

# BIBLIODem

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

**Volume 19, numéro 4, Avril 2022**

Nombre de Références retenues : **6**

**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. Crivelli L, Palmer K, Calandri I, Guekht A, Beghi E, Carroll W, et al. **Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis.** *Alzheimers Dement.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12644>

## Analyse critique

Changements du fonctionnement cognitif après COVID-19 : Une revue systématique et méta-analyse.

## Synthèse

À mesure que le temps passe et que les chiffres de personnes se rétablissant d'une infection au SARS-CoV-2 augmentent, on s'intéresse aussi de plus en plus à l'étude des complications potentielles à moyen et long terme de cette infection. Parmi les symptômes post-infectieux signalés pour cette affection figurent des manifestations neurologiques et cognitives. Compte tenu de l'impact que les troubles cognitifs peuvent exercer sur la vie quotidienne et la qualité de vie, cette étude a eu pour objectif de déterminer s'il existe une augmentation de l'apparition de déficits cognitifs chez les personnes atteintes de COVID-19 qui ne présentaient précédemment aucun dysfonctionnement cognitif. Dans ce cadre, une revue systématique et une méta-analyse ont été réalisées en suivant les recommandations PRISMA. Des travaux réalisés entre janvier 2020 et décembre 2021 ont été inclus. La population considérée comme population d'intervention/d'exposition était composée de personnes atteintes de COVID-19 sans troubles cognitifs préalables, et les personnes sans antécédents de COVID-19 ou les patients suivis dans des études pré-pandémiques ont été pris comme témoins. Les résultats pris en compte étaient les performances des tests cognitifs ou des tests neuro-psychologiques effectués pendant la phase aiguë de COVID-19 ou pendant la phase de récupération. Les données des études rapportant scores du « Montréal Cognitive Assessment » (MoCA) ont été utilisées pour la méta-analyse et comparées aux témoins. Concernant les résultats, 27 études comprenant 2103 patients et 506 témoins ont été analysées. L'âge moyen des cas était de 56,0 ans, sans différence statistique par rapport aux témoins, et la sévérité de la maladie était variable, passant de cas asymptomatiques à des cas nécessitant des soins intensifs. Des études menées dans la phase aiguë de la maladie ont rapporté que les domaines cognitifs principalement touchés étaient : les fonctions exécutives, la mémoire et la fluence verbale. Des études menées dans les phases ultérieures ou de récupération du COVID (jusqu'à 7 mois plus tard) ont montré une prévalence des troubles cognitifs jusqu'à 54% / 65% des personnes ayant des antécédents de COVID modéré à sévère. Les domaines cognitifs principalement affectés étaient : la fluence verbale, l'attention, la mémoire et les fonctions exécutives. La méta-analyse effectuée pour les cinq études ayant évalué l'impact cognitif chez les patients par rapport aux témoins à l'aide du MoCA a montré une différence moyenne de -0,94 points [IC 95 %, -1,59, -0,29 ; p = 0,004], avec une hétérogénéité entre les études de 48,3 %.

## Commentaires

Cette étude illustre le fait que nous sommes maintenant à un point où il est possible de commencer à comparer les données recueillies pendant les premières vagues de la pandémie et certaines données des mois ultérieurs. Les résultats sont intéressants, cependant, comme il s'agit de l'une des premières revues systématiques avec méta-analyse sur ce sujet, plusieurs points doivent être pris en compte lors de son interprétation. Notamment que les études disponibles rapportant des résultats cognitifs sont hétérogènes. Les études retenues présentaient des designs différents, avec 13 études de cohorte, 7 études cas-témoins, 5 séries de cas et 2 rapports de cas. Similairement, l'évaluation et le constat des performances cognitives ont été faits à différents moments et à différents degrés de sévérité de la maladie ; en utilisant différents instruments et différentes manières de catégoriser les résultats. Il faut également considérer que les personnes présentant des manifestations telles qu'un état confusionnel ou différentes comorbidités pouvant être associées au développement de troubles cognitifs n'ont pas été exclues. En ce qui concerne l'évaluation des performances cognitives, il existe une limite partagée par la plupart des études rapportées, qui est l'absence d'évaluation cognitive pré-morbide. Pour les résultats et les analyses, seules les données de deux études longitudinales comportant des évaluations cognitives pré-pandémiques étaient disponibles. Finalement, il reste à définir à long terme si la différence de ~1 point dans les scores MoCA trouvée dans la méta-analyse aura une signification clinique.

...

Néanmoins, cette étude apporte plusieurs points originaux à un domaine d'étude de plus en plus important. Les données relatives aux altérations du système nerveux central liées aux infections par le SARS-CoV-2 sont de plus en plus nombreuses. On ne peut donc pas exclure qu'il s'agisse d'un agent pathogène qui pourrait contribuer au développement ultérieur de troubles cognitifs, ce qui est déjà connu pour d'autres infections. En termes de méthodologie, l'analyse a été réalisée en suivant des consignes qui permettent de corroborer et de reproduire les résultats. Les résultats obtenus invitent à réaliser d'autres évaluations cognitives longitudinales chez les personnes ayant des antécédents de COVID-19 et chez les personnes ayant un COVID long.

#### **Mots-clés**

Agent infectieux, Cognition, COVID-19, Déficit cognitif, Infection

**Analysé par Virgilio Hernandez-Ruiz, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

2. Festa N, Price M, Moura LMVR, Blacker D, Normand S-L, Newhouse JP, et al. **Evaluation of Claims-Based Ascertainment of Alzheimer Disease and Related Dementias Across Health Care Settings**. JAMA Health Forum. 2022;3(4):e220653-e.  
doi:<https://doi.org/10.1001/jamahealthforum.2022.0653>

### Analyse critique

Évaluation de l'identification de la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées sur la base des demandes de remboursement dans les établissements de soins de santé

### Synthèse

Les auteurs ont souhaité évaluer la précision des diagnostics de démence et des maladies apparentées selon différentes filières de soin. Sur la base d'une cohorte de 37 200 bénéficiaires de MEDICARE de l'hôpital de Brigham, Massachusetts, 3 experts cliniciens ont repris les dossiers électroniques des patients pour identifier une démence. Ces diagnostics cliniques ont été comparés aux critères MEDICARE de démence et maladies apparentées. Parmi les 3 873 patients identifiés comme déments par MEDICARE, 2 806 étaient confirmés par les cliniciens. Pour les patients identifiés par une source hospitalière, 69% étaient des faux positifs, alors que 52% étaient de faux positifs pour la filière ambulatoire. Lorsque les 2 sources étaient combinées, 23% étaient considérés comme faux positifs. Ces valeurs donnent une aire sous la courbe ROC de 51% en hôpital, 57% en ambulatoire et 81% en combinant les deux sources. Les codes diagnostiques les plus souvent rencontrés chez les faux positifs étaient soit non cognitifs (affaiblissement physique lié à l'âge) ou à des syndromes neuropsychiatriques spécifiques (état confusionnel).

### Commentaires

Cette lettre confirme l'article de Schliep (Alz Dem 2021) évalué dans le bulletin n°1 de 2022, à savoir que les diagnostics indiqués dans les bases de données médico économiques ne sont pas fiables mais que la combinaison de plusieurs sources permet d'améliorer la performance. Le côté encourageant est qu'il n'existe que très peu de faux négatifs dans ces bases de données, mais le nombre de sujets identifiés comme déments à tort reste, aux Etats-unis, encore trop élevé. Le format étant de la lettre étant court, aucune précision de la façon de diagnostiquer la démence à partir ces dossiers électroniques n'est fourni, ce qui relativise également le niveau de faux positifs très élevé observé dans ce travail.

### Mots-clés

Démence, Diagnostic

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. Li B, Tang H, He G, Jin Z, He Y, Huang P, et al. **Tai Chi enhances cognitive training effects on delaying cognitive decline in mild cognitive impairment.** *Alzheimers Dement.* 2022. doi:<https://doi.org/10.1002/alz.12658> .

### Analyse critique

La pratique du Tai Chi accroît les effets de l'entraînement cognitif en retardant le déclin cognitif chez les sujets avec trouble cognitif léger (MCI)

### Synthèse

Cette étude réalisée chez les patients MCI porte sur l'effet de deux interventions non pharmacologiques majeures, l'entraînement cognitif et l'activité physique, ici d'intensité légère, avec le Tai Chi. La littérature a mis en évidence des effets significatifs de ces interventions sur la cognition globale et certains domaines cognitifs sélectifs.

Le protocole d'entraînement cognitif (EC), réalisé individuellement en ligne, était composé de 5 tâches : une tâche visuelle de mémoire de travail (mémorisation de cartes), une tâche de mémoire épisodique (scènes avec des personnages), de temps de réaction (vidéo de voitures en mouvement), de perception de la trace du mouvement (jeu de billard), et une tâche de rotation mentale (lettre identique ou en miroir). Les patients avaient pour consignes de réaliser ces exercices 3 ou 4 fois/semaine, pendant 20 à 30 minutes, à la maison, en ligne. Tandis que la séance de Tai Chi se déroulait en groupe dans une salle avec un professeur, 2 fois semaine pendant 2h.

Les patients MCI ont été randomisés en 3 groupes : un groupe entraînement cognitif seul, un groupe mixte EC +Tai Chi (Mixt), et un groupe témoin sans intervention. Les interventions ont eu lieu sur une période d'un an, mais les sujets ont tous été suivis pendant 2 ans. Sur la 2ème année, le groupe MixT a été randomisé en 2 sous-groupes, MixTclassA qui va arrêter les interventions et MixtclassB qui va poursuivre les interventions jusqu'à 24 mois.

Les patients, recrutés dans les cliniques mémoire, ont été diagnostiqués MCI à partir : de l'examen neurologique, l'histoire médicale, la présence d'une plainte cognitive depuis au moins 1 an, le score de CDR=0,5, et la présence d'un biomarqueur (atrophie du lobe temporal median (MTA)  $\geq 2$ ). Les critères de jugement sélectionnés étaient les scores cognitifs globaux (MMSE, ADAS-Cog), et spécifiques (tâches de mémoire, de fonction exécutive, d'attention, de langage, d'habileté spatiale). Les mesures cognitives ont été effectuées à l'inclusion T0, à 12 mois et 24 mois et un examen IRMf (3T) à T0 et T12. Au total 152 patients MCI (âge moyen 65,9ans) ont été inclus et ont terminé le premier suivi à 12 mois. Le taux de conversion vers la démence MA à T12 est le double dans le groupe témoin (7,5%) comparé aux groupes EC/Mixt.

Les résultats montrent un bénéfice significatif des interventions pour les 2 groupes EC et MixT sur la cognition globale à 12 mois. Mais un effet additionnel est observé sur la mémoire verbale, le langage et les fonctions exécutives pour le groupe MixT. Par ailleurs, le sous-groupe MixTclassB qui a prolongé l'intervention, s'améliore encore entre 12 et 24mois (cognition globale, mémoire) tandis que le sous-groupe MixtClassA a une perte de bénéfice. Les résultats en IRMf suggèrent un moindre déclin d'activité cérébrale dans les 2 groupes avec entraînement comparé au groupe témoin.

### Commentaires

Une étude d'intervention sur 2 ans chez des patients MCI avec ce schéma à 3 bras n'est pas fréquente. L'article manque toutefois de clarté pour appuyer la démonstration, à partir des résultats, d'un effet bénéfique accru à 12 mois dans le groupe à double interventions, entraînement cognitif et Tai Chi. Les auteurs insistent plus sur des effets significatifs additionnels (critère mémoire verbale, dénomination, fonction exécutives) comparativement au groupe EC seul. L'analyse en sous-groupes entre 12 et 24 mois (faible puissance) suggère que dès l'arrêt de l'entraînement – (MixT,) le bénéfice ne se maintient pas, ce qui est en faveur de la poursuite des interventions au-delà des 12 mois.

L'article ne renseigne pas sur l'observance de l'entraînement cognitif réalisé individuellement en ligne, et sans coaching sur le suivi.

### Mots-clés

Activité physique, Cognition, Intervention non médicamenteuse, Stimulation cognitive

**Analysé par Nadine Raoux, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

4. Liu CT, Yang CC, Chien WC, Chung CH, Tsai CS, Tsai YT, et al. **Association between long-term usage of acetylcholinesterase inhibitors and lung cancer in the elderly: a nationwide cohort study.** Sci Rep. 2022;12(1):3531. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-06377-3>

### Analyse critique

Association entre l'utilisation à long terme des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et le cancer du poumon chez les personnes âgées : une étude de cohorte à l'échelle nationale.

### Synthèse

En l'absence de biomarqueurs spécifiques et d'outils de détection précoce, la plupart des patients atteints de cancer du poumon sont diagnostiqués à un stade avancé. L'étiologie et la pathogenèse du cancer du poumon sont très complexes. Plusieurs études ont révélé que le neurotransmetteur acétylcholine (ACh) agit comme un facteur de croissance autocrine pour le cancer du poumon chez l'Homme et que l'acétylcholinestérase (AChE) est également un suppresseur de tumeur prometteur. L'inhibition de l'AChEI pourrait augmenter les niveaux d'ACh, ce résultat évoque donc la possibilité d'une association entre l'AChEI et le cancer du poumon. La présente étude avait pour objectif d'évaluer l'association entre l'utilisation d'AChEI et le risque de cancer du poumon. Pour ce faire, les données de 116 106 nouveaux utilisateurs d'AChEI et de 348 318 témoins appariés sur l'âge, le sexe et l'année d'indexation, selon un rapport de 1:3, entre 2000 et 2015, ont été utilisées en exploitant la base de données longitudinales de l'assurance maladie de Taïwan. Résultats : Les courbes de Kaplan-Meier de l'incidence cumulée du cancer du poumon n'était pas différente entre les deux groupes ( $p=0,245$ ) après un suivi de 15 ans. Le risque instantané de cancer du poumon était de  $HR=1,19$  (IC95%: 0,76-1,77) dans le groupe utilisateur d'AChEI, par rapport aux témoins après ajustement sur toutes les covariables. Chez les patients âgés  $\geq 65$  ans, le HR ajusté de cancer du poumon était de 1,49 (IC95%: 1,12-1,79) dans le groupe utilisateur par rapport aux témoins. Les HR ajustés pour les patients présentant des comorbidités telles que la pneumonie, la bronchectasie, etc..., étaient associés à un risque plus élevé de cancer du poumon. En ce qui concerne les résultats sur l'utilisation à plus long terme, l'étude montre que l'utilisation à plus long terme de la rivastigmine (366-730 jours,  $\geq 731$  jours) et de la galantamine ( $\geq 731$  jours) était associée au risque de cancer du poumon. Par ailleurs, les utilisateurs d'antidépresseurs pourraient avoir un risque de cancer du poumon presque 1,5 fois plus élevé que les non-utilisateurs chez les patients âgés de 65 ans et plus. Ce risque était également notable chez les patients qui prenaient de la rivastigmine et de la galantamine depuis plus longtemps. Par conséquent, les cliniciens doivent être prudents lorsqu'ils évaluent les avantages et les risques de l'utilisation des AChEI chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

### Commentaires

Cette étude semble être la première à explorer de façon précise la relation entre l'AChEI et le risque de cancer du poumon en utilisant les données d'une cohorte nationale. Les auteurs mettent en avant dans la discussion et la conclusion de leur travail le résultat observé chez les  $\geq 65$  ans (Tableau 2) alors qu'il y a clairement une incohérence entre l'analyse qui a abouti à ce résultat et l'interprétation qui a été faite. En effet, les auteurs ont plutôt présenté dans ce tableau, l'HR du risque du cancer du poumon chez les  $\geq 65$  ans. Pour réellement conclure sur un potentiel effet modificateur de l'âge, les auteurs devraient se baser sur les résultats de l'association AChEI-cancer du poumon issus des analyses stratifiées chez les  $\geq 65$  ans et les  $< 65$  ans (Tableau Supplémentaire 3). Les résultats de ce tableau S3, suggèrent que l'association n'est pas significative dans ces deux groupes d'âges. C'est dommage que la présente étude ait été publiée en se basant sur une mauvaise interprétation des résultats du Tableau 2. Il faut retenir de ce travail qu'il n'y avait pas d'association significative entre l'utilisation d'AChEI et le cancer du poumon dans cette population et qu'aucun effet de l'âge sur l'association n'a été mis en évidence contrairement à la conclusion de cette étude.

### Mots-clés

Base médico-administrative, Cancer, Inhibiteurs cholinestérase, Personnes âgées

Analysé par Antoine Gbessemehlan, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

5. Park SH, Lee SR, Choi EK, Lee H, Chung J, Choi J, et al. **Low Risk of Dementia in Patients With Newly Diagnosed Atrial Fibrillation and a Clustering of Healthy Lifestyle Behaviors: A Nationwide Population-Based Cohort Study.** J Am Heart Assoc. 2022:e023739. doi: <https://doi.org/10.1161/jaha.121.023739>

### Analyse critique

Faible risque de démence chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (FA) nouvellement diagnostiquée et une association de comportements de vie saine. Une étude nationale populationnelle.

### Synthèse

Il s'agit d'une étude de population réalisée à partir du système d'assurance maladie de Corée du Sud. Entre 2009 et 2016, 199 952 nouveaux cas de fibrillation auriculaire (FA) ont été identifiés sans démence diagnostiquée. Ces cas ont été classifiés selon leur mode de vie en quatre groupes de 0 à 3 s'ils étaient non-fumeurs, non consommateurs d'alcool et avaient régulièrement une activité physique. Avec un suivi moyen de 3,4 ans, 11 821 ont développé une démence diagnostiquée. Les sujets ayant un (HR=0,77), deux (HR=0,77, ou trois (HR=0,62) comportements vertueux avaient un risque moindre de démence.

### Commentaires

Ces résultats plaident bien sûr pour un comportement vertueux en cas de FA si on souhaite minorer le risque de démence. Cependant l'étude n'échappe pas au biais de sous diagnostic, particulièrement important pour les nouveaux cas de démences.

### Mots-clés

Démence, Facteurs vasculaires, Vieillesse

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

6. Pase MP, Rowsthorn E, Cavuoto MG, Lavale A, Yassi N, Maruff P, et al. **Association of Neighborhood-Level Socioeconomic Measures With Cognition and Dementia Risk in Australian Adults**. JAMA Netw Open. 2022;5(3):e224071. doi:<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.4071>

### Analyse critique

Association entre le niveau de précarité géographique et le risque de déclin cognitif et de démence chez des adultes australiens

### Synthèse

Si l'augmentation de l'espérance de vie s'accompagne d'une augmentation de la prévalence des troubles cognitifs, les individus et populations ne sont pas touchés de la même manière et de nombreux facteurs sont à l'origine de ces différences. Parmi ces facteurs, nous retrouvons les caractéristiques socio-économiques géographiques (CSEG) (i.e., du lieu de résidence).

Dans la cohorte prospective en ligne Healthy Brain Project, 4656 participants sans démence et âgés de 40 à 70 ans à l'inclusion – ont été inclus. Onze variables socio-économiques à l'échelle du quartier (revenu médian, niveau d'études, taux de chômage, etc.) constituent le score de précarité géographique. Les déciles 1 à 7 correspondent à des CSEG faibles à intermédiaires (i.e., précarité géographique) tandis que les déciles 8 à 10 à des CSEG élevées (i.e., pas de précarité géographique). Quatre tests cognitifs issus de la Cogstate Brief Battery ont permis d'obtenir 2 z-scores de mémoire et attention. Le risque de démence a été opérationnalisé au moyen du score CAIDE original (combinaison de facteurs de risque modifiables et non modifiables de démence : âge, éducation, sexe, activité physique, antécédents d'hypercholestérolémie et d'hypertension, IMC) et modifié par les auteurs (uniquement les facteurs de risque modifiables).

Après ajustements (âge, sexe, ethnie, éducation, ruralité), une augmentation du score de CSEG est associée à une meilleure performance en mémoire uniquement. Après les mêmes ajustements, les participants vivant dans des zones à CSEG élevées ont obtenu de meilleurs résultats pour le score en mémoire que les participants vivant dans des zones à CSEG faibles à intermédiaires. L'augmentation du niveau des CSEG est également associée à des scores de risque de démence (CAIDE original ou modifié par les auteurs) plus faibles après ajustement (ethnie et ruralité). Les participants vivant dans des zones à CSEG élevées présentaient également des scores de risque de démence CAIDE originaux et modifiés inférieurs à ceux des participants vivant dans des zones à CSEG faibles à intermédiaires. Les différences en mémoire entre quartiers sont plus importantes chez les plus âgés (interaction CSEG\*âge). De même, elles sont plus importantes chez les individus ayant un plus haut score de risque de démence (interaction CSEG\*scores de risque de démence).

En somme, cette étude transversale montre que les personnes vivant dans les quartiers les plus précaires présentent de moins bonnes performances en mémoire (pas de résultats sur l'attention) et un risque augmenté de démence, et cela d'autant plus chez les plus âgés et chez les hauts scores de risque de démence.

### Commentaires

Cette étude s'intéresse à la précarité à l'échelle du bassin de vie et son impact sur la cognition et le risque de démence. Deux principaux éléments doivent nous encourager à la prudence. D'abord, parler d'étude du risque de démence est abusif, tant il s'agit d'un score cumulant des facteurs de risque de démence. Ensuite, le biais de sélection est important et nous pouvons nous demander s'il y a beaucoup de précaires participant à cette étude en ligne pour laquelle le recrutement s'effectue au moyen des réseaux sociaux, du bouche-à-oreille ou encore de publicités (15,9 années d'éducation en moyenne : bac + 3 chez les précaires et bac + 4 chez les non précaires). Ce biais existe aussi pour les mesures de cognition et les facteurs de risque de démence. Si l'échantillon est sélectionné, des résultats émergent tout de même et nous invitent à traiter ces questions dans des études plus représentatives de cette la population.

### Mots-clés

Démence, Précarité

Analysé par Camille Ouvrard-Brouillou, 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 cet article supplémentaire est présentée dans la base **BiblioDem** et non dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé.

1. Winder Z, Sudduth TL, Anderson S, Patel E, Neltner J, Martin BJ, et al. **Examining the association between blood-based biomarkers and human post mortem neuropathology in the University of Kentucky Alzheimer's Disease Research Center autopsy cohort**. *Alzheimers Dement*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12639>

**Mots-clés** : Amyloïde, Biomarqueurs, Démence, Inflammation, tau

**Analysé par** Jeanne Neuffer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health