

BIBLIODEM

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

Volume 19, numéro 7/8, Juillet-août 2022

Nombre de Références retenues : **14**

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 envoyés par email aux abonnés de la liste de diffusion. Pour s'inscrire contacter : coralie.thore@u-bordeaux.fr

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. Atherton K, Han X, Chung J, Cherry JD, Baucom Z, Saltiel N, et al. **Association of APOE Genotypes and Chronic Traumatic Encephalopathy**. JAMA Neurol. 2022;79(8):787-96. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1634>

Analyse critique

Association entre génotypes ApoE et encéphalopathie traumatique chronique

Synthèse

Il s'agit d'une étude neuropathologique et génétique transversale incluant 364 donneurs hommes adultes consécutifs (2008-2019) exposés à des commotions cérébrales répétées dans le cadre de sports de contact et/ou de service militaire.

L'objectif était d'étudier les associations entre les allèles ApoE $\epsilon 4$ et $\epsilon 2$ et la sévérité de l'encéphalopathie traumatique chronique (CTE, 0-IV) évaluée à l'autopsie selon des critères validés, la charge tau évaluée de façon quantitative dans le cortex frontal dorsolatéral et de façon semi-quantitative (0-3) dans 11 régions fréquemment affectées par la CTE, et la démence (DSM-4). L'âge médian au décès était de 65 ans, 35% des donneurs étaient porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ et 12% porteurs de $\epsilon 2$. 294 individus (vs 70 témoins) présentaient une CTE à l'autopsie, dont 42, 63, 96 et 93 avec un stade de sévérité I, II, III, IV respectivement.

En raison d'interactions significatives entre l'âge et le statut ApoE $\epsilon 4$, les résultats étaient présentés stratifiés sur l'âge médian.

Dans le groupe plus âgé, après ajustement sur l'âge et l'origine ethnique, un statut ApoE $\epsilon 4$ positif était associé à la sévérité CTE (OR pour le passage à la sévérité supérieure = 2,34, IC 95% 1,3-4,2) mais pas au statut CTE (oui/non). ApoE $\epsilon 4$ était également associé à la charge tau dans le cortex frontal dorsolatéral et sa mesure semi-quantitative dans le cortex frontal, pariétal, entorhinal et l'amygdale (mais pas l'hippocampe). Une association était aussi suggérée avec la démence (OR=2,64, $p=0,08$ après correction pour tests multiples).

Des analyses de sensibilité (exclusion, ajustement) suggéraient que ces relations étaient au moins partiellement indépendantes de la neuropathologie Alzheimer (10% des sujets).

Enfin (pour comparaison), chez les joueurs de football américain (89% des sujets), une plus longue durée de pratique était associée au statut CTE et un stade plus sévère de CTE (>7 années étant équivalent à porter l'allèle $\epsilon 4$) quel que soit le groupe d'âge, mais très modestement voire pas du tout à la charge tau et à la démence.

Aucune association significative n'était observée dans le groupe plus jeune ou pour $\epsilon 2$.

Commentaires

Il s'agit de la plus grosse étude conduite jusqu'à présent sur ce sujet, bien que la puissance statistique reste modeste pour des analyses stratifiées. La population d'étude est très spécifique, incluant des individus exposés à des commotions cérébrales répétées (principal facteur de risque de CTE), dont 50% de sportifs professionnels, mais pas de femmes (trop peu dans la biobanque) ou pas d'individus exposés plus largement à des traumatismes crâniens (chutes, accidents de la route).

Selon l'interprétation des auteurs, la durée de pratique sportive initierait la CTE et jouerait un rôle dans sa progression, alors qu'ApoE- $\epsilon 4$ serait particulièrement important pour la progression et la sévérité de la maladie. La raison expliquant les associations âge-dépendants d'ApoE- $\epsilon 4$ n'est pas clair, bien que des effets différents sur la cognition selon le stade de vie ont déjà été mis en évidence. Néanmoins, l'influence d'évolutions dans la pratique des sports de contact au cours du temps ne peut pas être écartée.

Une limite importante est que le diagnostic clinique de démence reposait principalement sur un recueil rétrospectif auprès d'un informant. Par ailleurs, l'étude ne traitait pas de la santé cardiovasculaire qui pourrait confondre ou médier certaines associations.

Davantage d'études, dans l'idéal prospectives, sont nécessaires pour mieux comprendre les liens entre l'âge d'exposition aux lésions (en particulier l'impact chez les jeunes enfants/ adolescents), la charge/répétition d'exposition, la génétique, les mécanismes notamment vasculaires, les effets cliniques à court et long terme et les pathologies CTE et Alzheimer.

Mots-clés

Apolipoprotéine E, Démence, tau, Traumatisme crânien

Analysé par Sophie Lefèvre-Arbogast, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Blommer J, Pitcher T, Mustapic M, Eren E, Yao PJ, Vreones MP, et al. **Extracellular vesicle biomarkers for cognitive impairment in Parkinson's disease**. Brain. 2022. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awac258>

Analyse critique

Des biomarqueurs des vésicules extracellulaires dans l'identification du déficit cognitif dans la maladie de Parkinson.

Synthèse

La maladie de Parkinson (MP) peut avoir différentes présentations cliniques, dont celle présentant des troubles cognitifs. La pathologie α -synucléine ne suffit pas à expliquer toutes ces présentations, et l'utilisation d'un panel de biomarqueurs permettrait d'améliorer la caractérisation et la prise en charge de la maladie. Les vésicules extracellulaires neuronales (VEN) permettent le transport de protéines entre cellules, dont l' α -synucléine, l'A-béta ou pTau. Un marqueur de la signalisation de l'insuline (pY-IRS-1) est également analysé. Ces vésicules passent la barrière hémato-encéphalique et peuvent se retrouver dans le plasma. Les auteurs ont cherché à déterminer si le contenu des VEN permettait de distinguer les MP des sujets normaux, mais aussi à caractériser les MP avec déficit cognitif. Ils ont sélectionné 273 sujets, dont 103 MP avec cognition normale (MPN), 81 MP avec MCI (MP-MCI), 40 MP avec démence (MP-D) et 49 sujets normaux.

Dans les VEN plasmatiques, les sujets MP avaient des niveaux d' α -synucléine et de pY-IRS-1 plus bas et des niveaux de pTau181 plus élevés que les témoins. Les MP avec déficit cognitif avaient également des niveaux d' α -synucléine et de pY-IRS-1 plus bas et des niveaux de pTau181 plus élevés que les MP sans déficit. Ces résultats suggèrent une synergie entre α -synucléine et pTau dans le développement du déficit cognitif dans la maladie de Parkinson. Une moindre disponibilité de pY-IRS-1 semble également caractériser le déficit cognitif dans la MP et contribuerait à la progression de la maladie et à sa sévérité.

Commentaires

L'analyse du contenu des vésicules extracellulaires neuronales plasmatiques semble être une voie prometteuse pour obtenir des biomarqueurs neuronaux plus « purs » que ces mêmes biomarqueurs plasmatiques, mais la technique d'isolement et d'analyse semble assez complexe et relève malheureusement encore du domaine de la recherche. Cela permet toutefois de mieux comprendre les mécanismes pathophysiologiques mis en œuvre et pourrait aboutir à une prise en charge plus personnalisée de la maladie.

Mots-clés

Biomarqueurs, Parkinson

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. Dewenter A, Jacob MA, Cai M, Gesierich B, Hager P, Kopczak A, et al. **Disentangling the effects of Alzheimer's and small vessel disease on white matter fibre tracts**. Brain. 2022. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awac265>

Analyse critique

Démêler les effets de la maladie d'Alzheimer et de la maladie des petites artères cérébrales sur les faisceaux de fibres de la substance blanche

Synthèse

Il existe un important chevauchement histopathologique entre la maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie des petites artères cérébrales, jusqu'à 80% des patients MA ayant des lésions cérébrovasculaires. L'objectif de cette étude est de caractériser les lésions de substance blanche (SB) liée à la MA, de celles liées à la maladie des petites artères cérébrales en utilisant des mesures à l'échelle du fixel (« fiber population within a voxel ») : la densité en fibres, et la section transversale des faisceaux de fibres. Trois échantillons indépendants de patients ayant une IRM de diffusion 3 Tesla ont été sélectionnés : un avec maladie des petites artères cérébrales génétiquement déterminée (issu de 2 cohortes, 73 patients, 22 témoins), un avec MA (cohorte ADNI, 37 patients A β +, Tau positif ou négatif en TEP, 34 témoins), et un échantillon de validation avec pathologie mixte (221 sujets de la RUN DMC study). Des analyses de régression ont été menées entre les mesures basées sur le fixel dans chaque faisceau de SB, et les marqueurs de maladie des petites artères (volume des hypersignaux de la SB [HSB], nombre de lacunes et de microbleeds), et de MA (TEP-amyloïde, TEP-tau, volume cérébral), et l'âge. Dans le groupe maladie des petites artères, la densité en fibres était significativement réduite dans tous les faisceaux de SB par rapport aux témoins (d de Cohen 0,33 à 0,57), et fortement associée au volume d'HSB, au nombre de lacunes et de microbleeds. Dans le groupe MA, la densité en fibres ainsi que la section transversale des faisceaux de fibres étaient réduites (d de Cohen 0,27 à 0,49 et 0,27 à 0,51, respectivement, chez les patients A β + Tau-). La densité en fibres était également associée au volume d'HSB, et la section transversale des faisceaux de fibres était fortement associée au volume cérébral. Il n'y avait pas d'anomalies surajoutées chez les patients A β + Tau+. Dans les analyses de régression multivariées, le volume des HSB était la variable la plus associée avec la densité en fibres, alors que le volume cérébral était le plus associé avec la section transversale des faisceaux de fibres. Des résultats similaires ont été trouvés dans l'échantillon de validation. Pour conclure, la densité en fibres, marqueur de la microstructure de la SB (volume intraxonale) est davantage réduite dans la maladie des petites artères, probablement en lien avec une augmentation de l'eau extra-cellulaire secondaire à une dysfonction de la barrière hémato-encéphalique. La section transversale des faisceaux de fibres, marqueur de la macrostructure de la SB (perte axonale), est davantage réduite chez les patients MA, et est associée au volume cérébral.

Commentaires

Cet article renforce la compréhension des mécanismes pathologiques propres à la MA et à la maladie des petites artères cérébrales, deux pathologies souvent intriquées. Il distingue une atteinte de la microstructure de la SB dans la maladie des petites artères, par une réduction de la densité des fibres, à une atteinte de la macrostructure (perte axonale) de la SB dans la MA, par une réduction de la section transversale des faisceaux de fibres. La méthode est novatrice et précise, basée sur une analyse à l'échelle du fixel (fibres dans le voxel) et non plus à l'échelle du voxel. A noter que dans le groupe MA, la densité en fibres était également associée au volume d'HSB, ce qui peut présager de la présence d'angiopathie amyloïde cérébrale dans ce groupe. On peut faire la remarque d'une possible limite sur la reproductibilité des données puisque les patients ont été imagés sur des IRM différentes, avec des séquences légèrement différentes.

Mots-clés

Alzheimer, Hypersignaux, IRM, Substance blanche

Analysé par Sharmila Sagnier, UNV CHU de Bordeaux

4. Dhana K, Barnes LL, Agarwal P, Liu X, Dhana A, Desai P, et al. **Vitamin D intake and cognitive decline in Blacks and Whites: The role of diet and supplements.** *Alzheimers Dement.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12729>

Analyse critique

Apport en vitamine D et déclin cognitif chez les Noirs et les Blancs : rôle du régime et des suppléments alimentaires

Synthèse

Les auteurs s'intéressent à des stratégies efficaces pour prévenir la perte de cognition ou la démence en population générale âgée, et l'alimentation, puisque modifiable, suscite un intérêt particulier ici. Ainsi, la prévalence de la carence en vitamine D est plus élevée chez les personnes âgées, en particulier chez les minorités, comme les noirs, et les personnes souffrant de troubles cognitifs.

L'objectif était de déterminer le rôle de l'apport en vitamine D, provenant à la fois de l'alimentation et des suppléments, sur le déclin cognitif chez les noirs et les blancs.

L'échantillon d'étude était constitué de 2061 noirs et 1329 blancs suivis 12 ans au sein de l'étude longitudinale : Chicago Health and Aging Project.

Chez les Noirs, un apport en vitamine D alimentaire était associé à un ralentissement du déclin cognitif, indépendamment de la prise de suppléments. Comparés aux individus du tercile de consommation le plus bas en vitamine D alimentaire, ceux du tercile de consommation le plus haut avaient un déclin cognitif ralenti de 0.017 unités/an (IC 95% : 0.006 ;0.027) (score composite global basé sur 4 tests neuropsychologiques : 2 sur la mémoire épisodique, un sur la vitesse de perception, un sur la cognition globale).

Aucune différence n'était observée chez les blancs.

Une alimentation riche en vitamine D pourrait contribuer à un potentiel ralentissement du déclin cognitif chez les personnes noires.

Commentaires

Le point fort de l'étude est la possibilité d'étudier les enjeux des « races », des origines ethniques, dans la santé de la population (USA). Les richesses par ailleurs de cette étude sont le fait que ce soit une étude prospective, le fait que l'apport en vitamine D alimentaire et sa supplémentation éventuelle aient été mesurés, la batterie de tests cognitifs mesurant différents pans de la cognition avec un suivi tous les 3 ans permettant l'étude du déclin au cours du temps.

Les limites soulignées par les auteurs sont le fait que la vitamine D sérique (25-hydroxyvitamine D) n'ait pas été mesurée, ne permettant pas d'identifier la carence de l'échantillon d'étude. L'exposition au soleil n'a pas été mesurée non plus (elle constitue pourtant une source majoritaire d'apport au vitamine D).

Mots-clés

Alzheimer, Cognition, Démence, Vitamine D

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

5. Gilsean J, Gorman C, Shevlin M. **Explaining caregiver burden in a large sample of UK dementia caregivers: The role of contextual factors, behavioural problems, psychological resilience, and anticipatory grief.** Aging Ment Health. 2022:1-8. doi: <https://doi.org/10.1080/13607863.2022.2102138>

Analyse critique

Explication du fardeau des aidants dans un grand échantillon d'aidants britanniques de personnes atteintes de démence : le rôle des facteurs contextuels, des problèmes comportementaux, de la résilience psychologique et du deuil anticipé.

Synthèse

Cette étude vise à identifier les facteurs associés au fardeau de l'aidant, dans le contexte de la démence, au Royaume Uni. Au-delà des facteurs les plus connus comme les facteurs socio-démographiques, les conditions de vie, le type et niveau d'aide apportée ou encore les troubles du comportement, deux autres facteurs sont considérés : le deuil anticipé (mesuré avec le MM-CGI-SF de Marwit & Meuser, 2005) et la résilience psychologique (mesurée avec la RS-14 de Wagnild & Young, 1993). Sur les 530 aidants interrogés en ligne, l'ensemble de ces facteurs expliquent 49% de la variance du niveau de fardeau. Les trois facteurs les plus associés au fardeau sont le deuil anticipé, les troubles du comportement et la résilience psychologique. Compte tenu de ces résultats, les auteurs recommandent de mettre l'accent sur le soutien psychologique (basé sur les dimensions du deuil : tristesse, inquiétude et isolement), et la nécessité de renforcer les ressources personnelles chez les aidants afin de leur permettre d'être plus résilients.

Commentaires

Bien que l'objectif de cette étude ne soit pas très novateur, les facteurs associés au fardeau de l'aidant dans la démence étant étudiés depuis de nombreuses années, la question du deuil anticipé et de la résilience psychologique est intéressante. Ce sont des concepts très parlants au niveau clinique, qui font écho à bon nombre de situations d'aidance : des aidants confrontés aux pertes cognitives et fonctionnelles de leur proche, à la survenue de troubles du comportement difficiles à gérer au quotidien et qui impactent bien souvent la qualité des relations et l'image de l'autre ; également, des aidants mobilisant des ressources personnelles insoupçonnées, leur permettant de faire face à la situation, sans difficulté ou besoin d'accompagnement psychologique. Rien de très nouveau donc mais des problématiques toujours aussi fréquentes, qu'il s'agit de (mieux) savoir identifier, pour ajuster l'accompagnement proposé.

Mots-clés

Fardeau, Psychosocial

Analysé par Valérie Bergua, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

6. Mielke MM, Dage JL, Frank RD, Algeciras-Schimmich A, Knopman DS, Lowe VJ, et al. **Performance of plasma phosphorylated tau 181 and 217 in the community.** Nat Med. 2022;28(7):1398-405. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01822-2>

Analyse critique

Performance des biomarqueurs plasmatiques tau phosphorylé 181 et 217 en population générale

Synthèse

Il s'agit d'une étude importante visant à définir les niveaux normaux de pTau-181 et 217 plasmatiques dans un large échantillon en population générale, les facteurs associés aux niveaux circulants et les performances prédictives au regard de la positivité à l'amyloïde et au Tau cérébral évalué par PET. L'étude comporte 1329 participants de la Mayo Clinic Study on Aging (MESA) âgés de 30 à 98 ans (médiane 73,2 ans). Les 2 biomarqueurs plasmatiques pTau 181 et 217 corrèlent à 0,80. Les 4 principaux résultats sont les suivants :

1. Les taux plasmatiques pTau-181 et 217 augmentent avec l'âge à partir de 65-70 ans, mais cela est beaucoup plus prononcé (x7 à 12) chez les personnes PET amyloïde positives. La petite augmentation avec l'âge résiduelle, non expliquée par l'amyloïde, est probablement expliquée par l'influence des comorbidités (voir point 2).
2. Plusieurs comorbidités sont associées aux taux plasmatiques, notamment, après ajustement sur l'âge, le sexe et le niveau d'amyloïde cérébral : l'insuffisance rénale chronique (IRC), les antécédents d'infarctus et d'AVC. La différence de pTau entre les sujets avec et sans IRC est aussi importante que celle entre les amyloïdes positifs et négatifs au PET. Il faut donc exclure les sujets avec ces antécédents pour établir une fourchette de valeurs normales pour le P-tau.
3. Les valeurs « anormales » sont définies ici comme celles >97,5ième percentile estimées dans la population des sujets cognitivement normaux amyloïde négatifs (30 à 90 ans), soit : pour pTau-181 : $\geq 1,75$ pg/mL (1,57 pg/mL après exclusion des participants présentant l'une des trois comorbidités) ; pour pTau-217 : $\geq 0,26$ pg/mL (0,25 pg/mL après exclusion des participants présentant une comorbidité). pTau-217 s'avère donc moins sensible à l'influence des comorbidités (changement de 4% seulement, contre 10% pour le 181). Les auteurs rappellent que les valeurs brutes dépendent du test (Lilly dans cette étude) et de la population d'étude et n'ont pas vocation à être directement transposables dans d'autres conditions d'étude.
4. Les deux mesures de p-tau sont d'excellents prédicteurs d'un taux élevé d'amyloïde cérébral (AUROC > 0,80) et de TEP tau dans le cortex enthorinal (AUROC > 0,80), qui signe une accumulation précoce de dégénérescences neurofibrillaires selon les stades de Braak, mais moins pour un méta-ROI du cortex temporal (AUROC < 0,70) (qui signe une accumulation plus tardive). ptau-217 prédit un peu mieux l'amyloïde cérébral que 181 (AUC=0,86 versus 0,81). C'est aussi le cas pour le Tau cérébral mais de manière moins marquée (et avec des performances de prédiction plus basse de façon générale : AUC=0,69 vs 0,66). On notera que pour la prédiction du PET Tau, un simple modèle comprenant âge, sexe et APOE est meilleur que le biomarqueur plasmatique.

Commentaires

Ce qui est connu des marqueurs plasmatiques p-Tau : Les capacités prédictives spécifiques pour la maladie d'Alzheimer (MA) ont été démontrées dans d'autres travaux (voir pour revue la publication blanche récente de l'Alzheimer Association américaine, Hansson et coll., Alzheimer's & dementia, <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01822-2>). Les niveaux plasmatiques de p-tau sont augmentés de $\approx 250\%$ à 600% dans la MA par rapport aux niveaux observés dans les maladies neurodégénératives non MA. En population issue de consultation mémoire, les performances diagnostiques de p-tau217 plasmatique sont similaires à celles des biomarqueurs du LCR et de l'imagerie par TEP Tau. Plusieurs études ont montré que différentes isoformes de p-tau plasmatique augmentent progressivement au cours des stades précoces de la MA (ce qui peut être lié au nombre de neurones affectés par la MA qui parviennent encore à synthétiser et à sécréter tau), en particulier p-tau217, qui augmente au cours des phases précliniques et prodromiques de la maladie. Certaines études suggèrent que p-tau231 pourrait changer légèrement plus tôt que les autres marqueurs. Quelques études montrent que p-tau plasmatique prédit le déclin cognitif et l'aggravation de la pathologie tau fibrillaire chez les personnes cognitivement normales.

Ce qui est nouveau dans cette étude : Ce travail confirme, dans une population cliniquement normale, la meilleure performance de p-Tau 217 (versus 181) dans la prédiction de l'amyloïde (et, dans une moindre mesure, du tau) cérébral. Cette étude est surtout une étape importante dans la recherche et le développement de biomarqueurs plasmatiques de la maladie d'Alzheimer, car elle établit le range des valeurs normales et les prédicteurs des taux circulants en population générale, qui elle seule rend

compte de l'histoire naturelle de la maladie. Des comorbidités qui jouent sur la physiologie comme l'IRC, qui modifie la clairance des protéines, ont une influence importante sur les taux circulants. Les comorbidités de pathologie ischémique (infarctus AVC) ont également une influence majeure, dont le fondement physiopathologique reste à investiguer. Toutefois, comme le rappelle le groupe d'expert de l'Alzheimer Association, ces marqueurs plasmatiques ne sont pas prêts à être utilisés en pratique clinique de routine.

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, tau

Analysé par Cecilia Samieri, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Pacyna RR, Han SD, Wroblewski KE, McClintock MK, Pinto JM. **Rapid olfactory decline during aging predicts dementia and GMV loss in AD brain regions**. *Alzheimers Dement*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12717>

Analyse critique

Le déclin olfactif rapide durant le vieillissement prédit la démence et la perte de volume de la substance grise dans les régions cérébrales touchées par la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Les troubles de l'olfaction représentent un des premiers signes des troubles cognitifs légers et de la démence. Il semble être un biomarqueur précoce prometteur de la maladie d'Alzheimer, du fait de la facilité de réalisation de tests répétés. Le BSIT (12-item smell identification test) est un outil validé, non invasif et fiable qui ne prend que 5 minutes à réaliser. Il semble donc nécessaire de faire des analyses longitudinales pour déterminer si le déclin olfactif chez les personnes avec une cognition normale prédit le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer ou une dysmorphologie du cerveau dans le futur. Les auteurs ont inclus 515 personnes âgées (76,6 ans en moyenne) qu'ils ont suivis tous les ans, jusqu'à 18 ans pour certains, pour l'identification d'odeurs, les fonctions cognitives et le diagnostic clinique de la démence. Les volumes régionaux cérébraux de la matière grise (VCG) ont été quantifiés (par 3T-IRM) dans un sous-échantillon de 121 participants à un seul moment, au départ des tests olfactifs. Les auteurs rapportent qu'un déclin olfactif accéléré chez les personnes sans trouble cognitif prédit une plus grande incidence de troubles cognitifs légers ou de démence ultérieure, ainsi que de plus petits VCG. Ainsi, un déclin olfactif rapide, même pendant la période sans trouble cognitif, estimé par des mesures olfactives répétées, serait un bon prédicteur de troubles cognitifs, de la démence et de plus petits VCG. Cela met en évidence son potentiel en tant que biomarqueur précoce de la maladie d'Alzheimer.

Commentaires

Etude bien réalisée, qui montre bien que le déclin olfactif dans le temps, avant l'apparition de troubles cognitifs, pourrait être un biomarqueur intéressant, rapide et non invasif de la maladie d'Alzheimer. Les auteurs ont pu utiliser des mesures répétées de l'olfaction, ce qui a permis d'estimer les pentes de déclin olfactif dans le temps. Il est cependant dommage qu'ils aient réduit ces pentes de déclin en 4 catégories (déclin sévère, faible, pas de déclin et amélioration), alors que l'olfaction est une fonction dynamique, qui peut baisser sur une période et s'améliorer en suivant, ou le contraire. Les auteurs auraient pu utiliser toutes ces informations pour prendre en compte le caractère dynamique et complexe, et non juste linéaire de l'olfaction dans le temps et son lien avec la démence dans un modèle statistique un peu plus complexe. Aussi, les données IRM ont été recueillies de manière transversale, à un seul moment de l'étude, et il aurait pu être intéressant d'étudier l'évolution des volumes cérébraux dans le temps. Cela aurait permis d'avoir un niveau de preuve supérieur en ce qui concerne la causalité entre olfaction et données IRM : rien n'indique que la perte de volume cérébraux n'était pas là avant les mesures de l'olfaction, ou que le déclin olfactif ne soit pas une conséquence de plus faibles volumes cérébraux. Il serait également intéressant de cibler une population plus diversifiée (l'échantillon d'étude étant constitué à 94% de personnes d'origine caucasienne) et plus représentative de la population américaine. Cette étude mérite donc d'être répliquée dans une étude à plus grande échelle, de façon multicentrique avec une meilleure prise en compte de la complexité de l'olfaction et de son évolution dans le temps, et surtout de sa dynamique chez chacun.

Mots-clés

Alzheimer, Déclin cognitif, IRM, Olfaction

Analysé par Jeanne Neuffer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

8. Raj R, Kaprio J, Jousilahti P, Korja M, Siironen J. **Risk of Dementia After Hospitalization Due to Traumatic Brain Injury: A Longitudinal, Population-Based Study**. *Neurology*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200290>

Analyse critique

Risque de démence après une hospitalisation par traumatisme crânien : Une étude longitudinale populationnelle

Synthèse

Le traumatisme crânio-cérébral (TCC) serait potentiellement un facteur de risque modifiable de démence. Cette étude cherchait à déterminer si la survenue d'un TCC augmentait le risque de démence, en s'appuyant sur des données de la cohorte populationnelle FINRISK, en Finlande. Le TCC majeur a été défini comme un diagnostic d'hémorragie intracrânienne traumatique avec une durée d'hospitalisation ≥ 3 jours et le TCC mineur comme un diagnostic de commotion cérébrale avec une durée d'hospitalisation ≤ 1 jour. L'existence d'un diagnostic de démence, d'une prescription d'un médicament contre la démence ou la démence comme cause sous-jacente de décès a été recherchée. Des modèles de Cox à risques proportionnels ont été utilisés. Les auteurs ont inclus 31 909 participants âgés de 25 à 64 ans dont 288 ayant eu un TCC majeur et 406 un TCC mineur. 976 cas incidents de démence ont été identifiés au cours du suivi (suivi médian de 15,8 ans). La survenue d'un TCC majeur a été significativement associée au risque de démence (HR = 1,51, IC à 95 % [1,03–2,22]), après ajustement sur l'âge et le sexe. Cependant, cette association est devenue non significative après ajustement supplémentaire sur d'autres facteurs de confusion notamment cardiovasculaires et d'habitudes de vie. Aucune association significative n'a été identifiée avec le TCC mineur. Les TCC mineurs ou majeurs n'ont pas été associés au risque de démence suite à l'utilisation de modèles à risques compétitifs.

Commentaires

Dans cette étude longitudinale, ayant un long suivi, seulement la survenue d'un TCC majeur a été associée à un risque accru de démence, après ajustement sur l'âge et le sexe, mais cette association est devenue non significative suite à la prise en compte d'autres facteurs de confusion. Des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer ces résultats. Si ce lien est confirmé, un suivi médical plus intensif pourraient être pertinent chez les personnes ayant subi un traumatisme crânien.

Mots-clés

Démence, Traumatisme crânien

Analysé par Sara Lima Reboucas, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Vu TA, Gupta P, Leow FZY, Fenwick EK, Man REK, Tham YC, et al. **The longitudinal association between cognitive impairment and incident visual impairment in a multiethnic Asian population: a prospective cohort study**. Age Ageing. 2022;51(5). doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afac107>

Analyse critique

L'association longitudinale entre les troubles cognitifs et les troubles visuels incidents dans une population asiatique multiethnique : une étude de cohorte prospective.

Synthèse

Les liens entre déficit cognitif et déficience visuelle sont toujours peu clairs. L'objectif de cette étude longitudinale était d'analyser la relation entre déclin cognitif, déficience visuelle et acuité visuelle dans une population de personnes âgées de la population générale à partir des données de la Singapore Epidemiology of Eye Diseases Study. Le déclin cognitif a été repéré à l'aide du test Abbreviated Mental Test (AMT) ; l'acuité visuelle a été quantifiée en LogMAR et la déficience visuelle incidente a été définie selon l'échelle d'acuité visuelle de Snellen. La sévérité de la déficience visuelle a été définie selon la Classification Internationale des Maladies Onzième Révision (CIM-11). Les associations ont été évaluées à l'aide de modèles de régression linéaire et logistique.

L'échantillon d'étude était composé de 2324 participants (âge moyen = 67,5 ans; 51,5% d'hommes). Ils étaient environ 248 (10,7%) à présenter un déclin cognitif à l'inclusion. Le suivi moyen était de 6,2 ans. La présence de déclin cognitif à l'inclusion était associée à un risque plus élevé de déficience visuelle tous niveaux de sévérité confondus (OR = 2,48, IC à 95 % = [1,55–3,90]), incident modéré (OR = 2,07, IC à 95 % = [1,17–3,55] et modéré-sévère (OR = 2,61, IC à 95 % = [1,36–4,93]. De plus, le déclin cognitif était associé à une diminution de l'acuité visuelle ($\beta = 0,026$, IC à 95 % = [0,006–0,046]) à 6 ans. Les principales causes de déficience visuelle incidente étaient la cataracte et l'erreur de réfraction sous-corrigée.

Commentaires

Dans cette étude asiatique, les personnes atteintes de déclin cognitif avaient un risque plus élevé de développement d'une déficience visuelle et d'une baisse de l'acuité visuelle. Des études complémentaires sont nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la relation entre le déclin cognitif et la déficience visuelle, qui pourrait être bidirectionnelle. Lors de ces études, il serait pertinent : 1/ d'utiliser un outil de screening de déclin cognitif adapté aux personnes ayant une perte de vision/déficience visuelle ; 2/ d'évaluer l'utilisation des stratégies telles que la détection précoce de la déficience visuelle et la gestion de la perte de vision (i.e. correction des erreurs de réfraction et chirurgie de la cataracte) chez les patients présentant un déclin cognitif.

Mots-clés

Déclin cognitif, Œil, Personnes âgées

Analysé par Sara Lima Reboucas, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

10. Wang X, St George RJ, Bai Q, Tran S, Alty J. **New horizons in late-onset essential tremor: a pre-cognitive biomarker of dementia?** Age Ageing. 2022;51(7). doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afac135>

Analyse critique

Nouveaux horizons pour le tremblement essentiel de début tardif : un bio-marqueur pré-cognitif de démence.

Synthèse

Les auteurs font une revue de la littérature sur le tremblement essentiel de début tardif. Il s'agit d'un syndrome fréquent du sujet âgé avec une prévalence de l'ordre de 10% après 65 ans, caractérisé surtout par un tremblement du membre supérieur débutant après 45 ans, sensible à la prise d'alcool. Ce syndrome est deux fois plus fréquent chez les sujets déments, et est aussi associé à la fragilité. Il pourrait être un marqueur précoce de démence.

L'article présente une discussion nosologique approfondi sur les différentes causes de tremblement.

Commentaires

Excellente revue sur un syndrome gériatrique un peu négligé, qui pourrait être un biomarqueur précoce utile pour la prévention de la démence.

Mots-clés

Démence, Biomarqueurs, Syndrome gériatrique

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

11. Weiner MW, Harvey D, Landau SM, Veitch DP, Neylan TC, Grafman JH, et al. **Traumatic brain injury and post-traumatic stress disorder are not associated with Alzheimer's disease pathology measured with biomarkers.** Alzheimers Dement. 2022. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12712>

Analyse critique

Le traumatisme crânien et le stress post traumatique ne sont pas associés à la pathologie Alzheimer mesurée par des biomarqueurs.

Synthèse

Etant donné que des antécédents de traumatisme crânien (TC) ou de stress post traumatique (SPT) ont été associés à un risque plus élevé de maladie d'Alzheimer (MA), les auteurs ont exploré cette association chez des anciens combattants de la guerre du Vietnam. Ces anciens combattants étant encore jeunes, le MCI et la manifestation des premiers signes de pathologie Alzheimer sous la forme de biomarqueurs (A bêta et tau du liquide cérébro-spinal, A bêta et tau en TEP, volume des structures cérébrales à l'IRM) ont été analysés chez 289 personnes. Ces sujets se ventilaient en 81 SPT, 43 TC, 94 TC+SPT et 71 non exposés. Il n'y avait aucune association entre les différentes expositions et les biomarqueurs de la MA. Un plus grand nombre de MCI était observé chez les groupes exposés (TC, SPT et TC+SPT) et un score MMS plus faible chez les SPT et TC+SPT.

Commentaires

Ce travail tend à confirmer des travaux antérieurs associant TC et SPT à un déclin cognitif, mais ne confirme pas d'association avec les biomarqueurs de la MA. Les marqueurs de substitution de la MA ne semblent pas encore totalement opérationnels et cette étude ne permet pas d'apporter d'informations supplémentaires sur les mécanismes pathophysiologiques liant le TC et le développement d'une démence.

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, MCI, Traumatisme crânien

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

© BiblioDem

12. Yau WW, Shirzadi Z, Yang HS, Ikoba AP, Rabin JS, Properzi MJ, et al. **Tau Mediates Synergistic Influence of Vascular Risk and Aβ on Cognitive Decline**. *Ann Neurol*. 2022;92(5):745-55. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.26460>

Analyse critique

Tau médie une synergie du risque vasculaire et de A β sur le déclin cognitif.

Synthèse

Les facteurs vasculaires ont été associés à un plus grand risque de développer une maladie d'Alzheimer (MA). Ce risque apparaît d'autant plus élevé lorsque qu'une charge amyloïde élevée est présente. Un travail préalable a montré une interaction entre les facteurs vasculaires et la charge amyloïde sur le niveau de protéine tau dans le cortex temporal inférieur (CTI) chez des sujets cognitivement intacts. Les auteurs évaluent cette interaction sur l'évolution de la charge tau dans le CTI. Ils ont inclus 175 sujets cognitivement intacts participant à la Harvard Aging Brain Study. Les facteurs de risque cardiovasculaires ont été recueillis et le score de Framingham a été calculé afin d'évaluer le risque de futurs événements sur 10 ans. Une imagerie TEP A β et Tau a été menée à 4 reprises sur 10 ans et la cognition a été mesurée longitudinalement par le Preclinical Alzheimer's Cognitive Composite-5 (PACC5), score combinant 5 tests (MMS, Codes de Wechsler, mémoire logique, Grober et fluence).

Chez ces sujets sans troubles cognitifs, des scores vasculaires élevés combinés à une charge amyloïde élevée étaient associés à une évolution plus élevée de la charge tau dans le CTI. Par contre, il n'y avait aucune association à l'inclusion. Cette interaction était présente à des niveaux d'A β à l'inclusion plus faibles que les niveaux indiquant une positivité amyloïde. Les facteurs vasculaires menant l'interaction étaient la pression artérielle systolique (PAS) et l'IMC. Une analyse de médiation indique que l'accumulation de tau médie un tiers des effets synergiques du risque vasculaire à l'inclusion et de A β sur l'évolution des performances cognitives.

Par conséquent, une PAS et un IMC élevés interagissent avec des niveaux d'A β (inférieurs à la positivité) pour accélérer l'accumulation de tau dans le CTI, qui en retour, médie partiellement les effets synergiques du risque vasculaire et de A β sur le déclin cognitif.

Commentaires

C'est un travail complexe et fouillé qui milite pour le contrôle de facteurs vasculaires comme la tension artérielle ou l'obésité dans le but de réduire l'incidence de la MA. Les auteurs suggèrent également que dans les essais cliniques ciblant A β ou tau, l'exclusion des sujets à haut risque vasculaire permettrait une plus grande homogénéité des profils, et une puissance des essais plus importante.

Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Facteur vasculaire, tau

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

13. Zhu J, Ge F, Zeng Y, Qu Y, Chen W, Yang H, et al. **Physical and Mental Activity, Disease Susceptibility, and Risk of Dementia: A Prospective Cohort Study Based on UK Biobank.** *Neurology.* 2022;99(8):e799-e813. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000200701>

Analyse critique

Activité physique et mentale, susceptibilité à la maladie et risque de démence : Une étude de cohorte prospective basée sur la UK Biobank.

Synthèse

Il existe une quantité importante de données épidémiologiques concernant les facteurs de risque de démence. Toutefois, on constate des lacunes dans les connaissances sur les facteurs de risque modifiables et leur rôle potentiel dans la prévention de la démence. Un nombre de plus en plus important d'études soutient le rôle de l'activité physique et mentale dans le maintien de la fonction cognitive et la prévention de la démence. Néanmoins, en raison de l'hétérogénéité des mesures d'activité, du type d'activités étudiées (corrélation entre les activités) et des méthodologies utilisées, les informations relatives à la prévention de la démence restent limitées. Par ailleurs, la susceptibilité à la maladie (principalement les facteurs génétiques) joue un rôle important dans le développement de la démence. Ainsi, les études sur les facteurs de risque potentiellement modifiables de la démence doivent prendre en compte la susceptibilité génétique d'un individu. Compte tenu de ces éléments, les auteurs ont cherché à examiner l'association entre profils d'activité physique et mentale et démence et à déterminer si cette association peut être modifiée par la susceptibilité à la démence. Pour cela, les auteurs ont utilisé des données de la « UK Biobank Cohort » et des données de différents registres de santé nationaux.

501 376 participants ont été considérés comme éligibles pour les analyses (recrutés entre 2006 et 2010). Ces participants ont été regroupés pour analyser divers éléments et degrés d'activité physique et mentale mesurés au début de l'étude par des questionnaires autoévalués (groupes de référence et exposés). Pour éviter le problème de la causalité inverse, le suivi de chaque participant a commencé un an après la date de recrutement, jusqu'au diagnostic de démence, au décès ou à la fin de l'étude (31 décembre 2019). La susceptibilité à la maladie a été évaluée par le score de risque polygénique pour la démence (PRS), le génotype ApoE et les antécédents familiaux de démence. Concernant les résultats, la moyenne d'âge des participants au moment du recrutement était de 56,5 ans, et 45,6% étaient des hommes. Le suivi moyen a été de 10,6 ans, et pendant cette période, 5 185 cas de démence ont été identifiés [803 cas de démence vasculaire, 1 561 de maladie d'Alzheimer et 2 697 d'autres types de démence]. Les analyses des profils ont montré que des niveaux plus élevés d'adhésion à des profils d'activité liés à des exercices fréquents/vigoureux (HR 0,65, IC 95 % 0,59-0,71), ainsi qu'à des activités liées au travail domestique (HR 0,79, 0,72-0,85) et à des visites d'amis/de la famille (HR 0,85, 0,75-0,96) étaient associés à des risques plus faibles de démence. Concernant le rôle de modification de la susceptibilité à la maladie, les associations étaient essentiellement similaires pour les personnes présentant un risque génétique élevé et faible de démence (mesuré par le PRS) ou le génotype ApoE, ainsi que pour les participants avec et sans antécédents familiaux de démence.

Commentaires

Les résultats peuvent être synthétisés en remarquant que l'étude a observé que l'activité physique et mentale peut influencer le risque de démence chez les personnes âgées. En particulier, les personnes ayant une plus grande adhésion aux profils d'activité liés aux exercices fréquents-vigoureux et autres types d'exercices pendant les temps de loisir, aux activités liées au travail domestique et aux visites d'amis/de la famille présentaient un risque plus faible de plusieurs types de démence. De plus, le rôle protecteur de ces profils d'activité a été observé indépendamment des différents profils de susceptibilité génétique à la maladie, ce qui constitue un résultat original. Les résultats observés sont non seulement cohérents avec la littérature et les hypothèses existantes sur le sujet des niveaux plus élevés d'activité mentale/physique et des risques plus faibles de démence, mais ajoutent également la notion qu'un mode de vie sain peut compenser dans une certaine mesure des facteurs de risque génétiques. Les mécanismes précis derrière ce rôle protecteur ne sont pas encore totalement compris, mais plusieurs effets physiologiques directs et indirects pour les deux types d'activités ont été proposés. Les limites que pose l'auto-évaluation pour la mesure de l'activité physique et mentale (qui était la méthode d'évaluation de l'étude), et le fait que les associations observées peuvent être sujettes à une causalité inverse en raison de la courte période utilisée pour commencer le suivi (1 an) ont été discutées par les auteurs comme certains des principaux problèmes qui limitent leurs résultats. Néanmoins, plusieurs points forts pourraient être soulignés, tels que la taille de l'échantillon, la méthodologie robuste d'acquisition et d'analyse des données, et le fait que leurs résultats pourraient être représentatifs pour la

population britannique (étant donné la banque génétique utilisée pour l'étude). Finalement, malgré le fait que les résultats génétiques ne sont peut-être pas généralisables, le message indiquant qu'un mode de vie sain peut réellement jouer un rôle protecteur contre la démence est toujours pertinent pour les stratégies de santé publique.

Mots-clés

Activités de loisir, Activité physique, Démence

Analysé par Virgilio Hernandez, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

14. Zuin M, Cherubini A, Volpato S, Ferrucci L, Zuliani G. **Acetyl-cholinesterase-inhibitors slow cognitive decline and decrease overall mortality in older patients with dementia.** Sci Rep. 2022;12(1):12214. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-16476-w>

Analyse critique

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ralentissent le déclin cognitif et diminuent la mortalité globale chez des patients déments âgés.

Synthèse

Les auteurs ont comparé l'évolution de 786 patients déments âgés de 75 ans en moyenne traités par un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (IAC) avec 786 patients déments appariés sur les principaux facteurs pronostiques de démences. L'étude a été menée par le National Institute of Aging, financée par le NIA indépendamment des compagnies pharmaceutiques. L'inclusion des sujets a été réalisée dans « la vraie vie » dans les Centres experts Américains pour la maladie d'Alzheimer entre 2005 et 2020. Les sujets ont été suivis pendant 7,8 ans en moyenne.

A la fin du suivi maximum (13,5 ans) les sujets traités par IAC ont présenté un déclin de 5,7 points de MMS contre 10,8 points pour les sujets non traités. La mortalité globale est diminuée de 41% dans le groupe traité. Ces résultats originaux sont en faveur d'une importante efficacité à long terme des IAC.

Commentaires

Les résultats sont spectaculaires et il faut le dire un peu inattendus même si la baisse de la mortalité des sujets traités par IAC avait déjà été montrée. Mais il ne s'agit pas d'un essai thérapeutique et le traitement n'a pas été randomisé. Seul un essai avec suivi à long terme comme SOS trial pourrait confirmer ces résultats.

Mots-clés

Alzheimer, Traitement, Inhibiteurs cholinestérase

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une **composante immune et la maladie d'Alzheimer**. L'analyse critique de ces articles n'est pas incluse dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé.

1. Maxfield M, Pituch KA. **Profiles in Dementia-related Anxiety: A Latent Profile Analysis**. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2022. doi: <https://doi.org/10.1093/geronb/gbac082>

Mots-clés : Alzheimer, Anxiété

Analysé par Nadine Raoux, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Shang Y, Widman L, Hagstrom H. **Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Risk of Dementia: A Population-Based Cohort Study**. Neurology. 2022(6):e574-e82. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000200853>

Mots-clés : Démence, Maladies vasculaires

Analysé par Antoine Gbessemehlan, Inserm U1219 Bordeaux Population Health