

BIBLIODEM

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

Volume 19, numéro 3, Mars 2022

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. Beaman EE, Bonde AN, Ulv Larsen SM, Ozenne B, Lohela TJ, Nedergaard M, et al. **Blood-brain barrier permeable beta-blockers linked to lower risk of Alzheimer's disease in hypertension.** Brain. 2022. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awac076>

Analyse critique

Les β -bloquants perméables à la barrière hémato-encéphalique sont liés à un risque moindre de maladie d'Alzheimer chez les personnes souffrant d'hypertension

Synthèse

La maladie d'Alzheimer (MA) est caractérisée par une accumulation pathologique de β amyloïde et de protéine tau, et ce bien avant que les symptômes ne se déclarent. De plus en plus de recherches suggèrent que les β -bloquants (β B, antagonistes β -adrénergiques) augmentent la clairance cérébrale de ces métabolites en améliorant le flux cérébro-spinal. L'objectif de cette étude était de déterminer si les traitements β -Bloquants franchissant facilement la barrière hémato-encéphalique (BHE), et donc perméables, réduisaient le risque de MA comparés aux β B moins perméables. Les données des registres nationaux danois ont été utilisées pour identifier une cohorte rétrospective de personnes souffrant d'hypertension, et ceux traités par β B étaient inclus dans les analyses. Les β B ont été divisés en 3 groupes de perméabilité : faible, modérée et élevée. Les auteurs ont utilisé des modèles de Cox cause-spécifique pour estimer l'effet de la perméabilité de la BHE aux β B sur le délai de survenue de la démence, ajustés sur les comorbidités à l'inclusion et les caractéristiques socio-démographiques. Ainsi, chez 69 081 participants traités par β B (âge médian de 64 ans, 65% de femmes), les β B fortement perméables étaient associés à un risque diminué de MA par rapport aux β B à faible perméabilité (-0,45%, $p < 0,036$). Ces résultats supportent donc l'hypothèse que les β B hautement perméables protègent de la MA en favorisant l'élimination des métabolites cérébraux résiduels via l'augmentation du flux cérébro-spinal.

Commentaires

Cette étude met en avant l'impact de la perméabilité de la BHE aux β B usuellement prescrits dans le cadre de l'hypertension sur le risque de MA. Cette étude est bien réalisée, en utilisant des données de registres de santé danois, permettant d'éviter les biais d'attrition, très peu de participants ayant été perdus de vues. De plus le fait de n'avoir montré une association qu'avec la maladie d'Alzheimer et pas avec les autres démences renforce l'hypothèse sous-jacente de la perméabilité de la BHE aux β B, avec l'augmentation potentielle de la clairance métabolique des protéines tau et β amyloïde. Aussi, les auteurs ont réalisé un grand nombre d'analyses de sensibilité afin de vérifier que certains biais ne changeaient pas les résultats renforçant ceux-ci. Cependant, certains biais sont à mettre en exergue : les personnes traitées par des médicaments hautement perméables souffraient davantage de diabète, de dépression, d'AVC et de maladie pulmonaire obstructive chronique, suggérant une plus forte charge de comorbidités dans le groupe à haute perméabilité ; il serait intéressant de creuser sur ce sujet. De plus, il est à noter que contrairement au risque de MA, le risque de mortalité augmentait chez les β B hautement perméables. Ainsi, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer ce lien entre perméabilité de la BHE aux β B et la MA, et pour déterminer si ces effets peuvent être attribués à une meilleure clairance de la bêta amyloïde et de la protéine tau par le flux cérébro-spinal, à une diminution de l'agrégation de la bêta amyloïde, à une réduction de la phosphorylation de la protéine tau ou à une combinaison de ces facteurs.

Mots-clés

Alzheimer, Antihypertenseurs, Médicament

Analysé par Jeanne Neuffer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Devanand DP, Lee S, Huey ED, Goldberg TE. **Associations Between Neuropsychiatric Symptoms and Neuropathological Diagnoses of Alzheimer Disease and Related Dementias.** JAMA Psychiatry. 2022;79(4):359-67. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.4363>

Analyse critique

Association entre symptômes neuropsychiatriques et diagnostics neuropathologiques de Maladie d'Alzheimer et autres démences.

Synthèse

Les auteurs ont analysé les cerveaux de 1 808 sujets (moyenne d'âge 80 ans) de la série autopsique des 39 centres américains de la US National Coordinating Center v.10 collection. Avant leur décès, les sujets ont été suivis avec recueil annuel de la « Neuropsychiatric Inventory » (NPI). Les diagnostics neuropathologiques de maladie d'Alzheimer (MA), maladie des corps de Lewy (MCL), angiopathie amyloïde (AA), démence fronto-temporale (DFT), démence vasculaire (DV), sclérose hippocampique (SH) et cerveau sans pathologie connue (CSP) ont été considérés. L'apathie était le symptôme le plus fréquent dans 68% des cas et l'euphorie le moins fréquent dans 14% des cas. La MA est associée surtout au délire, aux hallucinations et à l'anxiété. La MCL aux hallucinations, la DFT à l'apathie, la SH à l'apathie et la désinhibition.

Commentaires

Une très belle étude qui révèle peu de surprises si ce n'est les résultats pour la sclérose hippocampique. Cette étude confirme aussi la fréquence des pathologies multiples touchant le cerveau âgé.

Mots-clés

Alzheimer, Neuropathologie, Troubles neuropsychiatriques

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

3. Gietl AF, Frisoni GB. **Early termination of pivotal trials in Alzheimer's disease-Preserving optimal value for participants and science.** *Alzheimers Dement.* 2022.
doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12605>

Analyse critique

Arrêt prématuré des essais pivots dans la maladie d'Alzheimer. Préserver une valeur optimale pour les participants et la science.

Synthèse

Les analyses intermédiaires dans les essais cliniques ont pour but d'éviter d'exposer les patients à des risques non nécessaires ou à des effets indésirables et de rediriger les ressources vers d'autres stratégies plus prometteuses. Mais cette approche conduit à mener les analyses sur des échantillons incomplets conduisant à des décisions insatisfaisantes. Les auteurs font différentes recommandations pour que les essais à venir puissent permettre de valoriser au mieux l'ensemble des données collectées, pour le bien des participants mais aussi des investigateurs et scientifiques travaillant sur le sujet. Ils préconisent de mettre en place une communication accessible mais détaillée auprès des participants, pour les informer de la possibilité d'un arrêt précoce, mais aussi de leur présenter les indicateurs cliniques ou biologiques pertinents décrivant leur évolution. Les auteurs encouragent la mise en place de structure permettant de constituer des plateformes en réseau pour faciliter l'accès aux essais cliniques aux participants et aux industriels, sur le modèle du réseau ENGOT (European Network of Gynaecological Oncological Trials), avec une forte implication des hospitaliers et académiques en relation avec les industriels. Ils encouragent également l'accès aux données afin de permettre des analyses supplémentaires, voire des méta analyses, et d'exploiter au maximum les données déjà recueillies pour faire avancer la compréhension des mécanismes mis en jeu, afin, entre autres, de se diriger vers une médecine personnalisée.

Commentaires

Un article qui s'adresse à tous ceux qui sont impliqués dans les essais thérapeutiques, mais aussi aux industriels, afin d'exploiter au mieux les données recueillies dans le cadre d'essais qui se terminent prématurément ou qui s'avèrent négatifs. Contrairement à ce que pouvait laisser paraître le titre, il ne traite pas de l'intérêt ou des inconvénients des analyses intermédiaires, dont les analyses de futilité, qui interrompent un essai, mais présentent différentes préconisations afin de maximiser les bénéfices suite aux efforts mis en place dans un essai thérapeutique. Reste à savoir si le modèle qui fonctionne dans le cas de patients atteints de cancer est transposable aux patients atteints de déficit cognitif.

Mots-clés

Alzheimer, Essai clinique, Méthode

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Hanon O, Vidal JS, Lehmann S, Bombois S, Allinquant B, Baret-Rose C, et al. **Plasma amyloid beta predicts conversion to dementia in subjects with mild cognitive impairment: The BALTAZAR study**. *Alzheimers Dement*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12613>

Analyse critique

La bêta amyloïde plasmatique prédit la conversion vers la démence chez les sujets présentant une déficience cognitive légère : l'étude BALTAZAR.

Synthèse

Ce papier évalue l'intérêt de l'a β plasmatique pour la prédiction du risque de conversion vers la démence chez les MCI (définition Petersen) de l'étude BALTAZAR (patients inclus dans 23 centres mémoire français). Les MCI Lewy body, Parkinson, fronto-temporal et vasculaires ne sont pas inclus. 485 MCI, âge moyen 77,7 ans (ET 5,5), MMSE moyen 26,4 (ET 2,5), 39,6% ApoE4, 77% de MCI amnésiques (aMCI), et 28% A+T+N+. Les patients ont eu un suivi clinique tous les 6 mois sur 3 ans : 145 (30%) ont converti au cours du suivi (conversion évaluée sur les critères cliniques et neuropsychologiques, en aveugle des biomarqueurs), en moyenne 15 mois après l'inclusion, dont 95% considérés MA probables. La plupart des "converters" avaient à l'inclusion un profil MA typique dans le liquide cébrospinal : a β 42 faible, t-tau et p-tau élevés. A l'inclusion les futurs "converters" avaient des taux plasmatiques d'a β 42 et un ratio a β 42/a β 40 plus faibles, mais pas de différence pour le taux d'a β 40 ni de sAPP α .

Le ratio a β 42/a β 40 a été analysé en quartile en raison d'une relation non-linéaire pour le risque de conversion vers la démence. Le pourcentage de conversion était plus faible dans le quartile le plus élevé (18,2%) vs les 3 autres quartiles (33,9%). Après ajustement sur âge, sexe, niveau d'études, ApoE4, MMSE et atrophie hippocampique (Scheltens) dans un modèle de Cox, le risque de conversion pour ceux dans le quartile haut vs les 3 autres était HR=0,52 (0,31-0,86). Avec le seuil du quartile le plus élevé (0,169) la sensibilité pour le fait de ne pas convertir était de 0,848 et la spécificité de 0,297, l'AUC de 0,587. Par rapport à un modèle incluant l'âge, le sexe, le niveau d'études et l'ApoE4, l'amélioration de la prédiction par l'ajout du ratio a β 42/a β 40 dans le modèle était faible ou modérée suivant le critère utilisé (évalué sur le NRI Net Reclassification Improvement et le IDI Integrated Discrimination Improvement).

Commentaires

Les études antérieures sur les capacités de l'a β plasmatique pour la prédiction de la conversion dans la population de MCI ne sont pas toutes convergentes, notamment en raison de l'hétérogénéité des MCI, des méthodes de mesure de l'a β et de tailles d'études parfois faibles. Le point fort de l'étude BALTAZAR est la standardisation des prélèvements et la centralisation des mesures.

Les résultats montrent des associations entre un ratio a β 42/a β 40 élevé et un risque plus faible de conversion vers la démence. Mais l'intérêt de ce ratio pour la prédiction du risque de conversion reste limité, avec une AUC relativement faible et un apport de ce ratio au modèle de prédiction faible ou modéré. Les auteurs soulignent très justement que ce ratio peut plutôt être utilisé pour rassurer des patients avec un ratio élevé ou pour faire une sélection pour l'inclusion dans des essais : pour eux le taux de conversion à 3 ans est faible (Se pour la non conversion = 84,8%). Mais seuls 45% des MCI sont bien classés et même en cas de ratio bas beaucoup ne vont pas convertir. A noter une proportion élevée de "converters" (30% en 3 ans), chez des MCI déjà engagés dans un processus de pathologie AD. Enfin, il est surprenant que pour tester l'amélioration de la prédiction avec l'ajout du ratio, les auteurs n'aient inclus que l'âge, le sexe, le niveau d'études et l'ApoE4 dans leur modèle mais pas le MMSE ni l'atrophie hippocampique ; alors qu'ils les ont utilisés dans le modèle multivarié de prédiction. A noter aussi 179 perdus de vue au cours du suivi (+ 15 décès), ce qui semble élevé pour une étude clinique mais reflète probablement la difficulté de suivi de ces patients.

Mots-clés

A beta, Alzheimer, Marqueurs LCS, MCI

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

5. Kuffel RL, Byers AL, Williams B, Fortinsky R, Li Y, Ruderman MA, et al. **Prevalence of dementia and mild cognitive impairment before incarceration.** J Am Geriatr Soc. 2022. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.17724>

Analyse critique

Prévalence de la démence et des troubles cognitifs légers avant l'incarcération

Synthèse

Certaines personnes atteintes d'une démence peuvent faire preuve de comportements agressifs, ce qui pourrait les rendre plus susceptibles de commettre des crimes violents. Cette étude cherchait à déterminer la prévalence de la démence et des troubles cognitifs (MCI) avant l'incarcération chez des adultes âgés de plus de 50 ans, éligibles au dispositif d'assurance-santé géré par le gouvernement des États-Unis, le Medicare.

Les auteurs ont sélectionné des personnes qui ont effectué une réinsertion sociale entre octobre 2012 et septembre 2018, après avoir été incarcérées pendant 10 années consécutives ou moins (N = 17 962). Les diagnostics de MCI et de démence (codes CIM 9/ CIM 10) jusqu'à trois ans avant l'incarcération ont été obtenus à partir des données de l'agence fédérale qui gère les programmes Medicare et Medicaid (Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS). Une comparaison des données sociodémographiques, de santé, et la durée d'incarcération a été réalisée entre les personnes n'ayant, ou pas, été diagnostiquées avec MCI/démence.

La population de l'étude était constituée d'une majorité d'hommes (>90,0%). Plus de 65% des sujets déclaraient être de race blanche non hispanique, plus de 30% de race noire non hispanique et il y avait une minorité de sujets qui se sont déclarés hispaniques ou autres. 3,3 % des participants ont reçu un diagnostic de démence ou de MCI (dont 2,5% (N = 445) pour la démence et 0,8% (N = 152) pour le MCI).

L'échantillon des personnes diagnostiquées avec MCI ou démence était composé de personnes plus âgées, présentait un taux plus élevé de personnes sans domicile fixe, plus de comorbidités, de traumatismes cérébraux, une consommation plus élevée d'alcool et/ou des drogues illicites, et une durée moyenne d'incarcération plus courte par rapport à celui des non diagnostiqués.

Commentaires

Cette étude originale, menée en population, disposait de données d'un large échantillon de personnes aux États-Unis. La prévalence de MCI/démence avant l'incarcération était estimée à 3,3%. Cependant, le diagnostic de ces événements par la base de données CMS est une limite du fait d'une sous-estimation probable, car celui-ci est obtenu que pour les personnes accédant au système de santé. Il est aussi possible que cette prévalence représente en partie les sujets ayant une phase plus sévère de MCI ou démence et qui seraient plus susceptibles de demander de soins. De plus, la population de l'étude était composée d'une grande majorité d'hommes et les auteurs ne disposaient pas d'informations concernant les infractions ayant mené à l'incarcération. Une meilleure connaissance du statut cognitif avant l'incarcération et des liens entre troubles neurocognitifs et incarcération pourrait permettre notamment d'évaluer la pertinence de l'incarcération et d'adapter le système de soins à cette population vulnérable.

Mots-clés

Démence, Troubles cognitifs

Analysé par Sara Cristina Rondeau, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

6. Mecca AP, O'Dell RS, Sharp ES, Banks ER, Bartlett HH, Zhao W, et al. **Synaptic density and cognitive performance in Alzheimer's disease: A PET imaging study with [(11) C]UCB-J.** *Alzheimers Dement.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12582>

Analyse critique

Densité synaptique et performance cognitive dans la maladie d'Alzheimer : une étude TEP avec le traceur [11C]UCB-J.

Synthèse

La perte synaptique est un corrélât pathologique majeur de la détérioration des fonctions cognitives dans la maladie d'Alzheimer (MA). Cependant, les données restent limitées et reposent sur des séries biopsiques et autopsiques, principalement chez des sujets avec démence modérée à sévère. L'objectif de cet article est d'évaluer la relation entre la densité synaptique et les performances cognitives aux stades précoces de la MA, en utilisant le traceur TEP [11C]UCB-J (marqueur de la glycoprotéine 2A des vésicules présynaptiques). Les sujets inclus devaient avoir un diagnostic de démence probable type MA ou de « Mild Cognitive Impairment » amnésique (MCIa), basé sur les scores « Clinical Dementia Rating global » et MMSE, ainsi qu'un déficit de mémoire épisodique et une TEP amyloïde positive. Cinq domaines cognitifs ont été explorés dans le bilan neuropsychologique : la mémoire verbale, le langage, les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information, et les fonctions visuo-spatiales. La densité synaptique a été évaluée dans l'ensemble des régions cérébrales, et dans une région d'intérêt composite affectée dans la MA (régions préfrontales, temporales latérales et médiales, pariétales latérales, cingulaires antérieures et postérieures, précunéus, et occipitales latérales). Des régressions linéaires ont été réalisées avec la densité synaptique en variable explicative, et les scores cognitifs comme variables réponses, corrigées de l'âge, du sexe et du niveau d'études. Un total de 64 sujets a été analysé : 45 dans le groupe MA (22 femmes, âge moyen $70,82 \pm 7,48$, 28 avec démence légère, 17 avec MCIa), et 19 dans le groupe témoin (10 femmes, âge moyen $70,84 \pm 7,78$). Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge et sexe, mais le groupe témoin avait un plus grand nombre d'années d'études ($p = 0,0093$). La densité synaptique dans la région composite-MA était prédictive des fonctions cognitives globales ($\beta = 3,21$, $p = 0,0001$), et de chaque domaine cognitif testé séparément. Dans l'ensemble du cortex, la densité synaptique était significativement corrélée aux fonctions cognitives globales dans des régions étendues préfrontales, temporales, pariétales et occipitales. Des résultats similaires ont été observés pour chaque domaine cognitif, mais, pour la mémoire verbale, dans des régions plus limitées temporales, pariétales et occipitales. Les mêmes analyses avec la densité synaptique corrigée du volume partiel (une diminution du volume pouvant sous-estimer la densité synaptique) ont montré des résultats comparables. Les mêmes analyses ont également été réalisées avec le volume de substance grise (SG) comme variable explicative. Le volume de SG était aussi un prédicteur des fonctions cognitives globales ($\beta = 0,012$, $p = 0,005$), mais uniquement du langage et des fonctions exécutives dans les modèles testant chaque domaine cognitif. Le volume de SG était corrélé aux performances cognitives dans des régions cérébrales moins étendues qu'avec la densité synaptique. En conclusion, la densité synaptique est un marqueur prédictif des fonctions cognitives dans la MA, et un marqueur plus fort que le volume de SG.

Commentaires

Cet article conforte l'association décrite dans les séries biopsiques/autopsiques, entre la densité synaptique et les performances cognitives dans la MA, avec une évaluation par TEP. La densité synaptique apparaît ainsi être une potentielle cible thérapeutique pour les études. Dans le futur, des évaluations longitudinales avec des patients pas ou peu symptomatiques permettraient d'identifier si la densité synaptique est réellement un biomarqueur prédictif précoce du déclin cognitif (ici, l'étude est transversale et le groupe MA comprend à la fois des patients avec démence et MCI). La prise en compte des autres pathologies (tau par exemple) serait également intéressante afin de déterminer quel est le biomarqueur le plus précocement associé aux troubles cognitifs.

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, PET

Analysé par Sharmila Sagnier, UNV CHU de Bordeaux

7. Montgomery A, Todd JA, Jones C, Koroitamana J, Grealish L, Wand A, et al. **The DEMS-DOSS study: validating a delirium monitoring tool in hospitalised older adults.** Age Ageing. 2022;51(2). doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afac012>

Analyse critique

L'étude DEMS-DOSS : Validation d'un outil de surveillance du syndrome confusionnel chez les personnes âgées hospitalisées

Synthèse

Le syndrome confusionnel est fréquent chez les personnes âgées hospitalisées et peut avoir des conséquences délétères sur leur santé. L'objectif d'un outil de détection du syndrome confusionnel est de le détecter et de faire une évaluation continue de son évolution en utilisant des critères prédéfinis. Malgré la croissance des guides de conduite et des outils de diagnostic, le syndrome confusionnel reste sous-diagnostiqué. L'objectif est d'évaluer la validité d'un système de surveillance précoce du syndrome confusionnel (Delirium Early Monitoring Stage, DEMS). Cet outil a également pour vocation de former le personnel par la pratique. Il se base sur une version modifiée, en 12 items, du DEMS-DOSS à 13 items. Un score supérieur à 3 indique la présence probable d'un syndrome confusionnel et nécessite donc plus d'investigations.

Une étude prospective a été faite sur 100 participants âgés en moyenne de 84 ans dans un hôpital de soins de Sydney d'Avril 2018 à Mars 2022. Les participants avec des troubles auditifs sévères, en incapacité de communiquer verbalement ou de donner un consentement ont été exclus. La DEMS-DOSS a été administrée ainsi que l'évaluation du DSM IV pour le critère du syndrome confusionnel. Pour 25% de l'échantillon, la DEMS-DOSS a été de nouveau administrée 2h après.

Sur l'ensemble de l'échantillon, 39% ont un diagnostic de maladie neurodégénérative connue et environ 38% ont présenté un syndrome confusionnel selon l'évaluation du DSM IV. Le DEMS-DOSS présente une sensibilité de 76,3% et une spécificité de 75,3%. Il présente une bonne consistance interne avec un alpha de Cronbach à 0,84 et un bon coefficient de corrélation intra-classe à 0,92.

La DEMS-DOSS montre de bons indices psychométriques. Les auteurs expliquent que la spécificité est plus basse que celle rapportée par d'autres outils de diagnostic. Ils rappellent également que le nombre de personnes atteintes de démence est probablement sous-estimé dans cet échantillon car ils se sont servis des informations préexistantes.

Commentaires

Cet article présente un outil observationnel permettant de détecter et de suivre un syndrome confusionnel ayant de bons indices psychométriques. C'est un dispositif pouvant être intéressant au niveau clinique pour armer et former les équipes au syndrome confusionnel.

Il serait intéressant de comparer plus finement les différents outils de détection du syndrome confusionnel pour mieux comprendre l'intérêt de ce nouveau système de diagnostic et de surveillance.

Mots-clés

Confusion, Détection, Neuropsychologie, Personnes âgées

Analysé par Marie Sendra, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

8. Richmond-Rakerd LS, D'Souza S, Milne BJ, Caspi A, Moffitt TE. **Longitudinal Associations of Mental Disorders With Dementia: 30-Year Analysis of 1.7 Million New Zealand Citizens.** JAMA Psychiatry. 2022;79(4):333-40. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.4377>

Analyse critique

Associations longitudinales entre troubles mentaux et démence. Une analyse sur 30 ans de 1,7 millions de citoyens de la Nouvelle-Zélande.

Synthèse

Si la dépression a été identifiée comme un facteur de risque modifiable de démence, le lien entre les différents troubles mentaux et la démence a rarement été étudié. L'objectif de cette étude était de tester l'association entre une variété de troubles mentaux et le risque de démence ou de maladie d'Alzheimer (MA) à travers 3 décennies.

La population d'étude incluait 1 711 386 individus âgés de 21 à 90 ans, nés en Nouvelle-Zélande entre 1928 et 1967, et qui ont résidé en Nouvelle-Zélande entre Juillet 1988 et Juin 2018. Les informations concernant les troubles mentaux, les maladies chroniques, et la démence étaient issus des registres de santé nationaux. Les troubles mentaux ont été classés en 9 catégories à partir de la CIM-9 et 10 : consommation de substances, troubles psychotiques, troubles de l'humeur, névrose (c'est-à-dire anxiété), troubles physiologiques, troubles de la personnalité, troubles du développement, troubles du comportement, et troubles non spécifiés. La démence a été évaluée à partir de la CIM-9 et 10 ou de prescriptions d'anti-démence. Les maladies chroniques ont été classées en 8 catégories : maladie coronarienne, goutte, maladie pulmonaire chronique obstructive, diabète, cancer, traumatismes crâniens, AVC, et infarctus du myocarde. Des modèles de Poisson et de Cox ont été utilisés pour estimer les associations entre troubles mentaux et survenue de démence, prenant en compte les maladies physiques diagnostiquées avant le diagnostic de trouble mental. Les analyses ont été réalisées pour l'ensemble des troubles et pour chaque trouble individuellement, ainsi que pour la démence et la MA séparément.

Pendant la période de 30 ans (1988-2018), 3,8% des individus ont été identifiés avec un trouble mental, et 2,0% avec une démence. La démence était sur-représentée chez les individus avec un trouble mental : chez les individus avec un trouble mental, 6,1% ont également eu un diagnostic de démence, contre 1,8% chez les individus sans trouble. Les individus avec un trouble mental avaient plus de risque de développer une démence (RR=3,51 (3,39-3,64)). Cette association était plus forte que l'association entre maladies chroniques et démence (RR=1,19 (1,16-1,21)). Cette association était visible chez les hommes et les femmes, et pour toutes les classes d'âges (mais plus forte pour les cohortes de naissance les plus récentes). Parmi les individus diagnostiqués avec une démence, ceux avec un trouble mental développaient une démence 5,6 ans plus tôt que ceux sans trouble.

Ces associations étaient retrouvées pour l'ensemble des troubles individuellement, et elles étaient plus fortes pour les démences non MA.

Dans cette étude nationale de 1,7 millions de citoyens de la Nouvelle-Zélande, les individus ayant un trouble mental étaient plus à risque de démence. Cette association était présente pour les différents troubles, les hommes et les femmes, les différentes classes d'âge, et était maintenue après prise en compte des maladies chroniques préexistantes et du statut socioéconomique.

Commentaires

Cette étude étend les connaissances préexistantes concernant les associations entre troubles mentaux et démence. Si ces associations sont causales, les auteurs indiquent que l'amélioration de la santé mentale au cours de la vie peut atténuer le risque de maladies neurodégénératives. Cependant, les limites liées à l'utilisation de données de registres de santé doivent être prises en compte, notamment la possibilité de sur-diagnostic de démence chez les patients suivis pour un trouble mental, à l'inverse le sous diagnostic chez les individus sans maladie chronique, ainsi que les biais de classification.

Mots-clés

Démence, Troubles neuropsychiatriques

Analysé par Leslie Grasset, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Wang J, Dove A, Song R, Qi X, Ma J, Bennett DA, et al. **Poor pulmonary function is associated with mild cognitive impairment, its progression to dementia, and brain pathologies: A community-based cohort study.** *Alzheimers Dement.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12625>

Analyse critique

Une mauvaise fonction pulmonaire est associée à une déficience cognitive légère, à sa progression vers la démence et à des pathologies cérébrales : Une étude de cohorte communautaire.

Synthèse

La présente étude a (1) examiné l'association entre le Fonctionnement Pulmonaire (FP) et le risque de Troubles Cognitifs Légers - TCL et sa progression vers la démence, et (2) exploré la relation entre le FP et des pathologies cérébrales (maladie d'Alzheimer et pathologie vasculaire dans le cerveau).

Méthodes : Les données analysées étaient celles de la cohorte prospective américaine Rush Memory and Aging Project (MAP) et concernaient 1 312 participants (76% de femmes ; âge moyen $79,3 \pm 7,7$ ans). Ces participants étaient exempts de démence et suivis jusqu'à 21 ans pour détecter des cas incidents de TCL et de démence. Pour illustrer l'état du FP des participants, trois indicateurs ont été combinés : la quantité maximale d'air pouvant être expirée après une inspiration maximale, le volume expiratoire maximal par seconde et le débit expiratoire de pointe. La moyenne des z-scores de ces trois mesures collectées à l'inclusion a été utilisée pour définir un score global de FP. Le tercile inférieur de la distribution du score était considéré comme un mauvais FP. Les diagnostics de TCL, de démence et d'Alzheimer étaient basés sur les tests cognitifs, l'avis d'un neuropsychologue et d'un clinicien.

Résultats : Un faible score de FP était associé à un risque élevé de développer un TCL chez les personnes cognitivement intactes (HR ajusté : 1,95 [1,43-2,66]). L'association était aussi significative pour la progression vers une démence chez les personnes ayant un TCL (HRa : 1,55 [1,03-2,33]). Des écarts importants de l'incidence de ces troubles étaient observables dès (environ) deux ans de suivi. Exploitant les données de 540 participants autopsiés, un mauvais FP était également associé à la maladie d'Alzheimer et aux pathologies vasculaires cérébrales notamment l'athérosclérose cérébrale (HRa : 3,05 [1,49-6,25]) et l'angiopathie amyloïde cérébrale (HRa : 2,26 [1,25-4,07]). En conclusion, les auteurs suggèrent qu'un mauvais FP pourrait être un facteur prédictif de dysfonctionnement cognitif et que les mécanismes neurodégénératifs et vasculaires pourraient être impliqués dans cette association.

Commentaires

Cette étude semble être la première à explorer l'effet d'un mauvais PF sur la progression des TCL vers la démence. Les résultats sont assez robustes. En exemple, les résultats des analyses réalisées en gardant le score de FP en continu consolident ceux observés dans les analyses principales basées sur l'approche catégorielle du score. La combinaison de plusieurs marqueurs pour évaluer le FP est louable mais des analyses de sensibilité prenant séparément chaque indicateur auraient pu être faites pour démêler/confirmer l'implication de chaque marqueur dans la survenue des dysfonctionnements cognitifs explorés. Ceci aurait apporté plus de précision aux cliniciens dans leur pratique. Bien que les conclusions étaient identiques dans les analyses stratifiées réalisées, les rationnels qui justifient ces analyses ne sont pas évoqués. Pour l'association avec le TCL, les tendances légèrement élevées observées dans certains sous-groupes (ex : chez les hommes, les personnes ayant de faibles niveaux d'activité physique et les consommateurs d'alcool) auraient pu être soulignées avec en appui quelques hypothèses qui peuvent expliquer ces constats.

Mots-clés

Fonction pulmonaire, Troubles cognitifs

Analysé par Antoine Gbessemehlan, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

10. Xiang S, Ji JL, Li S, Cao XP, Xu W, Tan L, et al. **Efficacy and Safety of Probiotics for the Treatment of Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.** Front Aging Neurosci. 2022;14:730036. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.730036>.

Analyse critique

Efficacité et sécurité des probiotiques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, des troubles cognitifs légers et de la maladie de Parkinson : examen systématique et méta-analyse.

Synthèse

La maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP) sont des maladies neurodégénératives courantes, et la déficience cognitive légère est considérée comme un stade prodromal de la MA clinique. Des études animales ont montré que les probiotiques peuvent améliorer les fonctions cognitives, notamment par leurs propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes, mais les résultats des essais contrôlés randomisés (ECR) chez l'homme ne sont toujours pas concordants. Cette revue systématique de la littérature et méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et l'innocuité des probiotiques sur les fonctions cognitives, le stress oxydatif et la fonction gastro-intestinale chez les patients atteints de MA, de déficience cognitive légère et de MP. Les bases de données Pubmed, EMBASE et Cochrane Library (jusqu'en octobre 2020) ont permis d'identifier 6 ECR éligibles pour la MA (85 patients groupe probiotiques et 83 groupe témoin) et la déficience cognitive légère (117 patients groupe probiotiques et 107 groupe témoin) et 5 pour la MP (189 patients groupe probiotiques et 153 groupe témoin).

Chez les patients atteints de MA, le traitement par probiotiques améliorait significativement les fonctions cognitives, certains marqueurs inflammatoires et liés aux lipides ainsi que le niveau de résistance à l'insuline par rapport au groupe témoin. Chez les patients atteints d'une déficience cognitive légère, seules les fonctions cognitives s'amélioraient avec le traitement par probiotiques par rapport au groupe témoin. Enfin, chez les patients atteints de MP, le glutathion augmentait significativement dans le groupe traité par rapport au groupe témoin (pas de fusion possible d'autres indicateurs). Les indicateurs mesurant la potentielle innocuité n'étaient pas statistiquement différents, suggérant la non dangerosité des probiotiques. Ces résultats suggèrent que les probiotiques peuvent améliorer les symptômes cognitifs et gastro-intestinaux chez les patients atteints de MA, de déficiences cognitives légères et de MP, probablement en réduisant la réponse inflammatoire et en améliorant le métabolisme des lipides, sans être dangereux.

Commentaires

Méta-analyse d'ECR très intéressante sur un sujet encore peu étudié mais d'un intérêt grandissant. Le regroupement des ECR a permis d'obtenir certains résultats concluants sur le lien entre probiotiques et déficience cognitive légère, MA et MP avec de plus grands effectifs. Cependant, des différences de mesures (durée de suivi, dosages, indicateurs, diagnostics...) ont pu influencer les résultats ou n'ont pas permis de fusionner tous les résultats. De plus, d'autres marqueurs inflammatoires en lien avec la cognition, comme par exemple la néoptérine, pourraient être explorés (la CRP et la malondialdéhyde étaient les seules mesurées et fusionnées dans la méta-analyse). Enfin, d'après les auteurs, 3 ECR sont en cours sur la MA et 5 sur la MP, ce qui pourraient davantage étayer cette méta-analyse.

Mots-clés

Alzheimer, Déficit cognitif, Essai contrôlé randomisé, Maladie de Parkinson, Nutrition

Analysé par Jeanne Bardinnet, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

11. Yang AC, Vest RT, Kern F, Lee DP, Agam M, Maat CA, et al. **A human brain vascular atlas reveals diverse mediators of Alzheimer's risk**. Nature. 2022;603(7903):885-92.
doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-021-04369-3>

Analyse critique

Un atlas de la vascularisation cérébrale révèle divers médiateurs du risque de maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Les auteurs ont analysé le transcriptome de 25 échantillons de l'hippocampe et du cortex cérébral comparant 9 sujets présentant une maladie d'Alzheimer (MA) et 8 sujets témoins normaux sur le plan cognitif. 143 793 transcriptomes mononucléaires des principaux types de cellules vasculaires et périvasculaires ont été analysés. Dans la maladie d'Alzheimer, les auteurs observent une vulnérabilité sélective des péricytes qui maintiennent l'organisation de la matrice extra-cellulaire et des modèles d'expression génique qui impliquent un dérèglement du flux sanguin. Avec une étude élargie des types de cellules du cerveau, ils constatent que 30 des 45 gènes les plus importants qui ont été liés au risque de maladie d'Alzheimer par des études d'association à l'échelle du génome (GWAS) sont exprimés dans la vascularisation cérébrale.

Les perturbations de la barrière hématoencéphalique (BHE) sont donc associées à la physiopathologie de la MA, particulièrement chez les porteurs du gène ApoE4.

Commentaires

Une preuve de plus de la relation étroite entre neurodégénérescence et perturbation de la BHE. Cependant ce type d'étude ne permet pas de trancher entre cause ou conséquence... ou les deux... Les implications pour les thérapeutiques ou la sensibilité aux infections sont également importantes.

Mots-clés

Alzheimer, Neuropathologie

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux