance du facteur expliquée par les marqueurs génétiques. Hélas, aucune information n'est disponible sur ce point, et il est possible que cette analyse ne repose que sur une quantité d'information assez faible.

## Mots-clés

Alzheimer, Niveau d'études, Génétique

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Elman JA, Panizzon MS, Gustavson DE, Franz CE, Sanderson-Cimino ME, Lyons MJ, et al. **Amyloid-beta Positivity Predicts Cognitive Decline but Cognition Predicts Progression to Amyloid-beta Positivity.** Biol Psychiatry. 2020. [doi:10.1016/j.biopsych.2019.12.021](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.12.021)

### Analyse critique

La positivité de l'amyloïde- $\beta$  prédit le déclin cognitif mais la cognition prédit la progression vers la positivité amyloïde- $\beta$

### Synthèse

Avec les données de l'étude ADNI, les auteurs ont étudié le risque de passage à la  $\beta$ -amyloïde positivité chez les sujets initialement A  $\beta$  négatifs. 292 sujets non déments A  $\beta$  négatifs (MCI ou considéré normaux) ont été suivis pendant quatre ans environ et 40 sont devenus A  $\beta$  positifs. Un score composite global des tests neuropsychologiques réalisés à l'inclusion dans la cohorte et un sous-score de mémoire sont prédicteurs du passage à la positivité indépendamment des taux de biomarqueurs, de l'ApoE 4, du niveau d'étude et de l'âge. A performances égales, un niveau d'études élevé est prédicteur du passage à la positivité. Les résultats des biomarqueurs à la limite des seuils de positivité expliquent partiellement ces résultats.

### Commentaires

Une démonstration que l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer n'est pas aussi simple qu'attendue. Peut-être même que c'est chez les sujets A  $\beta$  négatifs qui vont devenir A  $\beta$  positifs que les traitements anti-amyloïdes seraient les plus intéressants. Ce travail est, de plus, important pour les capacités de réserve et leur prise en compte dans la stratégie de prise en charge du déclin cognitif.

### Mots-clés

Démence, Méthode, Morbidité

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

3. Holland TM, Agarwal P, Wang Y, Leurgans SE, Bennett DA, Booth SL, et al. **Dietary flavonols and risk of Alzheimer dementia**. Neurology. 2020. [doi:10.1212/wnl.0000000000008981](https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000008981)

### Analyse critique

Apports alimentaires en flavonols et risque de maladie d'Alzheimer

### Synthèse

Les flavonols sont des nutriments aux propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires ayant montré des résultats encourageant pour réduire la neuropathologie Alzheimer (amyloïde, tau, microgliose) chez l'animal. Les auteurs proposent d'étudier l'association entre les apports alimentaires en flavonols et le risque de maladie d'Alzheimer (MA) chez l'homme, à partir des données de la cohorte Rush Memory and Aging Project (MAP ; Chicago, USA ; 1997-aujourd'hui).

Les apports alimentaires en flavonols (total et sous-espèces : isorhamnétine, kaempférol, myricétine, quercétine) ont été estimés à partir d'un questionnaire de fréquence de consommation en 144 aliments, administré en 2004 (inclusion dans l'étude), et de la base de données de l'USDA sur les teneurs en flavonoïdes dans les aliments.

Les cas de MA ont été diagnostiqués annuellement à partir d'examens neuropsychologiques et cliniques. Les cas prévalents au moment de l'enquête nutritionnelle ont été exclus.

Sur les 921 participants inclus (âge moyen [et]=81 [7] ans, 75% femmes), 220 ont été diagnostiqués avec une MA au cours d'un suivi moyen [et] de 6 [3] ans.

Dans des modèles de Cox ajustés sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, le statut ApoE4, la pratique d'une activité cognitive et physique, le diabète, l'hypertension, les antécédents d'infarctus du myocarde et d'AVC, les symptômes dépressifs, l'IMC, les apports en vitamine E, lutéine, folates, oméga-3, graisses saturées : les apports alimentaires en flavonols totaux, kaempférol, quercétine, isorhamnétine et myricétine étaient associés à un risque diminué de MA (de 51% [95% CI : 21-70%], 48% [17-67%], 40% [3-62%], 43% [12-66%], 38% [2-61%] respectivement, pour la comparaison des quintiles extrêmes Q5 vs Q1 ; p de tendance linéaire <0,02). Lorsque tous les flavonols étaient considérés simultanément, seul le kaempférol restait significativement associé à un risque diminué de démence ; de même en analyse de sensibilité excluant les 217 MCI à l'inclusion.

### Commentaires

La MAP est une cohorte en population générale bien caractérisée, et cette étude apparait bien conduite et décrite (facteurs d'ajustement, analyses de sensibilité...).

Le kaempférol est principalement retrouvé dans les légumes verts à feuille (épinards, chou kale, brocoli) et ces résultats vont donc dans le sens des précédant travaux du groupe (Morris, légumes verts à feuille et MIND diet).

A noter toutefois que les limites des études épidémiologiques sur enquête nutritionnelle sont nombreuses. On peut citer le biais de rappel/déclaration (d'autant plus important chez une population aussi âgée), la précision des questionnaires alimentaires (nombre d'items, taille des portions) mais aussi la précision des bases de données sur la teneur en polyphénols dans les aliments (USDA aux Etats-Unis, Phénol-Explorer en Europe). Les apports alimentaires moyens en flavonols estimés à 9 mg/j dans la présente étude étaient ainsi estimés à 19 mg/j, 33 mg/j, 52 mg/j dans d'autres études américaines et françaises plus jeunes (NHS, 3C, SUVIMAX...). Réelles différences entre population ou imprécision de mesure ? Dans tous les cas, la question de la réplicabilité de ces résultats dans d'autres populations se pose. Par ailleurs, il reste difficile d'isoler les effets de nutriments apportés par les mêmes sources alimentaires : vitamine C, lutéine, folates... tous déjà associés à un risque diminué de démence/MA et qui agissent probablement de concert pour protéger le cerveau.

Dans l'ensemble, peu d'études sont disponibles sur les flavonols et ces résultats encouragent à de nouveaux travaux chez l'homme comme chez l'animal ; incluant éventuellement des mesures biologiques pour pallier les limites des enquêtes alimentaires et mieux comprendre les mécanismes sous-jacents.

### Mots-clés

Alzheimer, Nutrition, Polyphénols

Analysé par Sophie Lefèvre-Arbogast, Rush University Medical Center, Chicago IL, USA

4. Kim JW, Byun MS, Yi D, Lee JH, Ko K, Jeon SY, et al. **Association of moderate alcohol intake with in vivo amyloid-beta deposition in human brain: A cross-sectional study.** PLoS Med. 2020;17(2):e1003022. [doi:10.1371/journal.pmed.1003022](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003022)

### Analyse critique

Association entre une consommation modérée d'alcool et le dépôt de protéine amyloïde dans le cerveau humain in vivo : une étude transversale.

### Synthèse

Une consommation modérée d'alcool a été de nombreuses fois associée à un risque plus faible de développer une maladie d'Alzheimer. Les auteurs se proposent d'étudier si la consommation d'alcool est associée à la charge amyloïde cérébrale ainsi qu'aux lésions cérébrales identifiées en imagerie médicale. Au total, 414 sujets inclus dans l'étude longitudinale sud-coréenne KBASE ont fait l'objet d'une évaluation de la charge amyloïde par PET PIB, d'un PET FDG évaluant le métabolisme cérébral du glucose et d'une IRM permettant d'évaluer la présence d'hypersignaux de la substance blanche (HSB). Tous les sujets étaient cognitivement normaux (n=280) ou avaient un MCI (n=134). La consommation d'alcool était classée en non buveurs, moins d'un verre par semaine (buveur léger), 1 à 13 verres par semaine (buveur modéré) et plus de 14 verres par semaine (gros buveur). La positivité à la protéine amyloïde ou la quantité de traceur détectant la protéine amyloïde ont été analysées en fonction de la quantité d'alcool consommée.

Parmi les 414 sujets analysés, 225 étaient non buveurs (54,8%), 16 buveurs légers (3,8%), 125 buveurs modérés (30,2%) et 46 gros buveurs (11,1%). Toutes les consommations d'alcool étaient associées à une plus faible proportion de positivité à la protéine amyloïde mais seuls les buveurs modérés montraient une association significative, après ajustement sur différents facteurs de confusion, dont le statut cognitif. Par contre, aucune association n'était observée avec le métabolisme du glucose ou la pathologie neurovasculaire.

### Commentaires

Cette étude transversale montre que les consommateurs modérés d'alcool ont une charge amyloïde plus faible mais pas moins de lésions cérébro-vasculaires. C'est un peu paradoxal puisqu'on s'attend à ce que la consommation d'alcool puisse jouer sur ce paramètre. Malheureusement, les auteurs ne proposent aucune explication sur l'effet de l'alcool sur la protéine amyloïde. On se retrouve devant le même problème, est-ce le contenu du verre qui compte, ou l'attitude du buveur modéré, qui pourrait avoir d'autres comportements favorables (à l'heure actuelle non encore identifiés) à l'origine de cette plus faible charge amyloïde ? La question reste en suspens et on risque d'accumuler de nombreuses autres études avant d'obtenir une réponse à cette question.

### Mots-clés

Alcool, Alzheimer

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

5. Lee ATC, Richards M, Chan WC, Chiu HFK, Lee RSY, Lam LCW. **Higher dementia incidence in older adults with poor visual acuity.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020  
[doi:10.1093/gerona/glaa036](https://doi.org/10.1093/gerona/glaa036)

### Analyse critique

Une acuité visuelle basse est associée à une incidence de la démence plus élevée

### Synthèse

Ce papier a pour objectif d'étudier le risque de démence en fonction des troubles visuels en essayant de tenir compte de la causalité inverse.

Pour cela les auteurs se sont basés sur les données issues de la cohorte Elderly Health Centers composée de 15 576 chinois âgés de 65 ans et plus (moy : 74,7) non déments et avec des mesures d'acuité visuelle à l'inclusion. Une évaluation annuelle des caractéristiques sociodémographiques, des habitudes de vie et des comorbidités a été effectuée lors de visites dans des centres de santé spécifiques aux personnes âgées ainsi qu'une évaluation cognitive avec une administration de tests n'impliquant pas la vision (rappel différé et Abbreviate mental test) et une évaluation fonctionnelle. Tous les cas potentiels de démence ont été revus et confirmés par un comité d'experts composé de gériatres selon les critères de la CIM-10 et de la Clinical Dementia Rating Scale (CDR) spécifique à la MA. Les personnes perdues de vue ont été activement recherchées et une évaluation clinique par téléphone par des gériatres a été réalisée quand c'était possible. L'acuité visuelle de loin a été évaluée à l'aide de l'échelle de Snellen avec la correction habituellement portée.

L'acuité visuelle moyenne était de 3,5/10ème, 57,2% avaient des troubles visuels (TV) légers ([3,2/10ème - 5/10ème]), 30,3% des TV modérés ([0,1/10ème– 3,2/10ème]) et 3,0% des TV sévères ( $\leq 0,1/10ème$ ). Au cours des 6 ans de suivi (médiane=5 ans), 1349 (8,7%) sont devenus déments avec un risque de démence augmenté chez les personnes avec des TV légers (HR=1,6 ; p=0,002), modérés (HR=2,3 ; <0,001) et sévères (10,8 ; p<0,001) à l'inclusion. Après l'exclusion des déments survenus entre l'inclusion et le suivi à 3 ans (étude de la causalité inverse, n=761), le risque de démence entre le suivi à 4 ans et à 6 ans était augmenté pour les TV modérés (HR=2,1 ; <0,001), et sévères (8,7 ; p<0,001) mais plus pour les TV légers (1,2 ; p=0,31). Pour l'évolution de la vision au cours du suivi, les auteurs n'ont pas trouvé de différence de déclin visuel (entre inclusion et 3 ans) entre les déments/non déments (entre 4 et 6 ans).

### Commentaires

C'est une étude basée sur un effectif très important, utilisant un diagnostic clinique de démence, s'appuyant sur des tests cognitifs non visuels, et avec des mesures d'acuité visuelle. Toutefois les effectifs sont parfois trop faibles, notamment pour les troubles visuels sévères qui sont associés à des HR particulièrement élevés mais imprécis.

L'objectif de tenir compte de la causalité inverse est très intéressant et pertinent, plusieurs hypothèses allant dans ce sens. Toutefois, choisir d'exclure des déments diminue forcément la puissance de l'analyse statistique et entraîne potentiellement une sous-estimation du risque de démence. De plus, l'hypothèse de proportionnalité des risques spécifique au modèle de Cox n'est plus respectée. Néanmoins, les associations restant significatives après exclusion des déments, les relations semblent assez fortes pour résister à cet écart. Une alternative serait tout de même de tester un effet dépendant du temps en comparant l'effet des troubles visuels sur la démence avant/après 3 ans de suivi. Toutefois, étudier la causalité inverse sur un suivi de 6 ans me paraît assez court. Pour conclure, malgré ces limites, il s'agit d'une jolie étude qui apporte des éléments supplémentaires sur l'association entre la vision et le risque de démence, pour laquelle il y a très peu d'études.

### Mots-clés

Démence, Œil

Analysé par Virginie Naël, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

6. Niznik JD, Zhao X, He M, Aspinall SL, Hanlon JT, Nace D, et al. **Impact of deprescribing AChEIs on aggressive behaviors and antipsychotic prescribing.** *Alzheimers Dement.* 2020;16(4):630-40. [doi:10.1002/alz.12054](https://doi.org/10.1002/alz.12054)

### Analyse critique

L'impact de la suppression des AChEIs sur les comportements agressifs et la prescription d'antipsychotiques

### Synthèse

L'inhibiteur de l'acétylcholinestérase est un médicament dont l'utilisation est très répandue. Il y a plusieurs effets positifs attribués à l'utilisation courante des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChEIs). Cependant, son utilisation habituelle chez les personnes atteintes de démence grave chez les personnes âgées est controversée. La présente étude évalue l'impact de la déprescription des AChEIs sur les comportements agressifs et les nouvelles prescriptions d'antipsychotiques sur un large échantillon national de résidents ayant une démence sévère dans les maisons de retraite. Les comportements agressifs correspondaient aux agressions verbale et physique, comportement inapproprié et résistance aux soins dans les 7 jours précédents, et la prise d'une nouvelle prescription d'antipsychotique. Il s'agit d'une étude rétrospective de cohorte utilisant les données longitudinales d'un million de bénéficiaires de l'assurance-maladie MEDICARE âgés de 65 ans et plus. Deux échantillons ont été constitués, l'un pour étudier les comportements agressifs (E1) et l'autre les nouvelles prescriptions d'antipsychotiques. L'arrêt des AChEIs était de 22,8% dans le sous-échantillon E1 et de 19,1% dans le sous-échantillon E2. L'arrêt de prescription d'AChEIs n'était pas associé à une augmentation des comportements agressifs.

Parmi les non-utilisateurs d'antipsychotiques, 2,0 % des résidents ayant arrêté les AChEIs ont reçu une nouvelle ordonnance pour un antipsychotique pendant le suivi, contre 5,8 % des résidents continuant les AChEIs. Dans les analyses non ajustées et ajustées, la déprescription des AChEIs était associée à une diminution de la probabilité de recevoir une nouvelle ordonnance pour un antipsychotique ( [OR] = 0,47, 95 % IC : [0,38, 0,59], P < 0,001 ; OR ajusté [aOR] = 0,52, 95 % IC : [0,40, 0,68], P < 0,001). La généralisation de nos conclusions est limitée aux résidents de maisons de soins infirmiers atteints de démence grave et peut ne pas s'appliquer aux adultes âgés atteints de maladies moins graves ou à ceux qui se trouvent dans d'autres milieux.

### Commentaires

Les résultats de cette étude sont importants. En effet, pour la première fois dans un large échantillon de résidents de maisons de retraite, cette étude a été conduite spécifiquement pour déterminer l'impact de la déprescription des AChEIs sur les comportements agressifs et la prescription d'antipsychotiques. Sur la base de ces résultats, on voit une contribution importante à la littérature concernant les implications potentielles de la déprescription des AChEIs en matière de sécurité pour une population âgée de 65 ans et plus, atteint de démence sévère. Au contraire, la déprescription d'AChEIs n'a pas été associée à une aggravation des comportements agressifs ou à une augmentation de prescription d'antipsychotiques. Ce résultat offre une opportunité raisonnable pour réduire la charge médicamenteuse. Il y a plusieurs limites à cette étude, qui inclut un suivi relativement court (2015-2016) et qui se limite aux résidents des maisons de retraite atteints de démence grave et peut donc ne pas s'appliquer aux adultes âgés qui ne sont pas atteints de maladie grave ou à d'autres établissements. Une autre limite réside dans l'absence de la connaissance des causes de l'arrêt des AChEIs. Les patients évoluant vers un état apathique, il est décidé de réduire la charge médicamenteuse, et par essence, les sujets ne présentent pas de comportement agressif et ne nécessitent pas d'antipsychotiques. L'étude soulève aussi la question de savoir si d'autres agents pharmacologiques devraient être utilisés, autres que par exemple les antipsychotiques qui n'ont pas donné de bons résultats pour des raisons de sécurité.

### Mots-clés

Démence, Inhibiteurs cholinestérase, Traitement, Troubles du comportement

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

7. Pichet Binette A, Gonneaud J, Vogel JW, La Joie R, Rosa-Neto P, Collins DL, et al. **Morphometric network differences in ageing versus Alzheimer's disease dementia.** Brain. 2020;143(2):635-49. doi:10.1093/brain/awz414

## Analyse critique

Les différences morphométriques des réseaux neuronaux dans le vieillissement en comparaison à la maladie d'Alzheimer (MA)

## Synthèse

L'âge, comme la maladie d'Alzheimer (MA) sont associés à l'atrophie corticale et à des modifications de l'organisation des réseaux neuronaux. L'objectif de cet article était d'évaluer la variabilité des volumes de substance grise (SG) et des réseaux neuronaux dans le vieillissement non pathologique et la MA. Les patients ont été sélectionnés à partir des bases de données transversales des études « Functional connectome project » et « Human connectome project » (sujets jeunes sans troubles cognitifs) ; « PREVENT-AD » (sujets âgés à risque de développer une MA sur l'histoire familiale) et « Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 » (sujets âgés sans troubles cognitifs, avec « mild cognitive impairment » (MCI) tardif, ou MA). Les volumes de SG ont été obtenus à partir de segmentations des séquences T1 (IRM 3 Tesla) sous le logiciel SPM12. Une analyse en composantes indépendantes (« ICA ») a été menée pour déterminer la covariance des régions de SG. Trente composantes ont été extraites et binarisées pour retenir uniquement les voxels significatifs. Les cartes obtenues représentaient les « réseaux morphométriques », et les volumes de SG ont été extraits pour chaque réseau. Au total, 1019 sujets ont été inclus, répartis en 3 groupes : jeunes asymptomatiques (n = 468, 18 à 35 ans), âgés asymptomatiques (n = 430, 55 à 90 ans), et âgés symptomatiques type MA (MCI tardif et MA, n = 121, 58 à 88 ans). Le réseau préfrontal médial était le plus discriminant des groupes jeunes et âgés asymptomatiques (aire sous la courbe AUC = 0,96). Le réseau temporal médial incluant l'hippocampe et l'amygdale était le plus discriminant des groupes âgés asymptomatiques et symptomatiques type MA (AUC = 0,83). Dans la plupart des réseaux, un effet additif de l'âge et de la MA a été observé sur les volumes de SG. L'analyse par corrélations de l'homogénéité des patterns corticaux a montré une homogénéité au sein des groupes asymptomatiques, mais une hétérogénéité des patterns au sein du groupe des âgés symptomatiques type MA. Ces patterns corticaux permettaient de discriminer les groupes âgés asymptomatiques et âgés symptomatiques (différences des coefficients de corrélations entre ces groupes  $Z = 2,1$ ,  $p = 0,04$ ), mais pas les groupes asymptomatiques jeunes et âgés ( $Z = 1$ ,  $p = 0,3$ ). L'hétérogénéité des volumes de SG était significativement plus importante dans le groupe des âgés symptomatiques type MA (coefficient de variation 17,8% versus 10,8 à 11,8% dans les groupes des asymptomatiques jeunes et âgés). Ces résultats ont été confirmés par réplication sur une cohorte indépendante. Des analyses additionnelles ont montré que le statut amyloïde avait peu d'influence sur les résultats dans le groupe des âgés asymptomatiques (63 sujets amyloïde + sur 283). De plus, dans la cohorte ADNI, en comparaison aux sujets « MCI converters » (n = 18), les sujets « non-converters » avaient un pattern global de réseaux corticaux se rapprochant de celui du groupe des jeunes asymptomatiques. En conclusion, l'âge et la MA ont des effets additifs sur l'atrophie corticale, mais l'hétérogénéité des volumes de SG et des réseaux corticaux correspondants sont une caractéristique de la MA. La préservation de l'organisation de ces réseaux est associée à un risque plus bas de conversion vers un MCI.

## Commentaires

Article riche tant sur le nombre de sujets analysés (bien qu'en transversal), que sur les nombreuses analyses réalisées permettant une exploitation approfondie des données. Il conforte le faible apport de l'atrophie corticale comme biomarqueur pouvant dissocier les effets de l'âge des effets de la pathologie MA. Par contre, il met en évidence l'importance de l'hétérogénéité des volumes et réseaux corticaux dans la pathologie type MA. Les résultats concernant les « MCI converters » sont cependant à interpréter avec précaution car réalisés sur un petit nombre de sujets.

## Mots-clés

Alzheimer, IRM, Réseaux cérébraux

Analysé par Sharmilla Sagnier, UNV Bordeaux



8. Sabbagh M, Sadowsky C, Tousi B, Agronin ME, Alva G, Armon C, et al. **Effects of a combined transcranial magnetic stimulation (TMS) and cognitive training intervention in patients with Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement.* 2020;16(4):641-50. [doi:10.1016/j.jalz.2019.08.197](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.08.197)

### Analyse critique

Effets d'une stimulation magnétique transcrânienne (SMT) combinée à une intervention d'entraînement cognitif chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

### Synthèse

À ce jour, la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr), basée sur le principe de l'induction électromagnétique, constitue l'une des méthodes non invasives les plus étudiées. Ces approches sont nouvelles au sein des thérapies liées à la Maladie d'Alzheimer (MA), et les résultats préliminaires sont encourageants.

Pour autant malgré des résultats très prometteurs, aucune étude à ce jour n'a étudié la sécurité de cette méthode.

Ainsi, les auteurs proposent d'évaluer grâce à un essai clinique, l'efficacité et la sécurité d'un traitement quotidien de 6 semaines de SMTr chez des patients atteints de MA. La thérapie proposée combinait de courtes périodes de stimulation transcrânienne avec un entraînement cognitif informatisé.

Concernant la méthode, l'étude comprenait 131 sujets ayant une démence légère à modérée âgés de 60 à 90 ans issus de 9 centres aux USA et un en Israël, non traités pour la MA, ou sous doses stables d'un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et/ou de mémantine. Les sujets inclus avaient des scores au MMSE compris entre 18 et 26, et des scores de 1 ou 2 à la CDR. Ils ont été inscrits pour un essai clinique prospectif, multicentrique, contrôlé randomisé, en double insu. Des IRM structurelles du cerveau ont été obtenues pour le ciblage par stimulation magnétique transcrânienne. Les zones stimulées étaient l'aire de Broca, de Wernicke, les cortex préfrontal dorsolatéral droit et gauche et les lobes pariétal inférieur droit et gauche. Les principaux outils d'évaluation de l'efficacité étaient « l'Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive (ADAS-Cog) et le « Clinical Global Impression of Change » (ADSC-CGI-C). Les critères d'évaluation de l'étude étaient basés sur le calcul du changement moyen par rapport à ces deux échelles à une et à six semaines après l'intervention (semaine 7 et semaine 12). 129 participants ont été randomisés pour recevoir un traitement actif plus des soins standards ou des traitements fictifs plus des soins standards.

Les sujets avec l'ADAS-Cog à l'inclusion  $\leq 30$  (~85% de la population de l'étude) ont montré un bénéfice statistiquement significatif du traitement actif par rapport au traitement fictif. L'analyse des répondants a montré que 31,7 % des participants du groupe actif avaient obtenu une amélioration de 4 points à l'ADAS-Cog, contre 15,4 % pour le groupe fictif.

L'étude a montré que le système de thérapie neuroAD-TM offrait un avantage thérapeutique à faible risque pour les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer légère allant au-delà des soins standards pharmacologiques.

### Mots-clés

Alzheimer, Stimulation transcrânienne, Traitement

Analysé par Marion Pech, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Secnik J, Schwertner E, Alvarsson M, Hammar N, Fastbom J, Winblad B, et al. **Cholinesterase inhibitors in patients with diabetes mellitus and dementia: an open-cohort study of ~23 000 patients from the Swedish Dementia Registry.** *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1). [doi:1136/bmjdr-2019-000833](https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000833)

### Analyse critique

Inhibiteurs de la cholinestérase chez les patients déments diabétiques : une étude de cohorte sur 23 000 patients du registre suédois des démences

### Synthèse

Alors que le diabète est un facteur de risque reconnu de démence, la prise en charge de la démence chez les diabétiques est loin d'être optimale et les diabétiques déments sont moins souvent traités par Inhibiteurs de la cholinestérase (ICE) que les déments non diabétiques. Pourtant des données antérieures de registres vont dans le sens d'une mortalité cardio-vasculaire diminuée chez les patients sous ICE, ce qui pourrait présenter un intérêt particulier pour les diabétiques qui ont un risque cardio-vasculaire particulièrement élevé. Ce papier avait pour objectif d'étudier la mortalité de patients présentant une démence AD ou mixte selon la prise d'ICE, séparément chez des diabétiques et des non diabétiques.

Près de 23 000 patients déments inclus dans le registre national Suédois des démences (existant depuis 2007) ont été analysés. Ce registre est couplé aux registres des traitements, des diagnostics et des causes de décès. Deux types d'analyses ont été réalisées : 1/ sur l'ensemble des patients du registre (avec ajustement) ; 2/ après appariement des patients avec et sans ICE sur un score de propension incluant âge, sexe, cohabitation, type de démence, MMSE, index de comorbidité de Charlson, durée du diabète (pour les diabétiques) et traitements médicamenteux.

22 660 patients déments AD ou mixtes, dont 14% de diabétiques ont été inclus. Au total 66% des diabétiques et 72% des non-diabétiques étaient sous ICE. Globalement les patients sous ICE avaient un risque diminué (d'environ 25%) de mortalité, que ce soit les diabétiques ou les non diabétiques. La diminution observée était en général plus faible dans l'analyse appariée que dans l'analyse sur cohorte totale. Ces résultats étaient surtout observés pour donepezil et galantamine et peu pour rivastigmine. Il n'y avait pas d'effet différentiel selon la dose. Les résultats étaient moins nets par cause de mortalité, pas de réduction de mortalité cardio-vasculaire ou de mortalité diabétique dans le groupe des diabétiques notamment.

### Commentaires

Les diabétiques pourraient bénéficier de la prescription d'ICE autant que les non diabétiques. Cette étude, réalisée à partir d'un registre, n'est bien sûr pas randomisée, avec toutes les limites potentielles. Les sujets sous ICE étaient notamment plus jeunes, avec un MMSE plus élevé, vivaient moins souvent en institution, avaient moins souvent une démence mixte et prenaient plus de traitements. Les auteurs ont tenté de prendre en compte au mieux ces facteurs en réalisant une analyse appariée sur un score de propension. Un biais d'indication ne peut néanmoins pas être exclu. De plus, le pourcentage de prise d'ICE était très important dans cette population, chez les diabétiques comme les non diabétiques, ne reflétant pas la réalité de la prescription en population.

Il est difficile de savoir si l'effet différentiel selon le type d'ICE est réel, en rapport avec des propriétés pharmacologiques différentes des 3 molécules, ou plutôt méthodologique en rapport avec des habitudes de prescription et des fréquences de prescription différentes (pour les analyses par type d'ICE le comparateur correspond aux non traités ou traités par un autre ICE, ce qui peut minorer l'effet de la molécule la moins prescrite).

Des études antérieures sur registres ont déjà évoqué une potentielle réduction de la mortalité chez les patients sous ICE. En plus de cet effet, pouvant passer par une amélioration globale du patient et/ou par des effets pharmacologiques spécifiques anti-inflammatoires notamment, chez les diabétiques les ICE pourrait aussi favoriser une meilleure gestion du traitement anti-diabétique.

Les ICE ont bien sûr des contre-indications mais sous réserve du respect de ces contre-indications il existe peut-être un effet bénéfique à long terme, non évalué dans les essais thérapeutiques ayant un suivi relativement court.

### Mots-clés

Inhibiteurs de la Cholinestérase, Maladie d'Alzheimer, Démence mixte

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

© BiblioDem

10. Stirland LE, Gonzalez-Saavedra L, Mullin DS, Ritchie CW, Muniz-Terrera G, Russ TC. **Measuring multimorbidity beyond counting diseases: systematic review of community and population studies and guide to index choice.** Bmj. 2020;368:m160. [doi:10.1136/bmj.m160](https://doi.org/10.1136/bmj.m160)

### Analyse critique

Mesurer la multimorbidité au-delà d'un dénombrement des maladies : revue systématique des études communautaires et de population et guide pour le choix d'un indicateur.

### Synthèse

Avec une revue systématique de la littérature les auteurs ont analysé les qualités de 35 index de multimorbidité. La multimorbidité est définie à partir de la coexistence de deux maladies chez un même sujet. C'est la première fois semble-t-il que ce type de revue est faite prenant en compte la démence. La littérature a explosé ces dernières années dans le domaine, particulièrement dans le vieillissement. Les index sont classés selon les caractéristiques de l'étude, les composantes de l'index, l'intérêt prédictif, l'applicabilité. Une synthèse est réalisée présentant un avis global sur l'index. Certains index comme le plus connu, l'index de Charlson perdent quelques étoiles, six sont recommandées pour leur qualité globale.

### Commentaires

L'article est avant tout méthodologique, cependant il classe les index selon leur qualité et leur utilité, ce qui peut être adapté pour catégoriser un malade dans un but de prise en charge ou de prédiction.

### Mots-clés

Démence, Morbidité, Méthode

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

11. Stocker H, Nabers A, Perna L, Mollers T, Rujescu D, Hartmann A, et al. **Prediction of Alzheimer's disease diagnosis within 14 years through Aβ misfolding in blood plasma compared to APOE4 status, and other risk factors.** *Alzheimers Dement.* 2020;16(2):283-91. [doi:10.1016/j.jalz.2019.08.189](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.08.189)

### Analyse critique

Prédiction du diagnostic de maladie d'Alzheimer dans les 14 ans par le dosage plasmatique de la mauvaise conformation de l'Aβ comparé au statut ApoE4 et aux autres facteurs de risque

### Synthèse

Cet article évalue l'intérêt pour la prédiction de la maladie d'Alzheimer (MA) d'une méthode immunologique basée sur les anticorps pour extraire tous les peptides Aβ plasmatiques, couplée à une détection par spectroscopie (infrarouge) des Aβ mal conformés ("β-sheet-enriched isoforms"). Un précédent papier de Nabers et al. *EMBO Molecular Medicine* 2018 avait montré : 1/ que ce test plasmatique permettait de différencier des MA prodromales PET-amyloïde + vs des témoins normaux PET-amyloïde – issus de l'étude BioFinder avec une sensibilité à 69% et une spécificité à 86% (AUC 0,78). Des corrélations entre ces dosages plasmatiques et les dosages du liquide cébrospinal d'une part et le SURV au PET-amyloïde d'autre part avaient aussi été retrouvées. 2/que ce test permettait également de différencier des futures MA, en moyenne 8 ans avant le diagnostic (Se=71%, Spe=91%, AUC=0,80) dans la cohorte prospective ESTHER. Ce dernier résultat était spécifique des MA et pas retrouvé pour les démences mixtes ou vasculaires.

Ce papier a pour objectif d'évaluer si ce test plasmatique permet l'identification plus précoce des modifications pathologiques de la MA. Il s'agit d'une analyse cas-témoins nichée dans la cohorte allemande ESTHER (participants 50-75 ans à l'inclusion), portant sur 150 cas déments (âge moyen à l'inclusion 68 ans) identifiés sur une période de 14 ans (59 MA, 34 mixtes, 57 vasculaires) et 620 témoins appariés (69 ans en moyenne à l'inclusion). Le dosage d'Aβ est réalisé sur le plasma congelé à l'inclusion. Sur un seuil identifié sur les précédentes études, 73% des futures MA avaient un Aβ misfolding contre 11 à 12% des témoins et des démences vasculaires et mixtes. La présence d'Aβ misfolding était associée à un risque augmenté de devenir MA, avec des OR à plus de 22 (IC allant de 10 à 73) que ce soit à moyen terme (jusqu'à 8 ans) ou à long terme (de 8 à 14 ans). Le seul autre facteur prédicteur de MA était l'ApoE4 ; les facteurs de risque "classiques" notamment (obésité, HTA, diabète, antécédents cardio-vasculaires) n'étaient pas prédicteurs. L'ajout de l'Aβ misfolding dans le modèle avec ApoE4 augmentait significativement la prédiction (AUC à 0,61 pour ApoE4 seul, 0,81 pour l'Aβ misfolding seul et 0,85 pour les 2). L'Aβ misfolding n'était pas associé aux démences vasculaires ou mixtes.

### Commentaires

L'intérêt est ici de mesurer des changements pathologiques liés à la maladie et pas seulement un risque augmenté sur d'autres critères (facteurs de risque génétiques ou comportementaux), afin de sélectionner des patients dans un objectif de traitement ou de prévention. Les auteurs mettent en avant le fait que leur technique permet d'évaluer une mesure relative d'Aβ-sheet-enriched isoforms ("Aβ secondary structure distribution"), et donc plus robuste et indépendante des variations. Ils discutent l'origine de l'Aβ misfolding, pouvant aussi être périphérique (foie, reins, muscles, poumons) ; l'absence d'association de l'Aβ misfolding avec l'âge ou la CRP semble en faveur d'une origine en lien avec la MA.

Cependant, bien qu'il s'agisse d'une étude de cohorte, les cas de démence sont des cas identifiés (et donc diagnostiqués) auprès des médecins traitants. Mais surtout les témoins sont sélectionnés parmi ceux non déments qui ont continué leur suivi dans ESTHER : on sur-sélectionne donc probablement des supers témoins ! Des régressions logistiques sont faites en considérant les cas jusqu'à 8 ans et de 8 à 14 ans ; probablement pas la meilleure option vu que tous les témoins sont considérés à chaque fois.

A noter une part importante de démences vasculaires dans cette population, pour laquelle on comprend mal si c'est une surreprésentation volontaire ou pas. Il est aussi un peu surprenant qu'aucune tendance n'ait été mise en évidence avec les démences mixtes, alors qu'on pouvait s'attendre à des résultats intermédiaires entre MA et démences vasculaires.

### Mots-clés

A beta, Alzheimer, Biomarqueur, Plasma, Prédiction

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

© BiblioDem

12. Vassilaki M, Syrjanen JA, Kremers WK, Hagen PT, Knopman DS, Mielke MM, et al. **Medical Doctors and Dementia: A Longitudinal Study**. J Am Geriatr Soc. 2020. [doi:10.1111/jgs.16375](https://doi.org/10.1111/jgs.16375)

### Analyse critique

Médecin et Démence : une étude longitudinale.

### Synthèse

Les médecins ont en général une mortalité équivalente au reste de la population, mais ils ont un risque plus élevé de suicide, de burn-out et de maladie mentale. Les auteurs de la Mayo Clinic ont étudié le risque de démence chez les médecins âgés. Dans le cadre de l'étude populationnelle de cohorte Mayo Clinic Study on Aging, 104 médecins âgés de 70 ans et plus ont été suivis tous les 15 mois pour étudier le risque de démence comparativement au reste de la cohorte (3356 sujets). Le suivi médian a été de huit ans. Le risque ajusté de démence incidente n'est pas significativement différent chez les médecins et chez les non médecins ( OR=1,12, IC 95% (0,69-1,82).

### Commentaires

Ouf !

### Mots-clés

Démence, Méthode, Morbidité

**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 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. Cherian L, Wang Y, Holland T, Agarwal P, Aggarwal N, Morris MC. DASH and Mediterranean-Dash Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets are Associated with Fewer Depressive Symptoms Over Time. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020. [doi:10.1093/gerona/glaa044](https://doi.org/10.1093/gerona/glaa044)

**Mots-clés** : Depression, Nutrition, Régime

**Analysé par Perrine André, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

2. Ossenkoppelle R, Lyoo CH, Jester-Broms J, Sudre CH, Cho H, Ryu YH, et al. Assessment of Demographic, Genetic, and Imaging Variables Associated With Brain Resilience and Cognitive Resilience to Pathological Tau in Patients With Alzheimer Disease. JAMA Neurol. 2020. [doi:10.1001/jamaneurol.2019.5154](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.5154)

**Mots-clés** : Alzheimer, Réserve cognitive, Tau

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