

BIBLIODem

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

Volume 17, numéro 6, Août 2020

Nombre de Références retenues : **11**

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. Aschenbrenner AJ, James BD, McDade E, Wang G, Lim YY, Benzinger TLS, et al. **Awareness of genetic risk in the Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN)**. *Alzheimers Dement*. 2020;16(1):219-28. doi:[10.1002/alz.12010](https://doi.org/10.1002/alz.12010)

Analyse critique

Connaissances de son risque génétique dans la cohorte Dominantly Inherited Alzheimer Network

Synthèse

La maladie d'Alzheimer (MA) à forme autosomique dominante se caractérise par une mutation génétique qui conduit à l'apparition précoce de la MA. Ainsi, la connaissance du statut génétique implique de savoir si le patient développera la maladie. Cependant aucune étude n'a été menée pour évaluer si la connaissance même du statut génétique par le patient a une implication sur l'évolution des performances cognitives ou le développement de la maladie, tel que cela a été mis en évidence pour la connaissance du statut APOE ϵ 4 (qui induit un risque accru (mais pas certain) de MA).

L'objectif de cette étude est d'évaluer si la connaissance du risque génétique, chez les sujets issus de familles susceptibles à la MA à forme autosomique dominante, est associée au diagnostic clinique, au déclin cognitif ou à l'évolution des biomarqueurs à l'imagerie.

Cette étude, menée dans la cohorte colombienne DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network), inclus des sujets (porteurs ou non de mutation) issus de familles présentant la forme autosomique dominante de la MA. La connaissance ou non du statut génétique par les sujets était laissée à leur appréciation, à l'inclusion et à tout moment au cours du suivi. L'évolution du diagnostic clinique (CDR – Sum of Boxes), des performances cognitives (score composite), de la dépression (Geriatric Depression Scale) et des biomarqueurs (amyloïde β par PET-PiB, et volume hippocampique) ont été comparés chez les sujets connaissant ou non leur statut génétique à l'inclusion. Les modèles linéaires mixtes étaient estimés séparément chez les porteurs et non-porteurs de mutation. De la même façon, les sujets prenant connaissance de leur statut génétique au cours du suivi ont été comparés à ceux ignorant leur statut, dans une analyse transversale considérant la première visite de suivi après la prise de connaissance du statut génétique ou après l'inclusion.

Parmi les porteurs de mutation (n=123), les sujets connaissant leur statut génétique (n=66) étaient en moyenne plus proche de l'âge du diagnostic estimé, plus vieux, et avait un CDR plus faible, que ceux ne connaissant pas leur statut (n=57). A l'inclusion, aucune différence n'était observée pour les performances cognitives, la dépression ou les biomarqueurs à l'imagerie. Chez les non-porteurs (n=61), les sujets connaissant leur statut génétique (n=18) ne différaient pas des sujets ne le connaissant pas (n=43).

Dans les analyses ajustées, la connaissance du statut génétique à l'inclusion n'était associée à l'évolution d'aucun des événements d'intérêt étudiés, chez les porteurs de mutation et chez les non porteurs. La comparaison des sujets apprenant leur statut génétique au cours du suivi a mis en évidence une dépression plus élevée et des performances cognitives plus faibles par rapport aux sujets ne connaissant pas leur statut.

Commentaires

Etude facile à lire et intéressante dans le contexte de la recherche. Dans le cadre de la MA à forme autosomique dominante, la connaissance du statut génétique ne semble pas affecter le diagnostic clinique ou les biomarqueurs (résultat attendu), mais pourrait être à prendre en compte pour l'évaluation de paramètres plus suggestifs tels que les symptômes dépressifs ou la cognition, ce qui était également mis en évidence dans de précédentes études sur APOE. L'étude présente toutefois des limites : faible nombre de sujets et suivi court qui ne permet pas d'évaluer de façon longitudinale l'association entre la prise de connaissance du statut au cours de l'étude et l'évolution des événements étudiés.

Mots-clés

Alzheimer, Annonce maladie, Génétique

Analysé par Aline Thomas, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Biessels GJ, Nobili F, Teunissen CE, Simo R, Scheltens P. **Understanding multifactorial brain changes in type 2 diabetes: a biomarker perspective**. *Lancet Neurol*. 2020;19(8):699-710. doi:[10.1016/s1474-4422\(20\)30139-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30139-3)

Analyse critique

Comprendre les changements cérébraux multifactoriels dans le diabète de type 2 : perspectives grâce aux biomarqueurs

Synthèse

Le diabète favorise le déclin cognitif, notamment pour la vitesse, l'attention et la concentration, les fonctions exécutives et la mémoire de travail, ainsi que la survenue d'une démence, avec un risque relatif de maladie d'Alzheimer estimé à 1,53 et à 2,27 pour les démences vasculaires. Les mécanismes conduisant à la démence chez les diabétiques sont multiples, imbriqués et souvent peu spécifiques. Ils entraînent des pathologies le plus souvent mixtes, et la part relative des différents mécanismes est mal connue. Le développement ces dernières années de nombreux biomarqueurs de la pathologie cérébrale ouvre de nouvelles perspectives pour mieux comprendre ces différents mécanismes. Ce papier passe en revue les biomarqueurs de la pathologie cérébrale, classés en plusieurs catégories. 1. Biomarqueurs étiologiques : amyloïde, tau et vasculaires, en PET, IRM, au niveau rétinien, ou dans le liquide cérébro spinal (LCS) ou le plasma. 2. Marqueurs de l'atteinte cérébrale : atrophie et lésions vasculaires en IRM, imagerie en DTI, marqueurs rétinien, et marqueurs LCS ou plasmatiques (neurofilament, GFAP, neurogranin). 3. Marqueurs du flux sanguin cérébral et du métabolisme : différentes techniques d'imagerie de perfusion, métabolisme glucidique en PET-FDG, marqueurs de l'inflammation (plasmatiques, LCS et cérébral en PET), marqueurs de l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique (imagerie cérébrale avec radio-traceurs et marqueurs LCS), produits de glycation avancée (plasmatiques ou cutanés), et autres biomarqueurs grâce aux techniques de détection ultrasensibles et à la protéomique. Certains résultats existent déjà en lien avec le diabète mais ces différents biomarqueurs ouvrent surtout de multiples possibilités de recherches futures. Enfin les implications cliniques sont évoquées, mais surtout pour le futur pour identifier de potentielles cibles thérapeutiques. Pour l'instant, l'évaluation d'un patient diabétique en consultation mémoire ne diffère pas d'un patient non diabétique. Par contre une attention particulière doit être portée pour éviter les hypoglycémies et améliorer la compliance au traitement.

Commentaires

Cette revue est une bonne base de travail des biomarqueurs potentiels de la pathologie cérébrale pour qui voudrait investiguer les mécanismes sous-tendant l'atteinte cognitive chez les patients diabétiques. Elle reprend les différentes données existantes sur les relations diabète-cerveau. Mais on peut regretter que cette revue n'aille pas plus loin dans les mécanismes eux-mêmes, et qu'elle ne détaille pas plus les marqueurs du métabolisme glucidique et de l'insuline.

Enfin, pour la prise en charge des patients il faut souligner l'importance de détecter les troubles cognitifs chez les patients diabétiques afin de s'assurer du bon suivi du traitement anti-diabétique pour éviter les complications.

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, Diabète de type 2, Troubles cognitifs

Analysé par Catherine Helmer, Bordeaux Population Health, Inserm U1219

3. Franzmeier N, Neitzel J, Rubinski A, Smith R, Strandberg O, Ossenkoppele R, et al. **Functional brain architecture is associated with the rate of tau accumulation in Alzheimer's disease**. Nat Commun. 2020;11(1):347. doi:[10.1038/s41467-019-14159-1](https://doi.org/10.1038/s41467-019-14159-1)

Analyse critique

L'architecture fonctionnelle du cerveau est associée à la vitesse de progression de la tauopathie dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

La théorie « prion-like » de dissémination séquentielle de la tauopathie dans la maladie d'Alzheimer repose sur de nombreuses études expérimentales in vitro et chez l'animal. Cette théorie postule que les protéines tau pathologiques (hyperphosphorylées et avec une conformation anormale) se transmettent de neurone en neurone par voie transynaptique et ceci de manière potentiellement « activité-dépendante ». De récents travaux chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer (MA) ont également montré que les régions cérébrales les plus atteintes par la tauopathie étaient superposables à des réseaux cérébraux définies en IRM fonctionnelle de repos (IRMf).

Les auteurs ont ici étudié des sujets amyloïde-positifs ou négatifs, avec ou sans troubles cognitifs, issus de deux cohortes indépendantes (ADNI et BIOFINDER) et ayant bénéficié d'une IRMf à l'inclusion et d'au moins deux TEP-tau. Ils ont montré que la connectivité fonctionnelle de 400 régions d'intérêt (ROI) était corrélée avec la variation longitudinale de la tauopathie dans ces mêmes régions, indépendamment de l'âge, du sexe, du niveau d'études, du statut ApoE et du MMSE. Cette association restait significative une fois contrôlée par la distance euclidienne entre chaque ROI, supportant l'idée que la dissémination est déterminée par la connectivité entre deux régions cérébrales et non par leur proximité. Aussi, chez les patients souffrant de MA, l'accumulation régionale future de protéines tau a pu être prédite grâce à des modèle intégrant la charge lésionnelle tau à l'inclusion, la connectivité fonctionnelle et la distance (euclidienne) entre deux régions.

Commentaires

Ces résultats corroborent élégamment les études chez l'animal et complètent les études transversales antérieures chez l'Homme. Ils suggèrent que la diffusion de la tauopathie est un processus « actif » (corrélé à l'activité électrophysiologique des neurones) à travers des régions cérébrales connectées et non un processus « passif » de diffusion de proche en proche. On pourra reprocher aux auteurs de ne pas avoir mêlé la connectivité anatomique (tenseur de diffusion) à leurs données d'IRMf pour confirmer que les régions « fonctionnellement » connectées entre lesquelles se propage la tauopathie sont bien également « anatomiquement » connectées (ce qu'implique la théorie « prion-like »).

En spéculant au-delà des résultats de cet article, on peut se risquer à interpréter différemment les études (parfois contradictoires) s'intéressant à la connectivité fonctionnelle, la réserve cognitive ou cérébrale et le déclin cognitif dans la MA. En effet, on comprend désormais mieux pourquoi une connectivité fonctionnelle importante entre deux régions cérébrales ciblée par la MA peut être initialement bénéfique en termes de compensation mais également délétère car favorisant la dissémination de la tauopathie et donc la mort neuronale. Chez les « haut niveau » notamment, la longue période de stabilité permise par l'augmentation de la connectivité fonctionnelle (retardant l'entrée « clinique » dans la maladie), ferait ainsi le lit d'un déclin cognitif futur très rapide...

Mots-clés

Alzheimer, Prion, tau

Analysé par Vincent Planche, CMRR Bordeaux

4. Fratiglioni L, Marseglia A, Dekhtyar S. **Ageing without dementia: can stimulating psychosocial and lifestyle experiences make a difference?** Lancet Neurol. 2020;19(6):533-43. doi:[10.1016/s1474-4422\(20\)30039-9](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30039-9)

Analyse critique

Traduction du titre Vieillesse sans démence : Est-ce que les activités stimulantes et le style de vie sont déterminantes ?

Synthèse

Laura Fratiglioni et coll propose une revue de la littérature sur la relation entre activités au cours de la vie (mode de vie, activités professionnelles et de loisir) plus ou moins stimulantes et risque de démence ou de déclin cognitif. Les preuves s'accumulent sur l'effet protecteur de ces activités, quelle que soit la période de la vie, de l'enfance à la vieillesse. Cependant aucune étude d'intervention n'est venue clairement démontrer un effet causal.

Quoi qu'il en soit, beaucoup d'arguments tirés des études d'observation vont dans le sens de cet effet protecteur essentiellement par l'amélioration ou le maintien des capacités de réserve ou de résilience cérébrales.

Commentaires

Une revue de la littérature convaincante bien que partielle, ce qui est compréhensible. Il n'est probablement pas nécessaire d'attendre des preuves formelles par des essais thérapeutiques, pour proposer une stratégie de prévention. En effet, la plupart des activités stimulantes sont tout sauf contraignantes et permettent d'obtenir des bénéfices immédiats, notamment par le plaisir de les faire. Un manque cependant : le vieillissement s'accompagne d'une multimorbidité qui elle-même interfère avec la cognition et la pratique des activités sociales. Cet aspect n'a pas été abordé ici et est pourtant crucial pour proposer une stratégie de prévention.

Mots-clés

Démence, Activités de loisirs, Prévention, Réserve cognitive

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Nouvelle Aquitaine

5. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. **Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission.** Lancet. 2020;396(10248):413-46. doi:[10.1016/s0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30367-6)

Analyse critique

Prévention, interventions et soin dans les démences : le rapport 2020 de la commission du Lancet

Synthèse

Cette commission formée d'experts avait déjà produit un rapport en 2017, et en voici une mise à jour. Les experts ont travaillé sur des revues de littérature et méta-analyses concernant les facteurs de risque et leur risque attribuable, les interventions préventives et curatives, médicamenteuses et non médicamenteuses, utiles dans les démences.

Nous rapportons ici une traduction des messages clés de cette revue.

Trois nouveaux facteurs de risques modifiables

Des données sont en faveur de trois nouveaux facteurs de risque modifiables : consommation excessive d'alcool, traumatisme crânien et pollution de l'air, en plus de ceux identifiés dans le rapport 2017 qui étaient, pour rappel : faible niveau d'études, hypertension, troubles de l'audition, tabac, obésité, dépression, sédentarité, diabète et isolement social. La part attribuable de ces 12 facteurs à la démence pourrait atteindre 40%, c'est-à-dire qu'agir sur ces 12 facteurs pourrait prévenir ou retarder 40% des démences.

Etre ambitieux pour la prévention

La prévention concerne les politiques de santé et les individus. Les possibilités de prévention couvrent tout le spectre de l'existence, elles débutent tôt et se terminent tard, il n'est jamais trop tôt ou trop tard pour les entreprendre. Ces actions comprennent à la fois des politiques de santé publique et des interventions adaptées aux individus. Les interventions devraient cibler notamment les populations à risque, pour améliorer cognition, réseau social, activité physique et santé cardio-vasculaire.

Actions spécifiques pour les facteurs de risque tout au long de la vie

Maintenir une pression artérielle systolique de 130 mm ou moins à l'âge moyen de la vie c'est-à-dire à partir de 40 ans (les traitements antihypertenseurs sont les seuls traitements préventifs connus des démences)

Encourager l'utilisation d'aides auditives et prévenir les expositions au bruit excessif

Réduire l'exposition à la pollution et au tabagisme passif

Prévenir les traumatismes crâniens

Limiter la consommation d'alcool, car le trouble de l'usage de l'alcool et la prise de plus de 21 unités d'alcool par semaine augmente le risque de démence.

Eviter le tabac et encourager le sevrage tabagique, car ceci réduit le risque de démence même à un certain âge

Promouvoir l'éducation primaire et secondaire de tous les enfants

Réduire l'obésité et sa condition associée le diabète. Encourager la poursuite de l'activité physique à l'âge moyen de la vie mais aussi plus tard.

Combattre les inégalités et protéger les personnes démentes

Plusieurs des facteurs de risque s'agrègent en clusters dans des populations défavorisées, particulièrement les Noirs, les Asiatiques et les minorités ethniques. Modifier les facteurs de risque implique non seulement la promotion de la santé mais aussi des actions de la société en général pour améliorer les conditions de vie de ces populations. Par exemple, créer des environnements dont la norme est l'activité physique, améliorer la nutrition pour faire baisser la tension artérielle, protéger du bruit excessif.

Les démences augmentent plus dans les pays pauvres et en développement que dans les pays développés, du fait du vieillissement de leur population et de la fréquence plus importante des facteurs de risque modifiables potentiels. La prévention pourrait donc amener une proportion encore plus large de réduction des démences dans ces pays.

Pour ceux qui sont atteints de démences, les recommandations sont :

Apporter des soins globaux après le diagnostic

Qui devraient comprendre soins physiques et mentaux, aide sociale et soutien. La plupart des patients ont aussi d'autres maladies, et ils ont du mal à être traités pour celles-ci, ce qui entraîne des hospitalisations évitables.

Prendre en charge les troubles psycho-comportementaux de façon multidisciplinaire et non médicamenteuse. Les psychotropes sont souvent inefficaces et ont des effets secondaires importants.

Prendre en charge les aidants. Les prises en charge des aidants ont des effets positifs à long terme sur les symptômes anxieux et dépressifs, sont coût-efficaces, donc économiques.

Parmi les nombreux autres messages de cette revue, on retiendra la diminution d'incidence des démences dans les cohortes ayant comparé deux époques (Bordeaux est bien représentée !) (figure 1), mais ce seulement dans les pays développés.

Commentaires

Article très intéressant pour faire le point des facteurs de risque de démences (ou plutôt de troubles neurocognitifs majeurs au sens large), et c'est le point fort de cette revue. La lecture détaillée de l'article permet cependant de comprendre que certains facteurs de risque restent bien hypothétiques (surdité, pollution...) et pour certains, leur

rôle de facteur de risque reste soumis à la possibilité de causalité inverse (dépression, qui semble dans certaines études être plus un symptôme prodromal qu'un facteur de risque).

Plus encore, le vrai statut de facteur de risque ne peut être confirmé que par les études d'intervention : si on corrige le facteur de risque, on diminue l'incidence de la démence. Les auteurs sont bien forcés de le reconnaître : jusqu'à maintenant, seule l'hypertension artérielle répond à ce critère ! Toutefois, il reste illusoire d'imaginer des essais cliniques sur ces questions, le temps de réponse étant trop long.

Pour autant, le message doit être entendu. Tous les facteurs associés à une plus grande prévalence de démences doivent être combattus, et ce tout au long de la vie (message important !). L'ambition pour la prévention doit être défendue. Au pire, lutter contre ces facteurs apportera des bénéfices dans d'autres domaines de la santé. Mais les auteurs oublient de dire que la prévention sera d'autant mieux suivie si elle n'apporte pas de contrainte. La préoccupation des auteurs envers les pays les moins favorisés, les personnes vulnérables, est remarquable.

Pour ce qui concerne la prise en charge, on aurait aimé plus de prudence. Conclure que les psychotropes pour les troubles psychocomportementaux (TPC) sont souvent inefficaces et ont des effets secondaires sévères paraît un résumé sans nuances et éloigné de la pratique courante de nombreux cliniciens. La difficulté des essais cliniques dans les TPC des démences sont probablement en partie en cause dans ce hiatus.

Donc beaucoup d'informations utiles, une vraie démarche de santé publique pour protéger la population de causes diverses de troubles neurocognitifs majeurs, même si certains messages ne sont peut-être pas à prendre au pied de la lettre et pourraient être nuancés.

Mots-clés

Démence, Facteurs de risque, Prévention

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Nouvelle Aquitaine

6. Marchant NL, Lovland LR, Jones R, Pichet Binette A, Gonneaud J, Arenaza-Urquijo EM, et al. **Repetitive negative thinking is associated with amyloid, tau, and cognitive decline.** *Alzheimers Dement.* 2020;16(7):1054-64. doi:[10.1002/alz.12116](https://doi.org/10.1002/alz.12116)

Analyse critique

La pensée négative récurrente est associée à l'amyloïde, à Tau et au déclin cognitif

Synthèse

L'hypothèse de la dette cognitive propose que les pensées négatives récurrentes (ruminant, inquiétude, etc.) constituent un substratum commun aux facteurs de risque psychologiques de la démence comme l'anxiété ou la dépression. Les auteurs avancent de plus que ces pensées négatives récurrentes sont potentiellement modifiables et pourraient amener à des stratégies de prévention. Ils avancent donc l'idée d'une relation étiologique (c'est-à-dire que les pensées négatives récurrentes ne sont pas que des prodromes mais jouent un rôle étiologique dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer (MA)).

Cette étude inclut 292 participants cognitivement normaux de la cohorte PREVENT-AD (113 PET amyloïde et Tau) et 68 normaux ou à plainte subjective de la cohorte IMAP+ (avec PET amyloïde) pour répliquer. L'échelle PTQ (15-item self-report Perseverative Thinking Questionnaire) est utilisée pour évaluer les pensées négatives récurrentes. À l'inclusion, les pensées négatives récurrentes sont associées au niveau de symptomatologie dépressive et d'anxiété, mais pas aux performances cognitives. Par contre, elles sont associées à un déclin cognitif accéléré (sur 4 ans) pour la cognition globale et la mémoire (tout comme la dépression et l'anxiété). Sur les biomarqueurs, seules les pensées négatives récurrentes (pas la dépression ni l'anxiété) sont associées à un dépôt plus important d'amyloïde, et de Tau dans le cortex entorhinal. Le résultat sur l'amyloïde est répliqué dans IMAP+.

Commentaires

Les pensées négatives récurrentes sont associées à un déclin mnésique accéléré et aux deux biomarqueurs phares de la MA en transversal, ce qui en fait un trait psychologique particulièrement intéressant pour la détection précoce de la MA. Le mécanisme sous-jacent pourrait être lié au stress, des travaux évoquant les pensées négatives récurrentes comme un marqueur comportemental de stress physiologique chronique ; ce dernier étant possiblement causalement associé à la MA via l'axe corticotrope. Si les pensées négatives récurrentes constituent un marqueur de stress chronique qui augmente le risque de MA, cela n'en fait pas pour autant un levier d'action modifiable en prévention (ce serait plutôt sur le stress chronique, qui représente le facteur étiologique, qu'il faudrait agir). Mais tout est lié, et il est possible qu'une intervention qui agit sur la composante émotionnelle de la démence ait un effet bénéfique sur le stress chronique également. Les auteurs avancent donc l'idée que la réduction des pensées négatives récurrentes par une prise en charge non médicamenteuse adaptée pourrait diminuer le risque de MA. Des essais de thérapie comportementale de type mindfulness (intervention fondée sur la pleine conscience) sont en cours pour éprouver cette hypothèse.

Mots-clés

Anxiété, Biomarqueurs, Dépression, Personnalité, Psychosocial

Analysé par Cecilia samieri, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Nadim R, Tang J, Dilmohamed A, Yuan S, Wu C, Bakre AT, et al. **Influence of periodontal disease on risk of dementia: a systematic literature review and a meta-analysis.** Eur J Epidemiol. 2020. doi:[10.1007/s10654-020-00648-x](https://doi.org/10.1007/s10654-020-00648-x)

Analyse critique

Influence de la maladie parodontale sur le risque de démence : revue de la littérature et méta-analyse

Synthèse

L'objectif de cette revue systématique et méta-analyse était d'étudier l'influence de la maladie parodontale (MP) sur le risque de survenue de démence et d'estimer le nombre de cas de démence qui pourraient être évités en réduisant la prévalence de la MP dans le monde. Des études de cohorte et cas-témoins ont été sélectionnées à partir d'une recherche dans les bases PubMed, MEDLINE, PsycINFO, SocINDEX, CINHALL et CNKI jusqu'au 7 novembre 2018. Sur 1829 résultats, cinq cohortes et sept études cas-témoins ont été incluses : six ont été conduites en Asie, quatre en Europe et deux en Amérique. Onze études ont montré une association positive entre la MP et le risque de démence, dont 10 étaient significatives, et une a rapporté une association inverse non significative. Dans l'ensemble, leur qualité était bonne. Le risque relatif (RR) combiné de la démence par rapport à la MP était de 1,38 (IC à 95% 1,01-1,90); dans les cinq cohortes était de 1,18 (1,06–1,31) et dans les deux études cas-témoins 2,25 (1,48–3,42). Une réduction de 50% de la prévalence actuelle de 20% de la MP dans la population pourrait éviter 850 000 (630 000 – 1 420 000) cas de démence dans le monde.

Commentaires

L'objectif de cette revue est pertinent au regard des hypothèses existantes sur un lien entre maladie parodontale et survenue de démence (inflammation systémique chronique produite par la maladie parodontale, atteinte neuronale pouvant être causée par *Porphyromonas gingivalis*, facteurs communs génétiques, augmentation du risque de maladie cardiovasculaires... plausibilité biologique de l'association décrite dans la discussion).

Le calcul nombre de cas de démence évités par la prévention et le traitement de la maladie parodontale est original et permet d'appréhender l'impact de cette association en termes de santé publique.

Une force de cette revue est de ne pas inclure d'études transversales. Néanmoins, ils n'auraient pas dû inclure non plus les études cas-témoins, qui sont en fait des études transversales puisqu'ils recueillent le statut parodontal chez des patients déments et chez des témoins, sans notion de chronologie entre ces deux maladies (l'état parodontal a pu se détériorer chez les patients déments du fait du manque d'hygiène lié à la dépendance).

Mots-clés

Démence, Maladie parodontale, Méta-analyse, Maladie parodontale, Revue

Analysé par Elise Arrivé, UFR d'Odontologie-CHU de Bordeaux

8. Ossenkopppele 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;77(5):632-42. doi:[10.1001/jamaneurol.2019.5154](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.5154)

Analyse critique

Evaluation des variables démographiques, génétiques, et radiologiques associées à la résilience cérébrale et cognitive face à la pathologie Tau dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

La résilience cérébrale (RCé) et cognitive (RCo) est la différence d'anomalies structurelles et de performances cognitives par rapport à ce qui serait attendu face à la charge lésionnelle d'une pathologie. Les facteurs contribuant à la RCé et RCo face à la pathologie Tau sont mal connus. L'objectif de cet article était d'évaluer quels étaient les facteurs démographiques, génétiques, radiologiques associés à la variabilité interindividuelle de la RCé et RCo face à la pathologie Tau. Les patients ayant un diagnostic de « mild cognitive impairment » (83 sujets) lié à la maladie d'Alzheimer (MA), et de MA (177 sujets) avec amyloïdopathie confirmée, issus de trois cohortes (Corée du Sud, Suisse, Californie) ont été inclus. La pathologie Tau a été évaluée par PET (traceur [18F]flortaucipir). La RCé a été estimée par la mesure de l'épaisseur corticale (IRM 3 Tesla, logiciel Freesurfer) et les résidus de l'association entre [18F]flortaucipir et épaisseur corticale ont été utilisés pour les analyses. La RCo a été estimée par le MMSE, et des tests évaluant la mémoire épisodique et les fluences catégorielles. Une analyse des résidus a également été réalisée. Deux cent soixante patients ont été inclus (âge moyen $69,2 \pm 9,5$, 55,8% de femmes). L'âge ($\beta = -0,202$, $p = 0,006$) et le sexe féminin ($\beta = -0,147$, $p = 0,02$) étaient indépendamment associés à une meilleure RCé. L'association avec l'âge était présente dans les cortex frontaux, temporaux et occipitaux, tandis que celle avec le sexe était présente dans les cortex pariétaux. Le niveau d'études ($\beta = 0,232$, $p < 0,001$) et l'épaisseur corticale ($\beta = 0,233$, $p < 0,001$) principalement dans les cortex frontaux, pariétaux et temporaux étaient associés à la RCo MMSE. Le statut APOε4 négatif ($\beta = -0,17$, $p = 0,01$) et l'épaisseur corticale ($\beta = 0,155$, $p = 0,03$) étaient associés à une meilleure RCo mémoire épisodique. L'épaisseur corticale ($\beta = 0,272$, $p < 0,001$) était également associée à une meilleure RCo fluences catégorielles. Des scores MMSE à au moins deux temps différents (en moyenne 2 ans $\pm 1,8$) étaient présents chez 182 patients. Les sujets avec des RCé et RCo basses avaient une diminution plus rapide de leurs scores (modèles mixtes). En conclusion, les sujets jeunes et les femmes ont une meilleure résilience structurelle cérébrale lorsqu'ils sont exposés à la pathologie Tau, tandis qu'un haut niveau d'études, une épaisseur corticale élevée et un statut APOε4 négatif sont associés à une meilleure résilience cognitive.

Commentaires

Un article intéressant qui conforte l'association de facteurs démographiques, génétiques et radiologiques aux concepts de résiliences cérébrale et cognitive dans la MA. L'analyse statistique est originale avec l'utilisation des résidus des associations entre TEP tau et épaisseur corticale/scores cognitifs permettant d'identifier les patients avec des résiliences basses et hautes par rapport à ce qui serait attendu sur la base de la présence de la pathologie Tau. L'analyse statistique a également été complétée par des modèles de régressions linéaires classiques et de régressions logistiques multinomiales en groupant les patients en tertiles de RCé et RCo, qui ont conforté les résultats.

L'association entre le sexe féminin et la RCé est intéressante, mais il aurait été utile d'inclure dans le modèle la sévérité de la maladie (MCI/démence) ou une variable clinique. De plus, les associations avec la RCo méritent d'être confirmées avec des évaluations neuropsychologiques plus complètes, et les analyses longitudinales sur une durée plus longue.

Mots-clés

Alzheimer, PET, tau, Réserve cognitive

Analysé par Shramilla Sagnier, UNV CHU Bordeaux

9. Oveisgharan S, Wilson RS, Yu L, Schneider JA, Bennett DA. **Association of Early-Life Cognitive Enrichment With Alzheimer Disease Pathological Changes and Cognitive Decline.** JAMA Neurol. 2020 epub. doi:[10.1001/jamaneurol.2020.1941](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1941)

Analyse critique

Association de l'enrichissement cognitif en début de vie avec les changements pathologiques de la maladie d'Alzheimer et le déclin cognitif lié à l'âge.

Synthèse

Cette étude porte sur 813 sujets issus du Memory and Aging Project (MAP), une cohorte en population de personnes âgées. L'échantillon comprenait une majorité de femmes (69%) caucasiennes (96%) avec un niveau d'études élevé (moyenne=15 ans). A l'inclusion, une mesure composite standardisée de l'enrichissement cognitif en début de vie (ELCE) a été créée à l'aide de quatre indicateurs: (1) le statut socio-économique au début de la vie (i.e., niveau d'études de la mère/père et nombre d'enfants dans la famille); (2) la disponibilité des ressources cognitives à 12 ans (i.e., caractéristiques de l'environnement familial soutenant les activités cognitives, tels qu'une encyclopédie, un globe); (3) la fréquence de participation à des activités stimulant la cognition (i.e., 3 activités à l'âge de 6 ans [ex., écouter une lecture] et 8 activités à 12 ans [ex., lire des livres]); (4) l'enseignement précoce des langues étrangères. Au cours d'un suivi moyen de 7 ans, les participants ont réalisé des évaluations cognitives complètes chaque année. Au décès (âge moyen 90 ans), un score global de pathologie MA (plaques diffuses, plaques neuritiques et enchevêtrements neurofibrillaires) a été calculé tandis que les niveaux de β -amyloïde et de tau étaient quantifiés par analyse d'images (β -amyloïde) et stéréologie (tau). Huit autres changements pathologiques courants liés à la démence ont également été évalués.

Les résultats montrent qu'un niveau plus élevé d'ELCE était associé à un score global plus faible de pathologie MA (estimateur: -0,057; P=0,01) et à des niveaux plus faibles de β -amyloïde (-0,136; P=0,04) et de tau (-0,188; P=0,01) à un âge avancé, après ajustement sur les facteurs démographiques. L'association persistait après considération de l'ApoE4, des facteurs de risque cardiovasculaire, du statut socioéconomique et du niveau d'activité cognitive en fin de vie. Il n'y avait pas non plus de preuve que l'âge au décès ou le sexe interagissaient avec l'ELCE. Par ailleurs, l'ELCE n'a été associé à aucun autre changement pathologique courant liés à la démence. En outre, des niveaux plus élevés d'ELCE ont été associés à un taux de déclin cognitif moindre – les changements pathologiques liés à la MA constituaient 20% de cette association (effet direct=80%).

Commentaires

Etude d'observation très claire et bien menée qui vient compléter les preuves grandissantes que la transmission d'activités cognitivement stimulantes mais aussi la mise à disposition d'un environnement favorable à celles-ci peut avoir dès le plus jeune âge un effet causal dans le maintien des capacités cognitives des décennies plus tard – possiblement via l'amélioration des capacités de réserve et/ou de résilience cérébrales chez l'enfant. En particulier, ces résultats complètent ceux observés dans l'étude sur les nonnes où un niveau plus élevé de capacité cognitive à l'âge moyen de 22 ans avait été associé à des niveaux de cognition plus élevés et à des changements pathologiques MA moindre à un âge avancé. Toutefois, il est peu probable que la mesure ELCE ait ici pleinement saisi la variabilité des circonstances socio-économiques au cours de l'enfance. De plus, il faut souligner que l'ELCE a été mesuré de façon rétrospective et est donc potentiellement (ou plutôt sûrement) enclin à des biais de rappel importants.

Mots-clés

Alzheimer, Déclin cognitif, Stimulation cognitive

Analysé par Maude Wagner, Postdoctorante au Rush Alzheimer's Disease Center (Chicago)

10. Quiroz YT, Zetterberg H, Reiman EM, Chen Y, Su Y, Fox-Fuller JT, et al. **Plasma neurofilament light chain in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred: a cross-sectional and longitudinal cohort study.** Lancet Neurol. 2020;19(6):513-21. doi:[10.1016/s1474-4422\(20\)30137-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(20)30137-x)

Analyse critique

Le neurofilament à chaîne légère plasmatique dans une famille Alzheimer portant la mutation préséniline 1 E280A : une étude de cohorte transversale et longitudinale.

Synthèse

Le neurofilament à chaîne légère (Nfl) est un composant majeur du cytosquelette des axones myélinisés de large diamètre et semble être un biomarqueur prometteur d'une atteinte axonale active et d'une dégénérescence neuronale. L'objet de cette étude est d'analyser la concentration plasmatique de Nfl de façon transversale et longitudinale chez des porteurs de la mutation PSEN1 E280A et des non porteurs afin d'évaluer le moment où les concentrations de Nfl se distinguent entre les 2 groupes.

L'étude se base sur un échantillon de la cohorte colombienne DIAN ayant inclus des porteurs de mutation PSEN1 chez lesquels un MCI se manifeste autour de l'âge de 44 ans. Pour cette analyse, 262 porteurs sont comparés à 242 non porteurs. Initialement, les concentrations de Nfl sont plus élevées chez les porteurs que chez les non porteurs, et la concentration augmente avec l'âge dans les 2 groupes. Chez les sujets présentant des signes cliniques (quel que soit le groupe), les concentrations de Nfl étaient plus élevées que chez les sujets sans troubles. Par contre, aucune différence n'était observée chez les sujets porteurs ou non ne présentant pas de troubles cognitifs. L'évolution des concentrations de Nfl différait selon la présence de mutation PSEN1, avec une évolution différentielle notable à l'âge de 22 ans, soit 22 ans avant l'âge estimé des premiers signes cliniques. Mais la sensibilité du test pour identifier les porteurs de la mutation reste faible (<60%) jusqu'à 3 ans avant l'apparition du MCI.

Ces résultats confirment que les variations de concentration de Nfl sont identifiables des décennies avant l'apparition des troubles cognitifs mais suggèrent que les variations sont trop faibles jusqu'au développement des signes cliniques pour être pertinents.

Commentaires

Ce travail confirme des travaux déjà effectués sur cette même cohorte en ajoutant un éventail d'âge plus large et un aspect longitudinal. Si on suppose que le modèle autosomique dominant est transposable à la maladie d'Alzheimer d'apparition tardive, cela montre que les biomarqueurs sanguins restent encore imparfaits pour évaluer très en amont les sujets à risque de convertir vers la démence, et en particulier avant que les troubles cognitifs soient constitués.

Mots-clés

Biomarqueur, Neurofilament, Plasma

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

11. Werner P, Clay OJ, Goldstein D, Kermel-Schifmann I, Herz MK, Epstein C, et al. **Assessing an evidence-based intervention for spouse caregivers of persons with Alzheimer's disease: results of a community implementation of the NYUCI in Israel.** *Aging Ment Health.* 2020;1-8. doi:[10.1080/13607863.2020.1774740](https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1774740)

Analyse critique

Évaluation d'une intervention fondée sur les preuves destinée aux conjoints aidants de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer : résultats d'une implémentation en communauté de la NYUCI en Israël

Synthèse

L'intervention psychosociale à destination des aidants, élaborée et validée par Mittelman et al (NYUCI), est l'une des seules à avoir été évaluée via différents essais contrôlés randomisés dans plusieurs pays, aux Etats-Unis, en Angleterre et en Australie. Des effets bénéfiques à court et long terme ont été démontrés, à la fois pour les proches malades (retard de l'institutionnalisation) et leurs aidants. Basée sur un programme multicomposante, cette intervention vise à diminuer la détresse psychologique des aidants en identifiant leurs besoins individuels et les différentes sources d'amélioration de la gestion du quotidien. L'implication d'autres personnes de l'entourage que l'aidant principal permet de réduire l'isolement de la dyade aidant-patient, de développer le soutien social, et maximiser les contributions positives de chacun dans l'accompagnement et la prise en charge de la personne malade. L'évaluation et la validation de ce type d'intervention dans d'autres types de cultures, particulièrement celles où les valeurs et le rôle des familles sont centrales, s'avèrent pertinentes. Ainsi, une fois le protocole traduit et plusieurs intervenants formés, un essai contrôlé randomisé a été réalisé, en Israël, auprès de 100 conjoints aidants de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, recrutés par l'association Alzheimer d'Israël. Le groupe témoin a bénéficié d'un soutien classique via une participation à un groupe d'aidants. Sur deux ans de suivi, 81 aidants ont pu être évalués en pré et post-intervention, sur une ou plusieurs évaluations en post. Les résultats montrent une diminution significative de la symptomatologie dépressive des aidants du groupe ayant bénéficié de l'intervention, comparativement au groupe témoin, en particulier 1 an après le début de l'intervention. Ces résultats confirment ceux issus des études antérieures.

Commentaires

Ces résultats sont intéressants car ils mettent en évidence le caractère flexible de l'intervention NYUCI, son adaptation étant possible dans des cultures et sociétés différentes.

Il est aussi important de souligner qu'elle a pu être réalisée en population, avec l'implication des municipalités et de l'association Alzheimer. Les auteurs mentionnent toutefois les difficultés à réaliser de telles recherches sur le terrain, la lourdeur des protocoles et des évaluations constituant bien souvent un frein. Cela pourrait expliquer qu'ils s'en soient tenus à l'évaluation de la symptomatologie dépressive, via la GDS. On ne peut que regretter que d'autres mesures n'aient pas été proposées, non seulement auprès des aidants (fardeau, qualité de vie, soutien social, sentiment de compétences ...) mais aussi auprès des proches malades (institutionnalisation, dépendance, qualité de vie...). Le papier précise bien qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes, du point de vue socio-démographique et clinique à l'inclusion mais les informations sont moins claires sur le devenir des aidants et de leurs proches au bout d'un ou deux ans de suivi.

Mots-clés

Aidant, Démence, Intervention non médicamenteuse, Soutien social

Analysé par Valérie Bergua, Inserm U1219 Bordeaux Population Health



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une composante immune et la maladie d'Alzheimer. L'Analyse critique de ces articles supplémentaires est présentée dans la base **BiblioDem** et non dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé. <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.

1. Powell WR, Buckingham WR, Larson JL, Vilen L, Yu M, Salamat MS, et al. **Association of Neighborhood-Level Disadvantage With Alzheimer Disease Neuropathology**. JAMA Netw Open. 2020;3(6):e207559. doi:[10.1001/jamanetworkopen.2020.7559](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.7559)

Mots-clés : Alzheimer, Précarité

Analysé par Sybille Caillot-Ranjeva, Inserm U1219 Bordeaux Population Health