

# BIBLIODem

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

**Volume 18, numéro 3, Avril 2021**

Nombre de Références retenues : **9**

**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. Berron D, Vogel JW, Insel PS, Pereira JB, Xie L, Wisse LEM, et al. **Early stages of tau pathology and its associations with functional connectivity, atrophy and memory**. Brain. 2021. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awab114>

### Analyse critique

Les stades précoces de la pathologie Tau, et leur association à la connectivité fonctionnelle, l'atrophie, et la mémoire.

### Synthèse

La pathologie Tau est associée aux performances cognitives et à l'atrophie. Cependant, sa progression dans le système temporal antérieur et postérieur médial est mal connue. L'objectif de cet article était d'évaluer la progression de la pathologie Tau dans ces systèmes, et son association à la connectivité fonctionnelle, aux performances mnésiques, et à l'atrophie chez des patients sans trouble cognitif et avec « mild cognitive impairment » (MCI). Les patients analysés étaient issus de l'étude suédoise BioFINDER-2 (inclusions 2017-2020). La pathologie Tau a été évaluée par TEP (traceur [18F]Flutemetamol) dans 11 régions d'intérêts : hippocampe antérieur et postérieur, aires 35 et 36 (cortex périrhinal), cortex entorhinal, parahippocampique, temporal inférieur, temporal moyen, rétrosplénial, pariétal inférieur, cingulaire postérieur, et le précunéus. La transition séquentielle vers une TEP-Tau anormale a été déterminée par « event-based modelling », un événement correspondant à une absorption de traceur devenant anormale dans une des 11 régions d'intérêt (11 stades identifiés). L'atrophie de ces régions a été déterminée par mesure de volumes et d'épaisseurs corticales. La mémoire a été testée par un test de rappel différé de 10 mots. Des analyses de connectivité fonctionnelle ont été réalisées. Tous les modèles ont été corrigés de l'âge, du sexe, de la présence d'une pathologie amyloïde mesurée par TEP, du nombre d'années d'études et du volume intracrânien. Parmi les patients sans trouble cognitif, 217 étaient A $\beta$ - (âge moyen 67 ans, 57% de femmes), 79 A $\beta$ + (âge moyen 71 ans, 51% de femmes), et 87 patients avaient un MCI A $\beta$ + (âge moyen 72 ans, 56% de femmes). La TEP-Tau était anormale initialement dans le cortex entorhinal et l'aire 35, puis dans l'hippocampe antérieur et postérieur, l'aire 36, le cortex para-hippocampique, temporal moyen, temporal inférieur, pariétal inférieur, rétrosplénial, et le précunéus. Les patients sans trouble cognitif étaient principalement dans les stades 0 à 6. Dans les stades 4 à 8, l'atrophie était limitée dans le lobe temporal médial (ainsi que dans l'hippocampe postérieur), alors que dans les stades 9 à 11, l'atrophie était plus étendue aux régions temporales néocorticales, pariétales et frontales. Chez les patients MCI, la TEP-Tau dans l'hippocampe antérieur et postérieur était associée aux performances mnésiques, mais pour l'hippocampe antérieur, cette association était médiée par l'atrophie hippocampique postérieure. Chez les patients sans trouble cognitif, la TEP-Tau dans le cortex entorhinal, l'aire 35, et l'hippocampe antérieur, était associée aux performances mnésiques, sans médiation par l'atrophie. Chez ces patients, il existait une diminution de la connectivité fonctionnelle entre les aires 35, 36, le cortex entorhinal et l'hippocampe antérieur, ainsi que dans les régions du système temporal antérieur, non associée aux performances cognitives. Une réduction de la connectivité dans 3 « sous-réseaux » : 1/ aire 35 et cortex orbitofrontal/préfrontal médial, 2/ hippocampe postérieur, cortex parahippocampique et gyrus angulaire, 3/ cortex entorhinal, hippocampe antérieur, et cortex cingulaire postérieur, était associée aux performances mnésiques.

### Commentaires

Cet article renforce la compréhension de la physiopathologie des troubles mnésiques associés à la pathologie Tau avec des données robustes et des analyses multiples. Il en ressort que : 1/ chez les sujets sans troubles cognitifs, la pathologie Tau se développe initialement dans le cortex entorhinal et l'aire 35, et reste limitée aux régions temporales médianes, tout comme l'atrophie (avec l'exception d'une atrophie hippocampique postérieure précoce). La pathologie Tau et une réduction de la connectivité fonctionnelle dans certains réseaux reliant les régions temporales médianes au système pariétal médial, sont associés aux performances mnésiques. 2/ Chez les sujets MCI, la pathologie Tau est plus étendue, avec une accumulation hippocampique (antérieure et postérieure) associée aux performances mnésiques, médiée par l'atrophie hippocampique postérieure. On peut toutefois faire la remarque que dans l'avenir, il serait intéressant d'avoir des données longitudinales pour confirmer la trajectoire spatiale et temporelle de la pathologie Tau, et d'avoir des mesures cognitives plus importantes.

### Mots-clés

Atrophie cérébrale, IRM, Cognition, PET, Tau

Analysé par Sharmila Sagnier, UNV CHU de Bordeaux

© BiblioDem

2. Charisis S, Ntanasi E, Yannakoulia M, Anastasiou CA, Kosmidis MH, Dardiotis E, et al. **Mediterranean diet and risk for dementia and cognitive decline in a Mediterranean population.** J Am Geriatr Soc. 2021;69(6):1548-59. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.17072>

### Analyse critique

Régime méditerranéen et risque de démence et de déclin cognitif dans une population méditerranéenne.

### Synthèse

Le régime méditerranéen a déjà été observé comme bénéfique face à certains troubles neurologiques dont le déclin cognitif et la maladie d'Alzheimer.

L'objectif de cette étude est d'examiner l'association entre l'adhérence au régime méditerranéen (RM) et le risque de développer une démence ou un déclin cognitif dans une population grecque de personnes âgées à partir de données longitudinales.

Méthode : La population d'étude était issue de la cohorte Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet (HELLAD) avec un suivi tous les 3 ans (individus âgés de 64 ans et plus).

Les fonctions cognitives ont été estimées à partir de tests neuropsychologiques par un neuropsychologue et le diagnostic de la démence était basé sur les critères du DSM-IV. L'adhérence au régime méditerranéen a été estimée à partir d'une définition a priori, le MeDi score de Panagiotakos, mesurée à l'aide d'un fréquentiel alimentaire recueilli par des diététiciens à l'inclusion et indépendant de l'échantillon d'étude.

Une première méthode de régression de Cox a été réalisée avec la démence comme évènement (ajusté sur l'âge, le sexe, les années d'études, l'apport énergétique, l'IMC et le nombre de comorbidités) puis une Equation généralisée a été estimée lors de l'utilisation des données longitudinales (Generalized Estimating Equation).

Résultats : 1046 individus ont été inclus et la moyenne d'âge à l'inclusion était de 73,1 ans (+/- 5). Au cours du suivi, 64 cas incidents de démence ont été diagnostiqués. Le suivi moyen était de 3,1 ans (+/- 0.9)

Une plus grande adhérence au RM a été associée à une réduction du risque d'incidence de la démence et à un déclin cognitif plus lent avec et sans les ajustements (différence significative entre le 1er et le 4eme quartile d'adhérence au RM pour chaque modèle, mais en continu, significativité uniquement pour le modèle sans ajustement).

### Commentaires

Le suivi de plus de 1000 individus et l'utilisation de données longitudinales sont deux points forts de cette étude. De plus, la démence, évènement d'intérêt, est diagnostiquée par des professionnels lors d'un consensus de neuropsychologues limitant fortement le biais de mesure. Cependant, la démence est une maladie d'évolution lente et le suivi moyen de 3 ans peut ainsi potentiellement sous-estimer le nombre de cas (en cours de développement).

Concernant l'exposition d'intérêt principale, elle est mesurée par l'utilisation d'un fréquentiel alimentaire et d'un score d'adhérence au régime méditerranéen défini a priori, permettant une estimation précise et comparable, d'autant plus que les informations sont recueillies par des diététiciens. Les expositions nutritionnelles sont aujourd'hui difficiles à estimer, mais cette population d'étude est essentiellement d'origine grecque, prenant en compte les habitudes nutritionnelles méditerranéennes prises tout au long de leur vie, limitant ainsi un biais de causalité inverse. Il est cependant important de noter que d'autres facteurs liés à l'environnement (pays en bord de méditerranée) pourraient avoir un impact sur le développement de la maladie (soleil, mode de vie...).

Idéalement, cette étude serait à reproduire au sein de plusieurs populations (dans différents pays méditerranéens et non méditerranéens) et sur un plus long suivi.

### Mots-clés

Alzheimer, Déclin cognitif, Démence, Nutrition

Analysé par Jeanne Bardinnet, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. Hwang PH, Longstreth WT, Jr., Thielke SM, Francis CE, Carone M, Kuller LH, et al. **Ophthalmic conditions associated with dementia risk: The Cardiovascular Health Study.** *Alzheimers Dement.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12313>

### Analyse critique

Affections ophtalmologiques associées au risque de démence : The Cardiovascular Health Study

### Synthèse

Le cerveau et l'œil partagent des similarités anatomiques, en raison de leur origine embryologique commune. Les structures de l'œil pourraient être une « fenêtre » pour l'évaluation des structures cérébrales. Des altérations au niveau de l'œil, notamment pathologiques, pourraient être associées à un risque accru de survenue de pathologies neurodégénératives, telle que la démence. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'association entre la cataracte, le glaucome, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) et la rétinopathie diabétique (RD), et le risque de démence toutes causes, et spécifiques par type de démence (Maladie d'Alzheimer (MA), démence vasculaire/démence mixte).

L'étude inclue 3 375 sujets issus de l'étude populationnelle prospective Cardiovascular Health Study, de 65 ans ou plus, suivis pendant 10 ans. Les participants ont subi une imagerie cérébrale par résonance magnétique (IRM) et une évaluation cognitive avec Mini-Mental State Examination (MMSE) à l'inclusion. Les cas probables de démence ont été identifiés à partir des examens neurologiques et neuropsychologiques et ont été ensuite confirmés par consensus. Les sous-types de démence ont été établis à l'aide de différents critères de classification et de l'analyse de l'IRM. Le diagnostic des affections ophtalmiques reposait sur les antécédents médicaux et les codes de la Classification internationale des maladies (CIM-9). Des modèles de survie ont été utilisés pour estimer le risque de démence associé aux pathologies ophtalmologiques.

Parmi les 3 375 participants, plus de la moitié était des femmes et l'âge moyen était de 74,8 ans ; 480 sujets ont développé une démence au cours du suivi et environ 83% ont développé au moins une des affections ophtalmiques étudiées. Les sujets atteints de cataracte ou de DMLA avaient un risque accru de démence toutes causes. De plus, ceux: 1) atteints de cataracte, avaient un risque accru de MA ([HR] = 1,34 ; IC95% = 1,01-1,80) et de démence vasculaire/démence mixte (HR = 1,41 ; IC95% = 1,02-1,95) ; 2) atteints de DMLA, avaient un risque accru de MA (HR = 1,87 ; IC95% = 1,13-3,09), et 3) atteints de RD, avaient un risque élevé de démence vasculaire/démence mixte (HR = 2,63 ; IC95% = 1,10-6,27).

### Commentaires

Etude intéressante, ayant comme forces son caractère prospectif et l'inclusion d'un assez large échantillon issu de la population générale. Les auteurs ont mis en évidence l'association entre certaines pathologies ophtalmologiques et certains sous-types de démence. Cependant, les personnes atteintes de glaucome n'ont pas présenté un risque plus élevé de démence, comme observé dans des études antérieures. Des limites existent concernant les sources de données ophtalmologiques (antécédents médicaux recueillis à l'inclusion ou au premier suivi, bases des données hospitalières et de l'assurance maladie), ce qui a pu notamment impacter la non-association entre le glaucome et la démence, comme discuté dans l'article. Les auteurs suggèrent qu'il pourrait exister des similarités étiologiques entre les pathologies oculaires et la démence. Néanmoins, les mécanismes biologiques derrière les altérations rétiniennes en lien avec la démence ne sont pas complètement expliqués. Des études complémentaires sont donc nécessaires afin de préciser ces associations, idéalement par des études en population générale, avec une identification prospective à la fois des pathologies oculaires et de la démence.

### Mots-clés

Démence, Œil

Analysé par Sara Cristina Rondeau, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Komulainen P, Tuomilehto J, Savonen K, Mannikko R, Hassinen M, Lakka TA, et al. **Exercise, diet, and cognition in a 4-year randomized controlled trial: Dose-Responses to Exercise Training (DR's EXTRA)**. Am J Clin Nutr. 2021;113(6):1428-39. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab018>

### Analyse critique

Exercice, alimentation et cognition dans un essai contrôlé randomisé de 4 ans : réponses dose dépendante à l'entraînement physique

### Synthèse

Depuis quelques années, une amélioration de la cognition par l'activité physique et l'alimentation est suggérée. Malheureusement, la preuve de l'effet de l'exercice physique et des interventions alimentaires sur la cognition dans des essais randomisés contrôlés sur une longue période sont insuffisants, et ce surtout en population générale. L'objectif des auteurs était d'étudier les effets indépendants et combinés de différents types d'exercice physique (de type aérobie ou de résistance), et d'une intervention sur l'alimentation. Pour réaliser cela, ils ont conduit un essai clinique randomisé sur 1401 hommes et femmes, en bonne santé mentale et physique, âgés de 57 à 78 ans, pendant 4 ans. Les participants étaient affiliés de façon aléatoire dans 6 groupes différents, chacun avec une ou deux interventions distinctes : exercice physique aérobie, exercice physique de résistance, modification alimentaire, exercice de résistance + modification alimentaire, aérobie + modification alimentaire, et enfin un groupe témoin ne changeant pas ses habitudes. L'évènement d'intérêt principal était le changement dans la cognition globale, mesuré par le score total du « Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease neuropsychological tests » (CERAD-TS). Les interventions d'exercice physique consistaient en au moins un exercice de résistance (souplesse et équilibre par exemple) d'intensité modérée  $\geq 2$  fois/semaine et au moins un exercice aérobie (comme marcher ou courir) d'intensité modérée  $\geq 5$  fois/semaine. Les objectifs alimentaires étaient  $\geq 400$  g/j de légumes, fruits et baies ;  $\geq 2$  portions de poisson/semaine ;  $\geq 14$  g de fibres/1000 kcal ; et  $\leq 10\%$  de l'énergie de l'apport énergétique quotidien provenant des acides gras saturés, suivant les recommandations nutritionnelles finlandaises. Les données ont été analysées en intention de traiter, avec des modèles linéaires mixtes. La compliance a aussi été mesurée, 100% du respect des interventions étant représenté par 300 min d'exercice aérobie par semaine pour le groupe exercice aérobie, au moins deux sessions d'entraînement de force sur 2 groupes musculaires différents pour le groupe d'exercice de résistance et un respect strict des recommandations alimentaires citées précédemment pour le groupe alimentaire. Aucun groupe n'a montré d'amélioration au CERAD-TS après 4 ans d'intervention. Cependant, une tendance à l'amélioration a été retrouvée pour le groupe exercice aérobie + alimentation (pour une CERAD-TS de 82,5 points à l'inclusion, on observe une augmentation nette de 1,4 points ; 95% IC : 0,1-2,7 ;  $p=0,06$ ). Pour conclure, cette étude suggère que la combinaison d'exercice physique aérobie et d'une alimentation saine pourraient être utile à l'amélioration des fonctions cognitives dans la population générale des personnes âgées de plus de 57 ans. Toutefois les résultats n'atteignaient pas la signification statistique et la tendance observée doit être confirmée. Ces observations pourraient être utilisées pour inciter les gens à améliorer leur activité physique et leur alimentation et pourraient servir aux professionnels de santé pour accentuer ces changements de mode de vie pour la prévention de la démence en population générale.

### Commentaires

Cet essai clinique est le premier essai contrôlé randomisé à étudier les effets combinés de la pratique d'activité physique (en différenciant les activités aérobie et de résistance) et de l'alimentation sur la cognition avec un suivi long pour un tel essai préventif (4 ans). Les résultats sont encourageants, laissant penser une tendance d'amélioration de la cognition quand on combine la pratique d'exercice physique aérobie et une alimentation saine chez les personnes de plus de 57 ans. Cependant, les études intervenant sur le mode de vie restent complexes, et beaucoup de limites sont présentes, du fait du type d'intervention. Déjà, la population incluse ne peut être parfaitement représentative de la population générale : dans cette cohorte, les sujets recrutés sont déjà plutôt actifs au niveau physique à l'inclusion et avaient déjà une alimentation saine avant l'entrée dans l'étude, ce qui pourrait diminuer l'effet observé de ces deux interventions. Ensuite, il est classique que dans ces études intervenant sur le mode de vie, les interventions attribuées à chacun ne soient pas respectées à la lettre, chacun devant inclure ces changements dans sa vie quotidienne : en effet, dans cette étude, aucune des interventions n'a été suivie exactement comme elles auraient dû l'être. Enfin, un autre phénomène commun dans ce genre d'étude est le fait que le groupe témoin change ses habitudes, car ils sont inclus dans un essai clinique sur le mode de vie, et deviennent ainsi plus renseignés sur le fait de mener une vie plus « saine » afin de diminuer le risque de maladies futures : cela peut induire une différence moindre entre le groupe témoin et les groupes d'intervention. Ces limites sont toutefois très difficiles à éviter dans ce type d'essai.

### Mots-clés

Activité physique, Fonction cognitive, Nutrition, Personnes âgées

Analysé par Jeanne Neuffer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health



5. Liew TM. **Neuropsychiatric symptoms in early stage of Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia, and the risk of progression to severe dementia.** Age Ageing. 2021. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afab044>

### Analyse critique

Symptômes neuropsychiatriques dans les stades précoces de la démence, Alzheimer et non Alzheimer, et risque de progression vers la démence sévère.

### Synthèse

Les sujets, au stade précoce de la démence, présentant des symptômes neuropsychiatriques (SNP) ont un risque accru de progression vers la démence sévère. Toutefois, les études ont été menées chez des patients atteints de démence Alzheimer, et très peu ont étudiés spécifiquement les différents SNP. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'association entre la présence de divers SNP au stade précoce de la démence et le risque de progression vers la démence sévère, en distinguant les démences Alzheimer ou non-Alzheimer.

L'étude inclut des sujets âgés de plus de 65 ans et présentant un diagnostic de démence à un stade précoce (CDR=1) à leur inclusion dans la National Alzheimer's Coordination Center database (USA). Le diagnostic et l'étiologie de la démence ont été déterminés par consensus à l'inclusion. Le Neuropsychiatric Inventory Questionnaire (NPI-Q), proposé à l'inclusion, évalue la présence de 12 SNP dans le mois précédent : dépression, anxiété, apathie, sommeil, appétit, hallucinations, délires, agitation, irritabilité, troubles moteurs, désinhibition et exaltation. Les sujets ont été suivis annuellement avec évaluation de la progression vers la démence sévère (définie par CDR=3). L'association entre les SNP et le risque de progression vers la démence sévère a été évaluée par modèles de Cox séparément pour les démences Alzheimer (n=6221, 82%) et non-Alzheimer (n=1373, 18%). Différentes définitions des SNP ont été utilisées : présence/absence d'au moins 1 symptôme, sévérité, score total au NPI-Q, nombre de SNP, présence/absence pour les 12 SNP séparément.

Parmi les 7594 sujets inclus, 1192 (16%) ont progressé vers le stade sévère de la démence au cours du suivi (suivi médian : 3,5 ans).

Chez les sujets présentant une démence Alzheimer à un stade précoce, les SNP (présence, sévérité, nombre de symptômes) étaient associés à un risque accru de progression vers un stade sévère : HR = 1,4 [1,1 – 1,6] pour la présence d'au moins un symptôme. Parmi les 12 symptômes évalués, 7 étaient associés au risque de démence sévère : dépression, anxiété, apathie, délires, hallucinations, irritabilité et troubles moteurs. En considérant les 7 SNP associés au risque de démence sévère, le temps de suivi entre l'inclusion et la progression vers le stade sévère diminuait avec l'augmentation du nombre de SNP observés, de 6 ans en moyenne pour ceux ne présentant aucun des 7 SNP, à 5,4 ans pour ceux en présentant entre 3, et 4,3 ans pour ceux en présentant plus de 5.

Chez les sujets présentant une démence non-Alzheimer, les SNP n'étaient pas associés au risque de progression vers la démence sévère. Parmi les SNP pris individuellement, la présence de délires et d'hallucinations était associée à un risque plus élevé de progression vers le stade sévère, et la présence d'agitation et d'exaltation était associée à un risque diminué.

### Commentaires

Cette étude met en évidence une association entre présence de SNP au stade précoce de la démence et risque accru de progression vers un stade sévère chez les sujets atteints de démence Alzheimer, mais pas chez les sujets atteints de démence non-Alzheimer. La spécificité du CDR pour évaluer la démence Alzheimer a été adressée en analyse de sensibilité en utilisant le CDR-SB >16 pour définir le stade sévère (résultats similaires). Les auteurs ne relèvent pas et ne discutent pas du risque de progression diminué par la présence d'agitation et d'exaltation.

Le sens de la relation entre présence de SNP et progression de la démence n'est pas bien établi : progression plus rapide parce que SNP présents ou démence plus agressive donc plus de SNP et progression plus rapide ? Mais les estimations mettant en évidence une diminution du temps de progression vers le stade sévère avec l'augmentation du nombre de SNP présents sont intéressantes d'un point de vue clinique et prise en charge du patient.

### Mots-clés

Alzheimer, Démence, Symptômes psychologiques et comportementaux

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

© BiblioDem

6. Rentz DM, Papp KV, Mayblyum DV, Sanchez JS, Klein H, Souillard-Mandar W, et al. **Association of Digital Clock Drawing With PET Amyloid and Tau Pathology in Normal Older Adults.** *Neurology.* 2021;96(14):e1844-e54. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000011697>

## Analyse critique

Association du test de l'horloge digitale avec la TEP amyloïde et Tau chez les sujets âgés cognitivement normaux.

## Synthèse

Le test de l'horloge, qui mobilise un large éventail de domaines cognitifs (fonctions exécutives, capacités visuospatiales, mémoire sémantique) est utilisé depuis des décennies en clinique pour discriminer le déclin cognitif des performances normales. Une version numérique a été développée (digital clock-drawing test - DCTclock). Ce papier évalue dans la Harvard Aging Brain Study les performances diagnostiques du test : 1/ pour discriminer les sujets MCI / Alzheimer prodromal (n=36) des cognitivement normaux (CN, n=264) ; 2/ pour identifier les amyloïdes + et Tau + chez des CN (à partir d'imagerie TEP multimodale chez n=143 participants CN). Les performances sont comparées à celles d'une batterie multidomaine « standard » (Primary Alzheimer Cognitive Composite [PACC], incluant le Logical Memory Delayed Recall, le Free and Cued Selective Reminding Test, le MMSE et le Digit Symbol Substitution Test).

Le test de l'horloge initial consistait à demander à la personne de dessiner une horloge à la main et d'indiquer avec les aiguilles 11h10. Le DCTclock va bien au-delà du codage de la réussite de la tâche. Il contient de multiples mesures objectives dérivées de 5 000 dessins d'horloges numériques. Un algorithme d'apprentissage automatique évalue les nuances de la performance (via une caméra sur le stylo numérique qui capture la position du stylo toutes les 12 ms). Des centaines de caractéristiques sont enregistrées et analysées : vitesse du stylo, temps d'encre, stylo sur et hors de la page, etc. Des algorithmes d'apprentissage automatique ont été développés pour calculer des scores discriminant les performances entre plusieurs milliers de témoins CN, des MCI amnésiques, des MA, des Parkinson, etc. Le DCTClock distingue des composantes liées au dessin (cadran, aiguilles, chiffres, bruit) et des composantes plus complexes (latence dans le processus de dessin, vitesses du stylo à différents points, etc.). Il se résume par un score global (0 à 100) et 4 sous-composantes : efficacité du dessin, traitement de l'information, motricité simple et raisonnement spatial.

Chez les CN, le DCTclock était associé à la vitesse de traitement et aux fonctions exécutives, mais pas à la mémoire. Le PACC (batterie composite « standard ») montrait les meilleures performances diagnostiques pour différencier CN de MCI/AD (AUC=0.95, contre =0,86 pour le DCTClock). En revanche, chez les CN, le DCTClock était meilleur pour discriminer les groupes A $\beta$ + et A $\beta$ - (contre aucune discrimination par l'horloge manuelle). Le score global DCTClock surpassait la PACC (AUC=0,72 versus 0,63). Pour Tau, seules des corrélations avec les valeurs de Tau dans 2 régions d'intérêt étaient données : le score (et notamment la sous-composante raisonnement spatial) corrélait avec le Tau enthorinal mais pas en région temporale inférieure.

## Commentaires

Ce test facile et rapide (<5 minutes) capture les biomarqueurs de la MA (rétention amyloïde globale et tau régionale) de manière comparable, voire supérieure, à une batterie cognitive de 30 minutes conçue pour être sensible à la différenciation des groupes A $\beta$ + et A $\beta$ - (PACC). Les auteurs soulignent l'absence d'association entre le DCTClock et le sexe et le niveau d'études chez les CN comme un potentiel atout en terme de généralisabilité (par rapport à de nombreuses autres mesures neuropsychologiques traditionnelles). Le gain en termes de performance diagnostique ne semble pas majeur comparativement à une batterie classique (9% d'augmentation d'AUC sur la détection d'amyloïde). En revanche, le gain en termes de temps est considérable (5 versus 30 minutes de passation). La validation de l'outil et son développement technique sont encore en cours (la tablette équipée du stylo caméra est encore en développement). Nul doute que ce type d'outils simples et coût-efficaces basés sur le machine learning se démocratisera à moyen terme dans la pratique clinique et en recherche, pour détecter les individus à risque qui nécessitent un bilan diagnostique plus approfondi.

## Mots-clés

Diagnostic, Test cognitif, Outil d'évaluation, Prédiction

Analysé par Cecilia Samieri, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

© BiblioDem

7. Walsh S, Causer R, Brayne C. **Does playing a musical instrument reduce the incidence of cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis.** Aging Ment Health. 2021;25(4):593-601. doi: <https://doi.org/10.1080/13607863.2019.1699019>

### Analyse critique

La pratique d'un instrument de musique réduit-elle l'incidence des troubles cognitifs et de la démence ? Une revue systématique et méta-analyse.

### Synthèse

Les auteurs mettent en avant les limites des revues systématiques qui se focalisent sur un ensemble hétérogène de pratiques sans étudier le degré et le type de stimulation engendré par l'activité. Dans cette étude, une focale est faite sur la pratique d'un instrument de musique sur l'incidence des troubles cognitifs et de la démence. La stratégie de recherche a été conçue pour être aussi large que possible, tout en excluant la majorité des études sur la musicothérapie pour les patients déjà atteints de démence. Les hypothèses émises sont que des niveaux élevés d'activités intellectuellement stimulantes au cours de la vie produisent une réserve cognitive qui atténue la déficience cognitive. Les auteurs ont mené une revue systématique et une méta-analyse en incluant les études ayant la pratique d'un instrument de musique comme sujet. Cette revue systématique a été enregistrée auprès de Prospero et est présentée conformément aux directives PRISMA. Concernant les résultats : 1211 articles ont été identifiés à partir de la recherche documentaire, dont trois articles ont été inclus : deux études de cohorte et une étude jumelle. Toutes les études étaient de bonne qualité méthodologique et ont fait état d'importants effets protecteurs de la pratique d'un instrument de musique. L'étude jumelle a montré que les musiciens avaient 64 % de risque en moins de développer une déficience cognitive légère ou une démence, après ajustement pour le sexe, le niveau d'études et l'activité physique. Une méta-analyse des études de cohorte a révélé une réduction de 59 % du risque de développer une démence pendant la période de suivi de l'étude. Les 3 études ont fait état d'une association protectrice importante. Même si les résultats sont encourageants des études plus vastes et plus ciblées sont nécessaires pour explorer davantage cette association, avec une prise en compte particulière de la quantité cumulative de musique jouée au cours de la vie. Comme le souligne les auteurs, la pratique d'un instrument de musique est considérée comme une activité de loisirs stimulante sur le plan cognitif, mais n'a pas été étudiée auparavant en tant qu'exposition unique. Cette revue systématique et méta-analyse démontre que la pratique d'un instrument de musique à un âge avancé est associée à une réduction de l'incidence de la démence. Cependant, la base de données étant restreinte et observationnelle, et la pratique d'un instrument de musique étant considérée comme une activité courante, un risque de causalité inverse est possible.

### Commentaires

Article très intéressant et plus précis que certaines revues systématiques que l'on trouve dans la littérature, concernant les effets de la pratique d'un instrument sur le plan cognitif. Comme le souligne les auteurs, la méta-analyse de l'étude a été réalisée avec seulement deux études mais remplissent les critères de Cochrane. Seules trois études identifiées établissent un lien direct entre la pratique d'un instrument de musique et l'incidence de la démence. Il s'agit d'études observationnelles bien menées, qui couvrent une variété de populations et rapportent des résultats encourageants. Cependant, d'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre cette association. Une prochaine étape pourrait être des études d'observation de plus grande envergure, spécifiquement conçues pour évaluer cette association et des données qui permettent une évaluation plus approfondie de l'exposition aux instruments de musique tout au long de la vie.

### Mots-clés

Démence, Musique, Réserve cognitive

Analysé par Marion Pech, Inserm U1219 Bordeaux Population Health



8. Wang Q, Davis PB, Gurney ME, Xu R. **COVID-19 and dementia: Analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US.** *Alzheimers Dement.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12296>

### Analyse critique

COVID-19 et démence : Analyses du risque, de la disparité et des résultats à partir des dossiers de santé électroniques aux États-Unis.

### Synthèse

Cet article présente une étude rétrospective de type cas-témoin issue des dossiers de santé électroniques recueillis par IBM Watson Health Explorys auprès de 360 hôpitaux et de 317 000 prestataires dans 50 États, ce qui permet de représenter 20 % de la population américaine depuis le 21 août 2020. La base de données conséquentes dont disposait les auteurs leur a permis de tester l'impact du sexe, de la race (blanc vs noir) et de l'âge sur l'association entre démence et COVID-19 aux États-Unis. Les auteurs ont émis l'hypothèse qu'une démence préexistante, en particulier avec une implication des vaisseaux sanguins du cerveau (démence vasculaire), prédisposerait les patients à un plus grand risque de morbidité et de mortalité lié au COVID-19. Par conséquent, l'hypothèse selon laquelle les patients atteints de démence, une fois infectés, présentent un risque plus élevé d'effets indésirables a été testé. Concernant les résultats, les auteurs ont pu confirmer cette hypothèse car les patients atteints de démence présentaient un risque accru de COVID-19 par rapport aux patients sans démence (AOR : 2,00 [IC à 95 %, 1,94-2,06],  $p < 0,001$ ), avec l'effet le plus fort pour la démence vasculaire (AOR : 3,17 [IC à 95 %, 2,97-3,37],  $p < 0,001$ ), suivie de la démence présénile (AOR : 2,62 [IC 95%, 2,28-3,00],  $p < 0,001$ ), de la maladie d'Alzheimer (AOR : 1,86 [IC 95%, 1,77-1,96],  $p < 0,001$ ) après ajustement sur l'âge, le sexe, la race et de nombreux facteurs de risque de la COVID-19. Pour l'effet de la « race », les « Noirs » atteints de démence présentaient un risque plus élevé de COVID-19 que les « Blancs » (AOR : 2,86 [IC 95 %, 2,67-3,06],  $p < 0,001$ ). Les risques de mortalité et d'hospitalisation à 6 mois chez les patients atteints de démence et de COVID-19 étaient de 20,99 % et 59,26 % respectivement. Ces résultats soulignent la nécessité de protéger les patients atteints de démence dans le cadre de la stratégie de contrôle de la COVID-19. Aussi, il existe peu, voire aucune analyse quantitative des risques et des résultats de COVID-19 chez les personnes atteintes de la MA ou de démence aux États-Unis.

### Commentaires

Cet article est extrêmement intéressant avec une méthodologie rigoureuse et objective. Les auteurs mettent en avant des limites inhérentes à la méthode d'analyse employée. Leurs résultats permettent de mettre en exergue une relation bidirectionnelle entre les infections virales et la démence : les personnes atteintes de démence présentent un risque accru d'infection, tandis qu'une mauvaise réponse immunitaire à l'infection expose les individus à un risque accru de démence. Comme le souligne les auteurs, il reste à déterminer si une infection par le SARS-CoV 2 accélérera le déclin cognitif des patients atteints de démence ou si elle entraînera des troubles cognitifs à long terme et déclencherà la démence chez les personnes infectées. On ne peut qu'encourager et être impatientes des prochaines études de ce type.

### Mots-clés

Alzheimer, Base médico-administrative, COVID-19, Démence

Analysé par Marion Pech, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Xu H, Garcia-Ptacek S, Jonsson L, Wimo A, Nordstrom P, Eriksdotter M. **Long-term Effects of Cholinesterase Inhibitors on Cognitive Decline and Mortality.** Neurology. 2021;96(17):e2220-e30. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000011832>

### Analyse critique

Effet à long terme des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur le déclin cognitif et la mortalité.

### Synthèse

Les auteurs du Karolinska Institut de Stockholm ont utilisé le registre des démences suédois pour étudier la relation entre prise d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAch) et l'évolution du MMS et le risque de décès chez les sujets présentant une démence de type Alzheimer dans 58% des cas ou mixte dans 42% des cas.

11 652 sujets sous IAch ont été comparés à 5 826 sans IAch appariés sur le risque de décès. Après un suivi moyen de 5 ans, 255 cas ont développé une démence sévère (MMS <10) et 6 055 (35%) sont décédés.

La prise d'IAch est associée à un MMS plus élevé à chaque visite (0,13 points par an). Les sujets sous IAch ont un risque de décès diminué de 27%. Comparé aux autres IAch, la Galantamine minore le risque de décès (29%), montre le plus faible risque de passage à la démence sévère (diminué de 31%) et la plus forte diminution du déclin cognitif.

### Commentaires

Une étude observationnelle, indépendante de l'industrie pharmaceutique en faveur d'un bénéfice à long terme des IAch, notamment la galantamine. Le bénéfice sur la cognition est limité, mais celui sur la mortalité est important, ainsi que le risque de passage à la démence sévère pour la galantamine. Un essai randomisé avec suivi à long terme des patients serait vraiment justifié.

### Mots-clés

Alzheimer, Démence, Inhibiteurs cholinestérase

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. Akhter-Khan SC, Tao Q, Ang TFA, Itchapurapu IS, Alosco ML, Mez J, et al. **Associations of loneliness with risk of Alzheimer's disease dementia in the Framingham Heart Study**. *Alzheimers Dement*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12327>

**Mots-clés** : Alzheimer, Démence, Solitude

**Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

2. Zhang H, Greenwood DC, Risch HA, Bunce D, Hardie LJ, Cade JE. **Meat consumption and risk of incident dementia: cohort study of 493,888 UK Biobank participants**. *Am J Clin Nutr*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab028>

**Mots-clés** : Alzheimer, Démence, Nutrition

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