

# BIBLIODem

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

**Volume 17, numéro 4, Mai 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](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. Branigan GL, Soto M, Neumayer L, Rodgers K, Brinton RD. **Association Between Hormone-Modulating Breast Cancer Therapies and Incidence of Neurodegenerative Outcomes for Women With Breast Cancer.** JAMA Netw Open. 2020;3(3):e201541. [doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.1541](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.1541)

### Analyse critique

Association entre traitement hormono-modulateur (THM) pour le cancer du sein et incidence des maladies neurodégénératives (MND) chez les femmes ayant un cancer du sein.

### Synthèse

A partir de la base de données américaine Humana sur les cancers du sein chez la femme survenus aux Etats Unis constituée entre 2007 et 2017, (326 485 cas), 57 843 femmes de 45 ans et plus ont été suivies pendant au moins trois ans. L'objectif de l'étude était d'analyser si la prise des traitements hormono-modulateur (THM) pouvait augmenter le risque de maladies neurodégénératives (MND). 18 126 prenait un THM (31,3%) et 39 717 (68,7%) n'en prenait pas. Le risque relatif de MND est diminué en cas de prise de THM (RR=0,89 IC95% = 0,84-0,93, p<0,001). Le risque relatif de Maladie d'Alzheimer est également diminué (RR=0,82 ; IC95%=0,75-0,90, p<0,001). Cette diminution du risque est comparable avec les inhibiteurs sélectifs des récepteurs d'oestrogène (tamoxifène) ou les inhibiteurs d'aromatase. Selon les auteurs, ces traitements agiraient par des mécanismes inverses au niveau du sein (blocage des récepteurs à oestrogène) et au niveau du cerveau.

### Commentaires

Une excellente nouvelle pour toutes ces femmes qui doivent accepter les effets secondaires de la prise des THM pendant plusieurs années, certes très efficace sur le risque de récurrence du cancer mais souvent difficile à tolérer (douleurs, fatigue, dépression, anxiété, prise de poids, perte des cheveux). C'est un argument important pour les aider à poursuivre ce traitement hormonal.

### Mots-clés

Alzheimer, Facteur de risque

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Bordeaux

2. Cui M, Jiang Y, Zhao Q, Zhu Z, Liang X, Zhang K, et al. **Metabolomics and incident dementia in older Chinese adults: The Shanghai Aging Study**. *Alzheimers Dement*. 2020;16(5):779-88. [doi:10.1002/alz.12074](https://doi.org/10.1002/alz.12074)

### Analyse critique

Métabolomique et incidence de la démence en chez des personnes âgées chinoises : Shanghai Aging Study

### Synthèse

La recherche de biomarqueurs sanguins, moins coûteux et invasifs que les biomarqueurs du liquide cébro spinal ou l'imagerie cérébrale, est un champ de recherche très actif. Les avancées en métabolomique pourraient amener à identifier de nouveaux biomarqueurs précliniques. Dans une cohorte chinoise en population ( $\geq 60$  ans) disposant d'un suivi médian de 5 ans pour la démence, cette étude recherche chez près de 1500 participants non déments à l'inclusion au moment du prélèvement sanguin (avec 117 déments incidents au cours du suivi), une signature métabolomique préclinique associée au risque de démence. Elle trouve un panel de 7 métabolites. Un des principaux résultats est un risque de démence et d'Alzheimer multiplié par deux pour chaque augmentation d'un point du ratio glutamine/glutamate. Le cycle glutamate-glutamine est une voie essentielle de la signalisation neuronale, et une association délétère entre ce ratio et les troubles cognitifs a déjà été rapportée dans plusieurs études. Le glutamate sanguin proviendrait en partie du glutamate cérébral (à l'inverse, il y a peu de passage du compartiment sanguin vers le compartiment cérébral) et représenterait un biomarqueur des dérégulations métaboliques associées à la neuropathologie. Les autres métabolites identifiés sont des acides aminés : tyrosine, glycine, phénylalanine dont la concentration élevée est associée à un moindre risque de démence. Ces associations pourraient être liées à une diminution des apports alimentaires accompagnant l'évolution de la maladie dans la phase prodromale. Il y a aussi l'acétate, un acide gras à chaîne courte produit par la fermentation des fibres alimentaires par le microbiote dans le colon, associé à un moindre risque de démence et d'Alzheimer dans ce travail, qui suscite un intérêt particulier de par son rôle pivot dans l'axe intestin cerveau. Les acides aminés essentiels branchés (isoleucine, leucine et valine), qui proviennent de l'alimentation, souvent rapportés comme associés à la démence, ne sortent pas après ajustement.

### Commentaires

Seulement 38 métabolites candidats ont été mesurés dans cette étude par RMN (résonance magnétique nucléaire). La RMN est très reproductible (et peu chère) mais elle est peu sensible et ne détecte pas les composés en concentration en dessous du mM. Elle ne permet donc de capturer que quelques centaines de molécules les plus concentrées issues du métabolisme endogène (en particulier l'axe énergétique). Elle ne mesure pas non plus les protéines ni la plupart des lipides car ces molécules génèrent trop de superpositions du signal (un des challenges analytiques en RMN étant la superposition des spectres). Seule la spectroscopie de masse (technique plus récente non réalisée ici) permet de détecter les métabolites en faible concentration, et donc potentiellement des marqueurs très précoces et spécifiques (par ex, lipidomique). Les plateformes RMN usuelles ciblent plusieurs centaines de métabolites. Nous avons donc ici une sélection de 38 métabolites candidats (et pas un examen complet de l'ensemble du pool métabolique que l'on peut capter par RMN), issues des grandes voies du métabolisme endogène (car mesurés en RMN). Les raisons de cette sélection ne sont pas données. Il n'y a pas de validation dans un échantillon externe. Au total, cette étude n'est pas inintéressante, même si elle peut avoir bénéficié d'un biais positif de publication possiblement observé envers les études chinoises (en raison du manque de données dans cette population). Cela requiert validation. Le ratio glutamine/glutamate comme marqueur précoce de la démence semble être reproduit dans plusieurs études ; pas sûr néanmoins que ce type de marqueur fasse le poids face à des marqueurs spécifiques de la neurodégénérescence comme les neurofilaments.

### Mots-clés

Biomarqueur, Démence

Analysé par Cecilia Samieri, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. de Wolf F, Ghanbari M, Licher S, McRae-McKee K, Gras L, Weverling GJ, et al. **Plasma tau, neurofilament light chain and amyloid-beta levels and risk of dementia; a population-based cohort study.** Brain. 2020;143(4):1220-32. [doi:10.1093/brain/awaa054](https://doi.org/10.1093/brain/awaa054)

### Analyse critique

Niveaux plasmatiques de tau, neurofilaments à chaîne légère et  $\beta$ -amyloïde et risque de démence ; une étude de cohorte populationnelle.

### Synthèse

Ce papier a pour objectif : 1/ d'analyser les associations entre plusieurs biomarqueurs plasmatiques (tau-totale, neurofilaments à chaîne légère [NfL], amyloïde- $\beta$ 40 et  $\beta$ 42) et le risque de démence future (toutes causes et MA seule) sur 14 ans de suivi ; et 2/ d'analyser l'évolution de ces biomarqueurs avant et après le diagnostic de démence. Les biomarqueurs ont été analysés avec la technologie Quanterix (Simoa). Au total, 4444 participants de la Rotterdam Study (cohorte en population) ont été analysés (âge moyen 72 ans), avec 549 cas incidents de démence sur 14 ans (dont 374 MA probables).

Dans l'ensemble, les biomarqueurs augmentaient significativement avec l'âge mais la corrélation était plus forte pour les NfL ( $r=0,59$ ) et  $a\beta$ 40 ( $r=0,38$ ). Un taux initialement élevé de NfL était associé à une augmentation du risque de démence et de MA (HR=1,59 [1,38; 1,83] et 1,50 [1,26; 1,78], respectivement). Au contraire, un taux élevé d' $a\beta$ 42 ou du rapport  $a\beta$ 42/ $a\beta$ 40 était associé à une diminution du risque (démence HR=0,61 [0,47; 0,78] et HR=0,63 [0,48-0,82] ; MA : 0,59 [0,43-0,79] et HR=0,62 [0,45; 0,85], respectivement). Aucune association n'a été observée pour tau- totale et  $a\beta$ 40. L'association entre NfL et MA diminuait au cours du temps alors que celle entre  $a\beta$ 42 et MA était constante. Les effets de NfL et  $a\beta$ 42 sur le risque de démence étaient indépendants (interaction non significative) : les sujets dans le quartile supérieur de NfL et le quartile inférieur d' $a\beta$ 42 avaient un risque de démence à 9,5 [2,3-40,4] par rapport à ceux du quartile inférieur de NfL et supérieur d' $a\beta$ 42.

Les auteurs ont réalisé une approche cas-témoins pour étudier les trajectoires des biomarqueurs (374 cas MA comparés à 374 témoins appariés individuellement) : les niveaux de NfL augmentaient plus rapidement chez les cas MA que chez les témoins, avec une différence significative entre les 2 groupes 9,6 ans avant le diagnostic. Le déclin des taux d' $a\beta$ 42 ne différaient par contre pas entre cas et témoins.

### Commentaires

Très joli papier qui montre l'intérêt des marqueurs plasmatiques sur des données longitudinales au long cours. Ces marqueurs pourraient faciliter la détection de sujets à risque pouvant bénéficier de stratégies d'intervention. Les NfL (marqueur de dégénérescence axonale) ne sont certes pas spécifiques de la MA (avec ici une prédiction du risque aussi bien de MA que d'autres causes de démences, vasculaires ou neurodégénératives) mais permettent de détecter des sujets déjà dans un processus de neurodégénérescence, 10 ans avant la démence clinique, avec une prédiction meilleure à court qu'à long terme. Les auteurs mettent aussi en évidence une prédiction du risque de démence avec l' $a\beta$ 42, qui pourrait être encore plus précoce, l'association au cours du temps étant constante sur les 14 ans de suivi. Par contre l'approche cas-témoin n'a pas permis de différencier les cas et les témoins sur l' $a\beta$ 42, peut-être par manque de puissance, montrant la limite de ce biomarqueur pour une utilisation individuelle. Contrairement à des travaux précédents sur ADNI ou la Framingham study, les auteurs n'ont pas retrouvé d'association pour tau-totale plasmatique ; cela pourrait s'expliquer par le fait que tau-totale est un marqueur à plus court terme ou par le fait d'une dégradation au niveau plasmatique de tau-totale et/ou par une mauvaise détection par la technique utilisée.

Enfin, si l'approche cas-témoins utilisée est très intéressante car elle permet de comparer la dynamique d'évolution des biomarqueurs, la limite importante ici est que les témoins ont été sélectionnés parmi les sujets non déments tout au long du suivi : cela revient à sélectionner des supers témoins, qui ne vont pas développer la maladie, alors que l'approche méthodologiquement correcte serait de sélectionner des sujets non déments au moment où le cas est diagnostiqué, quel que soit son devenir. Les différences observées peuvent donc être surestimées ici.

### Mots-clés

A beta, Alzheimer, Biomarqueurs, Neurofilaments à chaîne légère, Plasma

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Fernandez-Cabello S, Kronbichler M, Van Dijk KRA, Goodman JA, Spreng RN, Schmitz TW, et al. **Basal forebrain volume reliably predicts the cortical spread of Alzheimer's degeneration.** Brain. 2020;143(3):993-1009. [doi:10.1093/brain/awaa012](https://doi.org/10.1093/brain/awaa012)

### Analyse critique

Le volume prosencéphalique prédit de façon fiable l'extension de la neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer (MA)

### Synthèse

Il a été montré que l'accumulation des protéines amyloïdes et phospho(p)Tau se propage dans les régions anatomiquement et fonctionnellement connectées, et que cette accumulation apparaît précocement dans le cortex entorhinal (CE) et le noyau basal de Meynert (NbM), important cluster de neurones cholinergiques du prosencéphale. L'objectif de cet article était d'évaluer l'évolution de la neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer (MA), en proposant le modèle d'une atteinte initiale du NbM, puis du CE, puis du néocortex. Les patients de la base de données « Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative » (ADNI) 1, GO et 2 ayant deux IRM cérébrales (à environ 2 ans d'intervalle), et des données de liquide cébro spinal (LCS) disponibles ont été sélectionnés. Deux groupes de patients ont été constitués selon la normalité du ratio pTau/  $\beta$ -amyloïde dans le LCS. Les patients avec un ratio anormal avaient des performances cognitives significativement moins bonnes, et la population a été classée selon les diagnostics cliniques : cognitivement normal, trouble cognitif léger, et MA. Des cartes de substances grises (SG) ont été obtenues après segmentation semi-automatique et les volumes de SG des NbM et CE ont été extraits. Le pourcentage annuel de changement a été calculé entre les deux IRM. Les analyses statistiques ont été corrigées de l'âge, du genre, du niveau d'études, du volume total intracrânien, du volume total de SG à la phase initiale et du génotype APOE. Deux cent quatre-vingt-quatre et 553 patients ont été inclus dans les cohortes ADNI-1 et ADNI-GO/2, respectivement (au total 490 LCS anormaux, 347 LCS normaux). Les patients du groupe LCS anormal avaient de plus petits volumes de SG dans les NbM et CE sur l'IRM initiale, ainsi qu'une atrophie plus importante de ces régions dans les analyses longitudinales. Des régressions linéaires robustes ont été utilisées pour tester le modèle NbM -> CE. Dans ce groupe LCS anormal, le volume initial du NbM était prédictif de la diminution du volume du CE ( $r = 0,3$ , intervalle de confiance (IC) 0,19 – 0,41,  $p < 0,001$ ), mais pas dans le groupe LCS normal. Un effet modérateur significatif du groupe LCS a été observé (analyses de modulation), mais il n'a pas été observé d'effet modérateur du diagnostic clinique. Les analyses ont été répétées pour tester le modèle CE -> NbM, mais il n'a pas été trouvé d'association entre le volume initial du CE et la diminution du volume du NbM. Les analyses de voxel à voxel ont montré une association significative entre le volume initial du NbM et la diminution du volume de SG dans le CE et périrhinal droit, ainsi que le gyrus temporal moyen gauche. Une association significative a aussi été observée entre le volume initial du CE et la diminution du volume de SG dans les régions temporales. Il n'a pas été trouvé d'association dans le groupe LCS normal. En conclusion, cet article est en faveur d'une évolution de la neurodégénérescence selon la séquence NbM -> CE -> Néocortex.

### Commentaires

Cet article apporte de nouvelles données physiopathologiques sur l'évolution de la neurodégénérescence dans la MA, basées sur des analyses quantitatives validées des volumes de SG, des modèles statistiques robustes, et de larges échantillons (les analyses ont été répliquées sur chaque cohorte ADNI-1 et ADNI-GO/2, puis sur l'ensemble des patients). Il met en avant l'importance des neurones cholinergiques du NbM, avec la perspective d'une potentielle nouvelle cible thérapeutique. Il sera par ailleurs intéressant pour la suite de confronter ces données volumétriques à des données longitudinales TEP (amyloïde et Tau) dans les régions d'intérêt identifiées (NbM, CE).

### Mots-clés

Alzheimer, Atrophie, IRM, Neurodégénérescence

**Analysé par Sharmilla Sagnier, UNV Bordeaux**

5. Grande G, Ljungman PLS, Eneroth K, Bellander T, Rizzuto D. **Association Between Cardiovascular Disease and Long-term Exposure to Air Pollution With the Risk of Dementia.** JAMA Neurol. 2020. [doi:10.1001/jamaneurol.2019.4914](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.4914)

### Analyse critique

Association entre les facteurs cardiovasculaires et une exposition à long terme à la pollution de l'air avec le risque de démence

### Synthèse

Les auteurs se sont intéressés aux effets de la pollution de l'air sur le risque de démence en tenant compte d'un possible rôle des facteurs de risque cardiovasculaires, soit sous la forme d'un effet modificateur ou d'un effet médiateur. Ils ont utilisé les données de l'étude suédoise SNACK qui a débuté en 2001 et 2927 sujets ont été analysés. Le diagnostic de démence était établi après un entretien clinique, complété par des recherches des dossiers médicaux pour les participants décédés avant un suivi. La pollution de l'air a été modélisée en calculant l'exposition du lieu de résidence selon différents modèles de dispersion des polluants et deux fenêtres d'exposition ont été retenues, 5 ans avant la démence ou 6 à 11 ans avant la démence. Les facteurs de risque cardiovasculaires étaient recueillis à partir de différentes sources (entretiens, dossiers médicaux, registres...) Au cours du suivi de 13 ans, 364 cas incidents de démence ont été observés. L'exposition aux particules fines (PM<sub>2,5</sub>) et aux oxydes d'azote (NO<sub>x</sub>) était associée à une augmentation du risque de démence quand l'exposition était récente (<5ans) mais pas quand elle était plus lointaine (6-11 ans). Une association était observée pour la démence vasculaire mais pas pour la maladie d'Alzheimer. Curieusement, l'augmentation du risque était observée pour des valeurs de polluant inférieures à la moyenne puis atteignait un plateau par la suite. Le risque de démence était plus marqué chez les sujets exposés ayant une insuffisance cardiaque ou une cardiopathie ischémique. L'analyse de médiation indique que l'essentiel de la relation entre les niveaux de PM<sub>2,5</sub> et la démence était expliquée par un antécédent d'AVC et qu'une petite fraction de l'association était directe. Sur les NO<sub>x</sub>, l'analyse de médiation s'est avérée non significative.

### Commentaires

Ce résultat indique que la pollution de l'air est associée à un risque majoré de démence et que les facteurs cardiovasculaires pourraient amplifier les effets délétères de la pollution. L'insuffisance cardiaque et la cardiopathie ischémique augmenterait le risque de démence alors que l'AVC semble être un intermédiaire important dans la relation. Toutefois, les niveaux de pollution relevés sont relativement faibles et bien inférieurs aux seuils d'alerte utilisés en Europe ou aux USA. L'exposition réelle reste difficile à évaluer, car ce ne sont pas des mesures directes ; en effet seuls les résultats de modélisations de dispersion des polluants ont été utilisés. Même si les résultats sont significatifs pour la démence, il semble qu'ils soient essentiellement portés par la démence vasculaire. Ceci explique l'implication des facteurs de risque cardiovasculaires dans la relation. Les auteurs auraient pu le souligner dans la discussion. Ces résultats apportent une nouvelle pierre dans l'exposome de la démence, même si cette pierre est assez spécifique.

### Mots-clés

Démence, Particules fines, Pollution

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

6. Holmstrand C, Rahm Hallberg I, Saks K, Leino-Kilpi H, Renom Guiteras A, Verbeek H, et al. **Associated factors of suicidal ideation among older persons with dementia living at home in eight European countries.** Aging Ment Health. 2020:1-10. [doi:10.1080/13607863.2020.1745143](https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1745143)

### Analyse critique

Facteurs associés aux idées suicidaires chez les personnes âgées atteintes de démence vivant à domicile dans huit pays européens.

### Synthèse

L'avancée en âge et les troubles mentaux sont des facteurs de risque connus de suicide. De façon générale, chez les personnes âgées, le comportement suicidaire non fatal, de même que l'expression d'idées suicidaires seraient moins fréquents avec l'âge, alors que le taux de suicide effectif augmenterait. Plusieurs facteurs sont associés au risque suicidaire : la dépression, le sentiment de désespoir, la moindre qualité de vie, les problèmes socio-économiques, les problématiques de santé physique et mentale, le sentiment d'exclusion et la culture, ces derniers ayant un impact sur l'expression et la prise en compte des idées suicidaires. Les quelques études qui se sont spécifiquement intéressées au risque suicidaire chez les personnes atteintes de démence montrent que le risque de suicide, de comportement suicidaire et d'idées suicidaires varieraient en fonction du type et du stade de la démence (plutôt en début de démence, et dans les démences fronto-temporale, vasculaire...), et de la présence d'un trouble mental comorbide (dépression, anxiété).

Au vu du manque de connaissances sur cette problématique dans la démence, cette étude s'est attachée à étudier l'apparition et l'évolution sur 3 mois des idées suicidaires présentes chez 1223 personnes âgées atteintes de démence vivant à domicile, dans huit pays européens, à partir des informations rapportées par leur proche aidant.

Les résultats montrent que 14% des participants ont présenté des idées suicidaires dans la dernière semaine (6 à 24% selon les pays), plus fréquemment chez ceux présentant une démence à corps de Lewy ou une démence vasculaire. Plusieurs facteurs associés à la présence d'idées suicidaires ont été identifiés via des analyses bivariées : la nationalité, la présence d'une symptomatologie dépressive élevée, d'idées délirantes, d'hallucinations, d'agitation, d'anxiété, d'apathie, de désinhibition, d'irritabilité, de troubles du comportement nocturne, la prise d'anxiolytiques et de médicaments anti-démenciels. Après régression multivariée, le pays d'origine, le stade modéré de la démence, la dépression, les symptômes délirants, et la prise de médicaments anti-démenciels sont les principaux facteurs associés aux idées suicidaires. Sur trois mois, les idées suicidaires se sont atténuées ou ont disparu pour 54% des participants concernés. Le fait de vivre avec un proche aidant semble diminuer le risque d'idées suicidaires (dont la persistance de l'absence d'idées suicidaires dans le temps), alors que la symptomatologie dépressive l'augmente.

Les auteurs soulignent l'importance de ces résultats dans la pratique clinique, une meilleure identification des idées suicidaires étant importante pour adapter la prise en charge des personnes atteintes de démence et soulager leurs proches aidants.

### Commentaires

Ces résultats sont importants même s'ils nécessitent d'être développés dans le cadre d'autres études. Ils montrent à quel point l'évaluation du risque suicidaire est complexe chez les personnes atteintes de démence, compte tenu des variations existantes en fonction du stade de démence, de l'état de santé mentale de la personne, et de la prise en charge médicamenteuse qui y est associée. D'autres facteurs devraient être davantage considérés : la culture et les représentations associées à la mort (dans cette étude, les idées suicidaires étaient plus fréquemment rapportées aux Pays Bas et moins rapportées en Espagne, différences pouvant en partie être expliquées par une pratique différente de l'euthanasie, la pratique religieuse...); la fiabilité de l'évaluation faite par l'entourage proche ou les professionnels (probablement, là encore, associée à leurs représentations de la mort et de la démence, de même qu'au vécu et difficultés liées à l'accompagnement de la personne). Il aurait été intéressant de différencier les résultats en fonction du stade de démence et d'avoir une mesure des idées suicidaires combinant les réponses de la personne, du proche aidant et d'un professionnel. Il serait aussi important d'étudier l'évolution des idées suicidaires, sur un temps plus long, et d'évaluer le risque de suicide effectif.

### Mots-clés

Démence, Dépression, Soins, Personnes âgées, Suicide

Analysé par Valérie Bergua, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Kulick ER, Wellenius GA, Boehme AK, Joyce NR, Schupf N, Kaufman JD, et al. **Long-term exposure to air pollution and trajectories of cognitive decline among older adults.** *Neurology.* 2020;94(17):e1782-e92. [doi:10.1212/WNL.00000000000009314](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009314)

## Analyse critique

Exposition au long-cours à la pollution atmosphérique et trajectoires de déclin cognitif chez l'adulte âgé.

## Synthèse

L'objectif de cette étude consistait à analyser l'association entre l'exposition de longue durée à la pollution atmosphérique résidentielle et le déclin cognitif chez l'adulte âgé résidant en milieu urbain à partir des données du projet WHICAP et de l'étude NOMAS – deux cohortes prospectives multiethniques et communautaires situées dans le nord de Manhattan à New York. Les échantillons analytiques comprenaient les individus (i) non déments et (ii) dont la résidence principale était à New York à la date d'inclusion, (iii) avec au moins un examen neuropsychologique au cours du suivi, et (iv) sans données manquantes pour les facteurs de confusion. Au total, 5330 individus ont été sélectionnés dans WHICAP et 1093 dans NOMAS. Dans l'ensemble, la majorité était des femmes à la retraite, hispaniques, âgées en moyenne de 75 ans à l'inclusion et présentant une forte prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire.

Les performances cognitives globales et de trois sous-domaines (i.e., mémoire, fonctions exécutives, langage) ont été étudiées à l'aide de z-scores sur la base des tests disponibles et validés (quasi similaires entre les deux cohortes). Toutefois, les participants de WHICAP disposait jusqu'à 6 examens neuropsychologiques tandis que ceux de NOMAS n'en disposait qu'au maximum deux. Trois marqueurs de la pollution atmosphérique résidentielle d'origine anthropique ont été estimés grâce à des moniteurs du système de qualité de l'air de l'Agence américaine pour la protection de l'environnement, à savoir : le dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>), les particules fines de moins de 2,5µm de diamètre (PM<sub>2,5</sub>) ou de moins de 10µm de diamètre (PM<sub>10</sub>). Ces marqueurs pénétreraient en profondeur dans les poumons. Une fois dans le système nerveux, ils pourraient activer une série de voies inflammatoires systémiques conduisant par exemple à des changements dans l'hémodynamique cérébrale. Un marqueur secondaire, la pollution atmosphérique due au trafic routier, a été également étudié. L'ensemble des marqueurs, ont été analysés séparément. Les lieux fréquentés hors du domicile ou le lieu de travail des non-retraités n'étaient pas disponibles. A noter que les auteurs font référence à une « exposition de long-terme » car la résidence principale est supposée être fixe depuis un moment mais la mesure des polluants reste bien transversale et estimée à la date d'inclusion.

Les niveaux moyens de différents marqueurs étaient similaires entre les deux cohortes. Pour WHICAP, l'augmentation d'un écart interquartile de NO<sub>2</sub>, PM<sub>2,5</sub> et de PM<sub>10</sub> était significativement associée à un score cognitif global initial plus faible (-0.22, -0.11 et -0.06 écart-type, respectivement) et à un déclin cognitif plus fort (-0.06, -0.07 et -0.03 écart-type, respectivement), après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, l'ethnicité et le statut socioéconomique du quartier. A noter que les auteurs disent avoir fait le choix de ne pas considérer les facteurs cardiovasculaires mais sans expliquer pourquoi. Pour les trois sous-domaines cognitifs, les conclusions étaient identiques. Par contre, la pollution due au trafic routier n'était pas associée à la cognition. Pour NOMAS, quel que soit le marqueur, aucune association n'a été observée.

## Commentaires

Les preuves scientifiques faisant état de l'impact de la pollution atmosphérique sur la santé cérébrale sont grandissantes. La présente étude est cependant l'une des rares à s'être exclusivement focalisée sur une zone intra-urbaine et permet ainsi d'éliminer de nombreux facteurs de confusion potentiels non mesurables. Toutefois, cela implique également que la variabilité spatiale des niveaux de polluants est faible. D'ailleurs, dans NOMAS, les écarts interquartiles étaient étroits malgré des niveaux moyens similaires à WHICAP. Par ailleurs, les résultats peu concluants pour NOMAS peuvent être expliqués par le fait que le changement cognitif a été estimé à partir de deux points de mesure sur 5 ans de suivi et que l'échantillon d'étude était en fait un sous-échantillon de la cohorte initiale présentant des biais de sélection importants. Heureusement, les cohortes ont été étudiées séparément. Mais c'est à se demander pourquoi ils ont utilisé NOMAS... Si nous nous focalisons sur WHICAP, l'amplitude des associations est faible, mais si ces associations représentent un effet causal, alors les implications pour la santé publique mondiale seraient substantielles. Toutefois, et comme toujours, des études complémentaires disposant de données d'exposition collectées plus tôt au cours de la vie et tenant compte de la variété des lieux d'exposition possibles sont attendues. Le développement d'outils performants pour détecter ces marqueurs plus finement et à l'échelle individuelle, au lieu de mesures agrégées présentant des biais de confusion résiduels, est tout aussi essentiel.

## Mots-clés

Déclin cognitif, Particules fines, Pollution

**Analysé par Maude Wagner, Postdoctorante au Rush Alzheimer's Disease Center de Chicago**

8. McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, Blanc F, Boeve BF, Fujishiro H, et al. **Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies**. *Neurology*. 2020;94(17):743-55. [doi:10.1212/WNL.00000000000009323](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009323)

## Analyse critique

Critères de recherche de maladie à corps de Lewy prodromale

## Synthèse

La maladie à corps de Lewy (MCL) représente au moins 7,5% des démences du sujet âgé. Ses critères cliniques sont bien connus, leur dernière mise à jour date de 2017. Ses premiers signes peuvent apparaître plusieurs années avant un tableau complet, et peuvent être moteurs, dysautonomiques, troubles du sommeil ou troubles neuropsychiatriques. L'objet de l'article est de déterminer si ces signes prodromaux sont suffisamment solides pour prédire une MCL et faire l'objet de critères de recherche. Un groupe d'experts des MCL s'est réuni pour faire le point. Trois présentations prodromales ont été identifiées : trouble cognitif léger (TCL, ou MCI), confusionnelle et psychiatrique.

Le MCI dû à la MCL comporte une atteinte prédominante des fonctions attentionnelles, exécutives et visuelles avec atteinte mnésique et langagière moindre, de type MCI multidomaine non mnésique. Ce MCI sera probablement dû à une MCL s'il existe plus d'un critère majeur de MCL (fluctuations, trouble du comportement en sommeil paradoxal (TCSP) ou syndrome parkinsonien, et possiblement s'il n'y a qu'un critère majeur, ou seulement un biomarqueur (Tableau 1). En attente d'un marqueur d'alphasynucléine (pas encore de radioligand disponible), les biomarqueurs sont la dénervation dopaminergique au DAT-scan, la polysomnographie avec confirmation du TCSP, et la scintigraphie myocardique au MIBG. Les autres biomarqueurs classiques (EEG, préservation des structures hippocampiques en IRM etc..) sont insuffisamment sensibles et spécifiques. Dans le LCS, un faible ratio Aβ42/40 est en faveur d'un processus Alzheimer (ou d'une participation Alzheimer) mais un dosage direct des agrégats d'alphasynucléine n'est pas encore disponible, bien qu'en développement, y compris dans d'autres liquides que le LCS. De même l'imagerie amyloïde est en faveur d'une MA si elle est positive, ainsi que l'imagerie tau, mais aucune des deux n'est disponible en clinique.

La présentation confusionnelle isolée d'une MCL est connue, sans que l'on sache vraiment si la MCL prédispose aux épisodes confusionnels ou si ces derniers sont en fait liés à des fluctuations de vigilance prononcées, ou les deux. Ces présentations confusionnelles « isolées » sont plus fréquentes dans la MCL que dans la MA (25% vs 5%). Des épisodes confusionnels répétés, prolongés et/ou inexpliqués doivent faire rechercher les autres signes cardinaux de MCL (Tableau 2).

La présentation psychiatrique comporte deux tableaux majeurs : la dépression et les symptômes psychotiques, tous deux de survenue tardive. Les symptômes sont des hallucinations et idées délirantes (de type Capgras), apathie, anxiété et dépression. Les signes de type tremblement ou rigidité sont plus évocateurs de MCL associée que la bradykinésie. L'association dépression/psychose et les effets secondaires sous psychotropes sont évocateurs de MCL associée (Tableau 3).

Les autres présentations possibles sont le TCSP, 73,5% convertissant à 12 ans vers une synucléinopathie (Parkinson, AMS ou MCL). C'est l'atteinte cognitive qui prédit le mieux l'évolution vers une MCL plutôt qu'une maladie de Parkinson. Enfin, les signes dysautonomiques sont des prodromes possibles mais non spécifiques (constipation, hyposmie, hypotension, troubles urinaires...)

## Commentaires

Les auteurs reconnaissent qu'il n'y a pas encore vraiment matière à des critères de MCL prodromaux solides. De nombreux symptômes sont non spécifiques et leur valeur prédictive n'est pas bien connue faute d'études longitudinales.

L'intérêt du papier est d'attirer l'attention des cliniciens de diverses spécialités, tels que spécialistes du sommeil et psychiatres, sur des symptômes inauguraux de MCL que sont les TCSP et les symptômes psychotiques et dépressifs de survenue tardive s'accompagnant de troubles cognitifs et de réponses inhabituelles aux traitements psychotropes. Pour les neurologues et internistes, les états confusionnels atypiques peuvent aussi attirer l'attention.

Malgré tout, c'est l'absence de biomarqueurs qui reste le problème central pour identifier les synucléinopathies de façon précoce.

## Mots-clés

Maladie à corps de Lewy, Prodromal

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Nouvelle Aquitaine

© BiblioDem

9. Ryan J, Storey E, Murray AM, Woods RL, Wolfe R, Reid CM, et al. **Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline.** Neurology. 2020. doi:10.1212/WNL.00000000000009277

### Analyse critique

Essai randomisé contrôlé contre placebo des effets de l'aspirine sur la démence et le déclin cognitif.

### Synthèse

Cet article présente les résultats de l'essai ASPREE qui avait, entre autres, pour objectif de déterminer l'effet de l'aspirine à faible dose (100 mg/jour) par rapport au placebo sur la démence toutes causes confondues, la maladie d'Alzheimer incidente (MA), les troubles cognitifs légers (MCI) et le déclin cognitif chez les personnes âgées.

Il s'agissait d'un essai contrôlé par placebo en double aveugle randomisé 1:1 mené aux États-Unis et en Australie, chez des individus vivant dans la communauté âgés de  $\geq 70$  ans ( $\geq 65$  ans pour les minorités américaines) et exempts de maladies cardiovasculaires, d'incapacité physique et de démence. L'examen du MMSE modifié, le test d'apprentissage verbal de Hopkins révisé, le test des modalités des chiffres des symboles et le test d'association des mots oraux contrôlés ont évalué la cognition au début de l'étude puis au cours du suivi. Des tests cognitifs supplémentaires ont été effectués chez des participants soupçonnés de démence sur la base d'évaluations intra-étude ou d'antécédents cliniques. La démence a été jugée selon les critères du DSM-IV. Les critères de la National Institute on Aging – Alzheimer's Association ont été utilisés pour la sous-classification AD et MCI.

Au total, 19 114 participants ont été suivis sur une durée médiane de 4,7 ans et 964 ont subi des évaluations poussées à la suite desquelles 575 cas de démence dont 41% de cas probables de MA ont été diagnostiqués. Les auteurs n'ont trouvé aucune différence de risque de démence, de MA, de MCI ou de déclin cognitif entre le groupe sous aspirine et celui sous placebo.

Les auteurs ont donc conclu en l'absence de preuve de l'efficacité l'aspirine dans la réduction du risque de démence, de MCI ou de déclin cognitif chez les personnes âgées de 65 ans ou plus suivis pendant une durée médiane de 4,7 ans.

### Commentaires

Cet essai est bien mené, avec prise en compte du risque compétitif lié au décès. Ils ont utilisé des analyses statistiques classiques : modèle de Cox et régression linéaire. Ils ont conduit plusieurs analyses de sous-groupes et des analyses de sensibilité. Je regrette que les auteurs se soient « contentés » d'un HR moyen au cours de la période. Ils auraient pu regarder aussi comment le risque instantané de démence évoluait au cours du temps.

Ma première réaction à la lecture du résumé était que la population d'étude était peut-être trop âgée pour observer un effet de l'aspirine sur la démence, quand on sait que le développement d'une démence peut prendre des décennies. Ce point a été très bien discuté par les auteurs qui font, par ailleurs, mention d'une autre étude menée chez des personnes plus jeunes, âgées de plus de 50 ans, qui trouvait des résultats similaires. Un autre point sur lequel je m'interrogeais également et qui a été également bien discuté par les auteurs est le fait que les auteurs ont sélectionné des personnes particulièrement en bonne santé. Cela est visible au vu de la faible incidence de démence et de MCI dans l'étude : 6,7 vs. 6,9/1 000 personnes années pour la démence et 4,9 vs. 4,4 pour le MCI dans les groupes aspirine et placebo respectivement.

L'aspirine ne sera probablement donc pas le remède miracle !

### Mots-clés

Essai contrôlé randomisé, Déclin cognitif, Démence, Traitement

Analysé par Sophie Pilleron, University of Otago, Wellington, New Zealand

10. Sanders LMJ, Hortobagyi T, Karssemeijer EGA, Van der Zee EA, Scherder EJA, van Heuvelen MJG. **Effects of low- and high-intensity physical exercise on physical and cognitive function in older persons with dementia: a randomized controlled trial.** *Alzheimers Res Ther.* 2020;12(1):28. [doi:10.1186/s13195-020-00597-3](https://doi.org/10.1186/s13195-020-00597-3)

### Analyse critique

Effets de l'activité physique d'intensité faible et intense sur les fonctions physiques et cognitives des personnes âgées démentes : un essai contrôlé randomisé

### Synthèse

Les potentiels bénéfiques d'une activité physique sur les fonctions physiques et cognitives restent inconsistants dans la littérature. Cet essai contrôlé randomisé avait pour objectif d'étudier les effets de 24 semaines d'activité physique sur ces fonctions chez des personnes présentant une démence toute cause, institutionnalisées. Au total, 91 patients déments (âge moyen 82 ans, MMSE moyen 20) ont été randomisés soit dans le groupe intervention (24 semaines d'exercices de type aérobie et de force (12 semaines à intensité faible suivies de 12 semaines à intensité élevée) à raison de 3 fois par semaines pendant 30min) ou dans le groupe témoin (24 semaines d'exercice de flexion (type rotation des épaules ou flexion/extension des jambes) et d'activités récréatives (visite, jeux)).

Parmi ces 91 patients randomisés, l'analyse a porté sur 69 patients ayant participé à au moins 5 sessions sur les 72 prévues (design d'analyse en intention de traiter adapté). Aucune différence significative n'a été reportée entre les participants inclus et non-inclus dans l'analyse sur l'âge, le sexe, le niveau d'études ou le score MMSE. La non-participation à l'étude était plus importante dans le groupe témoin que dans le groupe intervention (intérêt moindre ?).

L'assiduité aux exercices était d'environ 60% dans le groupe intervention (sans différence entre la phase de faible intensité et celle d'intensité élevée) et de 70% dans le groupe témoin. Globalement, comparé au groupe témoin, aucune différence significative n'a été mise en évidence dans le groupe intervention sur les critères cognitifs (MMSE, Trail Making Test, Digit Span, test STROOP ou test de fluence verbale) ni sur les critères physiques (force et mobilité fonctionnelle, équilibre statique... excepté une légère augmentation de la vitesse de marche de l'ordre de 5%) après 12 ou 24 semaines, quel que soit le niveau d'intensité.

### Commentaires

Des résultats un peu décevants, malgré une étude bien menée, mais qui sont largement discutés par les auteurs. Parmi les explications possibles, les auteurs soulèvent une possibilité de relation de causalité inverse, un manque de puissance dans les analyses, un taux de participation aux sessions insuffisant pour induire un effet significatif ou encore l'hésitation de générer une force maximale lors des exercices due à la peur de douleur ou blessure chez ces patients fragilisés... Bien que cette étude ne permette pas de tirer de conclusion sur un potentiel effet de l'activité physique (tel que décrite) sur les fonctions physiques ou cognitives après 24 semaines, l'importance de l'activité physique régulière sur la santé cardiovasculaire, musculaire ou les fonctions motrices ne doit pas être négligée chez la personne âgée.

### Mots-clés

Activité physique, Démence, Fonctions cognitives

Analysé par Perrine André, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

11. Sharifian N, Gu Y, Manly JJ, Schupf N, Mayeux R, Brickman AM, et al. **Linking depressive symptoms and cognitive functioning: The mediating role of leisure activity.** *Neuropsychology.* 2020;34(1):107-15. [doi:10.1037/neu0000595](https://doi.org/10.1037/neu0000595)

### Analyse critique

Liaison entre symptômes dépressifs et fonctionnement cognitif : le rôle médiateur des activités de loisirs.

### Synthèse

Des études longitudinales ont montré que les symptômes dépressifs étaient associés à un déclin cognitif plus rapide. Les mécanismes potentiels restent encore mal connus. Les activités de loisirs et l'engagement dans des activités physiques sont liés aux symptômes dépressifs, et une baisse des activités physiques et de loisirs sont associés à une plus mauvaise cognition. Le but de cette étude est d'analyser le rôle médiateur de ces activités dans la relation entre les symptômes dépressifs et la cognition. Les auteurs ont analysé l'évolution de 5458 sujets de la cohorte WHICAP inclus en 3 vagues en 1992, 1999 et 2009 et suivis tous les 18 à 24 mois. La symptomatologie dépressive était évaluée par la version courte à 10 items de la CES-D, la cognition par un score composite évaluant 4 grands domaines (mémoire, langage, fonctions visuospatiales et exécutives) et les activités physique ou de loisirs par un questionnaire. L'analyse de médiation permettait d'évaluer les différences entre sujets mais également intra sujets en tenant compte de l'évolution des différentes variables au cours du suivi. Au niveau intra sujets, les activités de loisirs sont médiatrices de la relation entre la dépression et la cognition. Les individus qui rapportent le plus de symptômes dépressives sont également ceux qui sont le moins engagés dans des activités de loisirs, ce qui est associé à une moins bonne cognition. Les symptômes dépressifs n'étaient pas associés à l'activité physique qui était positivement associée à une meilleure cognition. Toutefois, un effet direct persistait entre dépression et cognition. Au niveau inter sujets, on retrouve le fait que les individus qui rapportent le plus de symptômes dépressives sont également ceux qui sont le moins engagés dans des activités de loisirs, ce qui est associé à une moins bonne cognition. La dépression était associée à moins d'activité physique mais cette activité n'était pas associée à la cognition.

### Commentaires

Au final, il est observé que les activités de loisirs sont des médiatrices dans la relation entre la symptomatologie dépressive et la cognition. Le fait qu'un effet direct de la dépression au niveau intra sujets persiste, indique qu'il est possible que d'autres médiateurs sont en jeu. Ces résultats suggèrent que les individus engagés dans des activités de loisirs maintiennent une bonne cognition. La relation entre symptomatologie dépressive et cognition indique soit qu'elle est un facteur de risque de déficit cognitif, soit qu'elle n'est qu'un signe précoce de neurodégénérescence. Mais cette symptomatologie pourrait être un facteur de risque de désengagement dans les activités de loisirs, réduisant les stimulations cognitives, aboutissant à un déclin. L'étude ne permet pas de trancher entre ces deux hypothèses. Pour l'activité physique qui est associée à une meilleure cognition, il n'y a pas de médiation par la symptomatologie dépressive. Bien que cette étude ne puisse le prouver, il est possible que la symptomatologie dépressive soit un facteur de risque de déclin cognitif via le désengagement des sujets d'activités bénéfiques préservant la cognition.

### Mots-clés

Activités de loisirs, Activité physique, Déclin cognitif, Dépression

**Analysé par Luc Letenneur, 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. Berron D, van Westen D, Ossenkoppele R, Strandberg O, Hansson O. **Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease**. Brain. 2020;143(4):1233-48. [doi:10.1093/brain/awaa068](https://doi.org/10.1093/brain/awaa068)

**Mots-clés** : Alzheimer, IRM, MCI

**Analysé par Akshay Narsy, Interne CMRR Nice**

2. Gill S, Mouches P, Hu S, Rajashekar D, MacMaster FP, Smith EE, et al. **Using Machine Learning to Predict Dementia from Neuropsychiatric Symptom and Neuroimaging Data**. J Alzheimers Dis. 2020;75(1):277-88. [doi:10.3233/JAD-191169](https://doi.org/10.3233/JAD-191169)

**Mots-clés** : Alzheimer, Intelligence artificielle, IRM, MCI

**Analysé par Marion Pech, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**