

BIBLIODem

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

Volume 20, numéro 2, Février 2023

Nombre de Références retenues : **12**

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

La base de données cumulative est en libre accès sur le **groupe Zotero** « BiblioDem » :
<https://www.zotero.org/groups/4867236/bibliodem/library>

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. Anantapong K, Davies N, Sampson EL. **Communication between the multidisciplinary team and families regarding nutrition and hydration for people with severe dementia in acute hospitals: a qualitative study.** Age Ageing. 2022;51(11). doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afac230>

Analyse critique

Communication entre l'équipe multidisciplinaire et les familles concernant la nutrition et l'hydratation des personnes atteintes de démence sévère dans les hôpitaux de soins intensifs : une étude qualitative.

Synthèse

Lorsqu'une personne atteinte de démence sévère est hospitalisée et a des difficultés à manger et à boire, les difficultés de communication entre l'équipe multidisciplinaire et les familles peuvent potentiellement entraver les soins.

Cette étude qualitative réalisée en Angleterre entre janvier et mai 2021 avait pour objectif de mieux comprendre les expériences, points de vue et besoins des aidants familiaux et du personnel hospitalier, en ce qui concerne la communication sur la nutrition et l'hydratation chez des patients hospitalisés atteints de démence sévère.

Des entretiens semi-structurés ont été menés auprès de 29 participants : 12 aidants familiaux (dont 10 étaient les enfants) et 17 membres de personnel hospitalier de soins intensifs (5 infirmiers, 3 médecins, 1 diététicien, 1 orthophoniste et 1 psychologue).

Les familles avaient tendance à attendre que le personnel hospitalier engage les discussions (ne voulant pas interrompre les routines hospitalières chargées), et elles étaient généralement frustrées par les retards et les conversations répétées entre membres du personnel. Certains membres du personnel ne se sentaient pas préparés à gérer ces conversations et trouvaient difficile de travailler avec l'équipe multidisciplinaire. Au cours du processus de sortie, les informations clés et les plans de soins concernant l'alimentation et la boisson n'étaient pas régulièrement transmis aux personnes concernées. Ainsi, dans les hôpitaux de soins intensifs, les aidants familiaux et le personnel hospitalier peuvent avoir des communications et conversations disjointes au sujet de l'alimentation et l'hydratation des personnes atteintes de démence sévère. Les auteurs proposent des stratégies pour améliorer la communication à ce sujet et donc la prise en charge et la continuité des soins lors du retour au domicile de ces patients : une réassurance, des discussions continues et un partage d'informations claires favoriseront la communication entre les personnes concernées.

Commentaires

La communication entre les aidants et le personnel hospitalier sur la prise en charge de patients atteints de démence sévère n'est pas toujours aisée. Cette étude a pris en compte le point de vue des aidants et du personnel hospitalier, ce qui leur a permis de proposer des stratégies pertinentes à mettre en pratique pour répondre aux problèmes d'alimentation et d'hydratation. Cependant, les aidants participants avaient potentiellement eu de mauvaises expériences sur ce sujet et pouvaient donc représenter des cas extrêmes. Concernant le personnel hospitalier, aucun aide-soignant n'a été interrogé, alors qu'ils ont un rôle clé dans l'alimentation et l'hydratation des patients, les auteurs suggérant que ces derniers n'étaient peut-être pas régulièrement impliqués dans la planification des soins. Un plus large panel de participants permettrait d'enrichir encore davantage ces données. Les auteurs ont tout de même développé un guide de décision sur la nutrition et l'hydratation pour les personnes atteintes de démence sévère dans les hôpitaux qui vise à soutenir les conversations entre les familles et le personnel, à obtenir les valeurs et les préférences des personnes concernées et à améliorer les soins centrés sur la personne. Cependant, le guide de décision nécessite encore un travail d'évaluation dans la pratique réelle.

Mots-clés

Aidants, Démence, Hospitalisation, Nutrition, Personnes âgées

Analysé par Jeanne Bardin, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Boerwinkle AH, Gordon BA, Wisch J, Flores S, Henson RL, Butt OH, et al. **Comparison of amyloid burden in individuals with Down syndrome versus autosomal dominant Alzheimer's disease: a cross-sectional study.** Lancet Neurol. 2023;22(1):55-65. doi: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00408-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00408-2)

Analyse critique

Comparaison de la charge amyloïde entre des individus présentant un syndrome de Down (ou trisomie 21) par rapport à une maladie d'Alzheimer autosomique dominante : une étude transversale.

Synthèse

Cette étude visait à comparer la charge amyloïde entre deux causes génétiques de la maladie d'Alzheimer : syndrome de Down (T21) et une forme autosomique dominante (FAD).

Les participants des cohortes Alzheimer's Biomarker Consortium-Down Syndrome (ABC-DS) et Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN), ont été inclus s'ils disposaient d'IRM et de PET-amyloïde ; soit au total, 192 T21, 265 FAD, et 33+169 témoins parents issus des 2 cohortes (âge médian 41, 39, 40 ans ; proportion de femmes 44%, 53%, 61% ; porteurs ApoE-ε4 20%, 29%, 28%). Seuls 15% des participants T21 étaient symptomatiques (sur la base d'un diagnostic clinique de Mild Cognitive Impairment ou de démence) contre 38% des participants FAD (selon l'échelle Clinical Dementia Rating).

Une corrélation négative était observée entre la charge amyloïde par PET et le ratio Aβ-42/Aβ-40 mesuré dans le liquide cébrospinal chez un sous-ensemble de participants (r=-0,565 chez 216 FAD, r=-0,801 chez 33 T21)

Un gradient de charge amyloïde était observé tel que témoins < T21 asympt < T21 sympt, et témoins < FAD asympt < FAD sympt. La charge amyloïde était similaire entre les deux groupes asymptomatiques, et entre les deux groupes symptomatiques

En modélisant des trajectoires d'accumulation d'amyloïde en fonction du délai estimé jusqu'à l'apparition des symptômes (différence entre l'âge des participants FAD et l'âge auquel leur parent a développé des symptômes, et différence entre l'âge des participants T21 et un âge moyen d'apparition des symptômes de 52,5 ans), les auteurs ont mis en évidence une accumulation d'amyloïde plus précoce en amont des symptômes dans la maladie d'Alzheimer autosomique dominante que dans la trisomie 21 (-23.0 ans et -17.5 ans respectivement), majoritairement influencée par la mutation PSEN1. L'accumulation d'amyloïde se manifestait aussi à un âge plus précoce chez les FAD vs T21 (25 vs 34 ans).

Aucune des associations étudiées n'était différente selon le sexe ou le statut ApoE-ε4.

Le profil de distribution spatiale d'amyloïde était globalement similaire entre les groupes FAD (accumulation précoce dans le striatum, et les régions occipito-pariétale et frontale) et T21 (accumulation précoce dans le striatum, le cingulaire antérieur et le cortex frontal), avec l'exception du lobe occipital médian atteint dans la FAD mais pas dans la T21.

Commentaires

Très belles données sur des populations génétiquement prédisposées à développer une maladie d'Alzheimer (mutations PSEN1, PSEN2 ou APP pour les formes autosomiques dominantes, et trois copies du gène APP pour la trisomie 21) qui confirment une accumulation d'amyloïde dans le cerveau très précocement au cours de la maladie.

Au global, un profil d'accumulation d'amyloïde très similaire entre les formes génétiques, à l'exception de petites spécificités temporelles (plus précoce dans les formes autosomiques dominantes) et régionales (lobe occipital médian dans les formes autosomiques dominantes), mais qui peuvent être importantes à considérer dans de futurs essais cliniques.

Les trajectoires d'accumulation d'amyloïde gagneraient à être modélisées de façon longitudinale avec des mesures répétées par individu ; quoique peu d'études doivent disposer de telles données et en ce sens ces résultats sont déjà précieux.

Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Génétique, PET, Trisomie 21

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

3. Burgdorf JG, Amjad H. **Impact of diagnosed (vs undiagnosed) dementia on family caregiving experiences**. J Am Geriatr Soc. 2022. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.18155>

Analyse critique

Impact du diagnostic (vs non diagnostic) de démence sur l'aide familiale au patient.

Synthèse

Les auteurs ont comparé l'impact du diagnostic formel de démence rapporté par un médecin par rapport à l'absence de diagnostic formel, chez des sujets déments, sur l'aide familiale au patient. Les sujets déments ont été détectés dans le cadre de l'étude 2017 National Health and Aging Trends Study. La détection de la démence a été faite par téléphone à l'aide de l'AD8 Dementia Screening Interview qui consiste en huit questions posées à l'informant sur les changements cognitifs observés chez le patient. 724 déments ont été détectés dont 512 ont été préalablement formellement diagnostiqués par un médecin (74,3%).

Le diagnostic formel de démence est associé à davantage de problèmes émotionnels chez les aidants, beaucoup plus de désaccords dans les familles sur les soins à apporter au malade, mais davantage de recours aux aides pour le patient et les aidants, et plus de demandes d'information et de formation. Pour les auteurs, le diagnostic formel est globalement bénéfique aux aidants et aux patients.

Commentaires

Cette étude n'est pas complètement convaincante. Les cas détectés ne comprennent pas les sujets sans informant. Les effets bénéfiques du diagnostic sont observés au prix de désaccords dans les familles et de la majoration des émotions. Compte tenu de la perspective de thérapies efficaces, des essais d'intervention diagnostique seraient bienvenus.

Mots-clés

Alzheimer, Aidants, Diagnostic

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

4. de Crom TOE, Ginos BNR, Oudin A, Ikram MK, Voortman T, Ikram MA. **Air Pollution and the Risk of Dementia: The Rotterdam Study**. J Alzheimers Dis. 2023;91(2):603-613. doi: <https://doi.org/10.3233/jad-220804>

Analyse critique

Pollution de l'air et risque de démence : étude de Rotterdam.

Synthèse

Les auteurs ont pour objectif d'étudier l'association entre l'exposition à la pollution atmosphérique et le risque de démence et de déclin cognitif dans l'étude en population de Rotterdam. Entre 2009 et 2010, des concentrations de polluants atmosphériques (PM10, PM2,5, absorbance PM2,5, NOx, NO2) ont été mesurées aux adresses résidentielles des participants. Une analyse en composante principale a permis la création puis l'utilisation d'un indicateur général couvrant tous les polluants de l'air recueillis (tous fortement corrélés, $r=0,71-0,98$). Les participants ont été évalués à l'inclusion et au cours de suivis tous les 3 à 5 ans pour la démence et leurs performances cognitives, et jusqu'en 2018. Des modèles linéaires mixtes (déclin cognitif) et de Cox (démence) ont été utilisés.

Sur les 7 511 participants non déments au départ, 545 ont développé une démence au cours du temps (suivi médian de 7 ans).

L'indicateur général de tous les polluants atmosphériques n'était pas associé au risque de démence (RR et IC à 95 % : 1,04 [0,95-1,15]), pas plus que les polluants atmosphériques individuels. De plus, l'indicateur général de tous les polluants atmosphériques ou les niveaux de polluants atmosphériques individuels n'étaient pas associés au déclin cognitif.

Dans cette étude, il n'existe aucune association entre l'exposition à la pollution atmosphérique et le risque de démence ou de déclin cognitif.

Commentaires

Nous pouvons souligner une force de cette cohorte prospective avec un échantillon d'individus inclus très important, un diagnostic de démence basé sur une procédure à plusieurs étapes comprenant notamment le passage de tests cognitifs, un lien avec les bases de données médicales et du Regional Institute of Outpatients Mental health Care, puis un diagnostic final établi par un comité dirigé par un neurologue et basé sur le DSM-III-R et NINCDSADRDA pour le focus Alzheimer. Concernant l'étude de la pollution atmosphérique, plusieurs biais sont en jeu et notamment, la non prise en compte de la mobilité résidentielle (pour des questions logistiques qui semblent malgré tout évidentes, les mesures ont été prises uniquement à l'adresse des participants au moment de l'inclusion), la mesure uniquement de la pollution de l'air atmosphérique et pas la combustion de la biomasse, ainsi que la présence d'espaces verts qui pourraient interagir. Cela montre toutefois la difficulté d'obtenir des résultats fiables sur le sujet, même dans le cadre d'une excellente étude épidémiologique.

Mots-clés

Déclin cognitif, Démence, Pollution

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

5. Felstead C, Perkins L, Stott J, Hui EK, Spector A. **A systematic literature review of group-based training interventions for informal carers: impact on the behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD)**. *Aging Ment Health*. 2022;1-10. doi: <https://doi.org/10.1080/13607863.2022.2141193>

Analyse critique

Une revue systématique de la littérature sur les interventions de formation en groupe chez les aidants informels : impact sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence.

Synthèse

Cette étude propose une revue récente de la littérature sur la question : Est-ce que les programmes basés sur des interventions de groupe chez les aidants informels ont un effet positif sur les troubles psychologiques et comportementaux du proche atteint de démence (SCPD) ?

La revue a été réalisée à partir des bases bibliographiques PsychINFO, EMBASE, Medline and CINALH. Comme toutes les études n'étaient pas des essais contrôlés randomisés (RCTs), une évaluation de la qualité basée sur la checklist QualSyst évalués sur 14 items, a été réalisée. Les études pilotes ont aussi été retenues.

La recherche bibliographique a abouti à 4 848 citations. Après sélection en plusieurs étapes, selon des critères d'inclusion et d'exclusion, 10 citations ont été retenues, publiées entre 2001 et 2020. Parmi ces études, 3 /10 ont évalué les effets de l'intervention aidant sur les SCPD de l'aidé comme événement principal, 7/10 les effets sur l'aidant comme événement principal et sur l'aidé comme événement secondaire. La majorité des études étaient des essais contrôlés randomisés (RCTs), puis 1 étude pilote et 2 études quasi-expérimentales. 7 études ont opté pour un groupe témoin TAU, et 3 études pour un groupe-liste d'attente. Le contenu des interventions étaient de 3 types : 1- psychoéducation générale sur la démence, 2-session forme atelier centré sur les habilités cognitives à développer (appui théorique : stress and coping, cognitive therapy, behavioural therapy) avec exercices pratiques, et 3- type hybride. Concernant les caractéristiques des sessions animées, l'effectif des groupes était en moyenne de 9,5 (étendue 4-16), et la durée de l'intervention de 17,85 h (étendue (12 à 30h).

La majorité des études (6/10) ne montrent aucun effet de l'intervention aidant sur l'événement SCPD chez l'aidé. Tandis que 4/10 ont quelques résultats statistiquement significatifs : réduction du score NPI pré/post intervention, différence significative vs témoins du score NPI à 12 mois, différence significative vs témoins du score NPI à 12 mois chez les patients femmes seulement, et une étude avec une tendance significative (baisse de 4% fréquence des comportements et problèmes de mémoire vs augmentation de 8% chez les témoins).

En conclusion, les études qui montrent quelques résultats positifs sur l'événement SCPD ont pratiqué une intervention de type « apprentissage à la résolution de problèmes », et par ailleurs, une évaluation à long terme (à 12 mois) serait plus susceptible de montrer un bénéfice sur l'événement SCPD.

Commentaires

Cette revue pointe surtout le peu d'études de qualité (design RCT, SCPD événement principal, évaluation à long terme) sur la question de l'impact d'une intervention chez l'aidant informel sur les troubles comportementaux de l'aidé. Les résultats actuels restent insuffisamment convaincants. Il est effectivement dommage, et comme l'évoquent les auteurs dans les limites, que cette revue n'ait pas intégré des études avec interventions individualisées personnalisées auprès de l'aidant, centrées sur les besoins et problèmes de l'aidant dans la situation avec son proche, car elles existent.

Mots-clés

Aidants, Démence, Méta-analyse, Troubles du comportement

Analysé par Nadine Raoux, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

6. Gotanda H, Tsugawa Y, Xu H, Reuben DB. **Life satisfaction among persons living with dementia and those without dementia.** J Am Geriatr Soc. 2022. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.18174>

Analyse critique

Satisfaction de vie chez les personnes présentant ou non une démence.

Synthèse

La démence étant une maladie incurable, les chercheurs ont souhaité se focaliser sur l'amélioration des conditions de vie des individus mesurée par la satisfaction de vie (SdV). La littérature montre qu'il existe de nombreuses variables associées à une faible SdV : le manque de soutien social, la solitude, la dépression etc. Ces variables sont également fréquemment mises en lien avec la démence. L'objectif de cette recherche était donc double : comparer la SdV de personnes souffrantes de démence à celle de personnes sans démence et d'investiguer les caractéristiques individuelles liées à la SdV.

Méthode : L'étude repose sur l'enquête américaine « Heath and Retirement Study » qui inclue deux groupes de personnes âgées de plus de 70 ans : 341 participants atteints potentiellement de démence et 5671 sans démence. Volontairement, les personnes vivant en institution et souffrant de démence n'ont pas été incluses. Une méthode d'identification de la démence potentielle à partir d'entretiens et de questionnaires auto-administrés dont la Satisfaction With Life Scale (SWLS) a été réalisée. Les auteurs ont testé leurs hypothèses au travers de régressions linéaires multivariées et d'une médiation de la démence et la satisfaction de vie par les limitations des activités du quotidien.

Résultats : Aucune différence de SdV n'est significative entre les deux groupes. Les deux groupes confondus, les caractéristiques individuelles associées à une faible SdV sont : un âge plus jeune, des limitations dans les activités de la vie quotidienne et la dépression. L'analyse de médiation montre quant à elle que la SdV est principalement influencée par les limitations dans la vie quotidienne. Pour autant, la sévérité de la démence n'a pas d'influence sur la SdV.

Discussion : Les auteurs interrogent la difficulté d'évaluer la SdV des personnes avec une démence. Ils explorent notamment la question de la non-conscience du déclin cognitif qui influe possiblement la SdV. De plus, la meilleure SdV des personnes plus âgées pourrait être expliquée par une réduction de leurs attentes et une plus grande adaptation aux limitations de la vie quotidienne qui permet à leur SdV d'être moins affectée. Les limites les plus importantes qui ont pu être mentionnées concernent l'exclusion des personnes vivant en institution et la méthode d'identification de la démence qui peut créer des faux positifs et faux négatifs plus importants qu'un diagnostic.

Commentaires

Les chercheurs ont investigué un domaine dans lequel peu d'études ont pu être effectuées sur des échantillons aussi importants. Bien que l'étude possède une méthodologie de traitement des données solide, les questionnaires qui permettent d'évaluer une potentielle démence chez les participants sont difficilement identifiables. L'étude possède quelques limites notables comme le choix de ne pas se reposer sur des critères diagnostiques mais bien sur une probabilité de démence. Il est alors possible de questionner la représentativité de l'échantillon particulièrement avec l'exclusion des personnes en institution. En effet, cela implique que les personnes souffrant des démences les plus avancées et qui ont potentiellement une SdV différente ne sont que très peu représentées. Ainsi, malgré des résultats probants, il est nécessaire de considérer que ces résultats sont essentiellement le reflet d'analyse sur les démences modérées et légères.

Enfin, cette thématique de la satisfaction de vie est un enjeu intéressant pour l'amélioration des conditions de vie des personnes souffrant de démence. L'étude souligne l'intérêt clinique de s'orienter vers le bien-être de cette population, le tout, en appuyant la pertinence d'investiguer les indicateurs du bien-être pour les évaluations de traitement par exemple.

Mots-clés

Démence, Qualité de vie

Analysé par Amélie Bouche, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Huang AR, Rebok GW, Swenor BK, Reed N, Griswold M, Zhu X, et al. **Concurrent hearing and vision impairment and 8-year memory decline in community-dwelling older adults.** *Alzheimers Dement.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12887>

Analyse critique

Déficience auditive et visuelle simultanée et déclin de la mémoire sur 8 ans chez les personnes âgées de la population générale.

Synthèse

Plusieurs études antérieures se sont intéressées aux liens entre déficience auditive ou déficience visuelle et le déclin cognitif, cependant la relation entre la double déficience sensorielle (auditive et visuelle) et le déclin cognitif a été peu étudiée jusqu'à présent. L'objectif de cette étude était d'examiner l'association entre la double déficience sensorielle et le déclin de la mémoire chez des personnes âgées de la population générale aux Etats Unis, à partir des données de la National Health and Aging Trends Study.

Les participants ont bénéficié d'une évaluation cognitive annuelle (de 2011 à 2019) à l'aide de tests neuropsychologiques évaluant le rappel immédiat/retardé de mots (IWR, DWR). Une auto-évaluation de la mémoire a également été réalisée par les participants. Les déficiences auditives et visuelles ont été mesurées par auto-déclaration. Les associations ont été examinées à l'aide de modèles de régression linéaire ou logistique à effets mixtes.

Les auteurs ont inclus 5 552 participants dont 23,7% ayant déclaré une déficience visuelle ou auditive et 2,3% une double déficience sensorielle. L'évolution du déclin de la mémoire était plus prononcée chez les participants présentant une double déficience sensorielle, par rapport aux personnes souffrant d'une seule ou d'aucune déficience. Par exemple, le déclin de la performance (rate of decline) au test du rappel différé de mots était de -1,03 points sur 8 ans (IC 95% : -1,29 ; -0,77) chez les participants présentant une double déficience sensorielle, contre -0,79 (IC 95 % : -0,92 ; -0,67) points chez ceux présentant une seule déficience et -0,56 (IC 95 % : -0,63 ; -0,48) points chez ceux ne présentant pas de déficience. Des résultats similaires ont été observés pour le rappel immédiat de mots.

Commentaires

Dans cette étude, les personnes âgées souffrant d'une double déficience sensorielle avaient un déclin de la mémoire au cours du temps plus rapide que celles atteintes d'une seule déficience ou aucune. Des études complémentaires sont nécessaires afin de : 1/ mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la relation entre le déclin cognitif et les déficiences sensorielles, qui pourrait être bidirectionnelle ; 2/ développer un outil de screening de déclin de la mémoire adapté aux personnes ayant une déficience sensorielle ; 3/ évaluer l'utilisation des stratégies telles que l'impact de la détection précoce de la déficience sensorielle sur le risque de déclin cognitif.

Mots-clés

Audition, Déclin cognitif, Œil, Personnes âgées

Analysé par Sara Lima Reboucas, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

8. Kleineidam L, Wagner M, Guski J, Wolfsgruber S, Miebach L, Bickel H, et al. **Disentangling the relationship of subjective cognitive decline and depressive symptoms in the development of cognitive decline and dementia.** *Alzheimers Dement.* 2022. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12785>

Analyse critique

Clarifier la relation existant entre déclin cognitif perçu et symptômes dépressifs dans le développement du déclin cognitif et de la démence.

Synthèse

Les auteurs ont étudié le développement (et l'ordre d'apparition) de la symptomatologie dépressive (SD) et d'une plainte cognitive (PC) en amont d'un déclin cognitif avéré afin de clarifier les relations qu'entretiennent ces variables.

Sur la base de 3 217 sujets âgés de 75 et plus et suivis tous les 18 mois dans la AgeCoDe cohort, les auteurs ont montré que la PC apparaissait en premier, puis le déclin cognitif objectif, puis les symptômes dépressifs (→ Sur la base d'équations structurelles, les auteurs ont modélisé les trajectoires des 3 variables en tenant compte de leurs relations (= modèle de scores de différences latents) et ont montré qu'un haut niveau de PC prédisait un déclin en mémoire et une augmentation future de la SD).

Sur la base d'un sous-échantillon de 2 593 sujets suivis 12 ans, les auteurs ont montré que les patients présentant une PC à l'inclusion et une SD élevée ou qui augmente après 18 mois de suivi étaient à sur risque de démence en comparaison des PC sans SD (ou SD décroissante).

Une analyse similaire a été menée dans un échantillon de 332 patients suivis en centre mémoire pendant 4 ans et présentant une PC. Là encore, une SD présente ou croissante était associée à un déclin cognitif accéléré en comparaison des PC sans SD (ou SD décroissante). Parmi eux, 107 patients présentant une PC et un biomarqueur (β -amyloïde) de la maladie d'Alzheimer (MA) avaient un sur risque de SD, documentant ainsi un lien entre MA et augmentation de la SD après l'apparition de la PC (→ Modèles de Cox et modèles mixtes à processus latents).

Dans le contexte du déclin cognitif et de la démence, la SD (et pas seulement la PC) peut s'inscrire dans un processus neurodégénératif sous-jacent. Cette SD semble être la conséquence d'une PC (elle-même annonciatrice de troubles avérés futurs). Au plan clinique, l'apparition d'une SD chez des patients présentant une PC est donc à considérer avec attention (groupe à haut risque de détérioration cognitive).

Au-delà de la SD, d'autres symptômes neuropsychiatriques pourraient faire l'objet de ce type d'étude (étude de la séquence temporelle) afin d'approfondir la connaissance et la compréhension du stade prodromal de la MA et améliorer la prédiction de la progression des symptômes.

Commentaires

Cette étude souligne l'importance de l'ordre d'apparition des symptômes dans le cadre de l'atteinte cognitive, au moyen d'une méthodologie robuste et sur la base de deux échantillons : population générale et centre mémoire. Ces résultats encouragent une attention particulière à porter aux personnes âgées présentant des symptômes dépressifs postérieurement à un déclin cognitif perçu, en soulignant l'association de cette séquence temporelle avec des marqueurs de la MA et en soulignant sa valeur prédictive au regard du déclin cognitif et du risque de démence.

Mots-clés

Démence, Dépression, Plainte cognitive

Analysé par Camille Ouvrard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Li J, Liu C, Ang TFA, Au R. **BMI decline patterns and relation to dementia risk across four decades of follow-up in the Framingham Study**. *Alzheimers Dement*. 2022. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12839>

Analyse critique

Profils d'évolution de l'indice de masse corporelle depuis la quarantaine jusqu'à des âges avancés et risque de démence : l'étude Framingham Heart Study Offspring.

Synthèse

L'objectif de cette étude consistait à mieux comprendre l'impact de profils de l'indice de masse corporelle (IMC) depuis la quarantaine jusqu'à des âges plus avancés sur le risque de démence. Cette étude porte sur 2 405 participants âgés entre 30 et 50 ans au moment de leur inclusion dans l'étude Framingham Heart Study Offspring, lancée en 1971, et avec ≥ 3 mesures répétées d'IMC au cours des 39 années de suivi. Au cours du suivi, 76 des participants sélectionnés (3%) ont développé une démence à l'âge de 72 ans, en moyenne.

Les profils d'évolution de l'IMC ont été établis selon une méthode en deux étapes et en exploitant l'ensemble des données longitudinales d'IMC disponibles au cours des ~40 ans de suivi. L'étape initiale consistait à scinder les individus en deux groupes selon leur pente individuelle d'IMC estimée au cours du temps à partir d'un modèle linéaire mixte : groupe de référence « poids stable ou en augmentation » si les pentes individuelles ≥ 0 (n=2 181) et groupe « perte de poids » si les pentes individuelles < 0 (n=224). La deuxième étape consistait à distinguer chez le second groupe différents types de déclin à l'aide de modèles mixtes à classes latentes. Trois profils de déclin de l'IMC ont ainsi été identifiés : « perte de poids constante » (n=25), « poids stable jusqu'à ~50 ans suivi d'une légère perte de poids » (n=172) et « poids en augmentation jusqu'à ~50 ans suivi d'une perte de poids plus marquée » (n=27). Les auteurs ont ensuite étudié l'association entre les quatre profils d'IMC identifiés et le risque de démence tous types confondus.

Les résultats suggèrent que, comparé au groupe de référence (IMC stable ou en augmentation), seule l'appartenance au groupe « augmentation puis déclin » est associée à un risque augmenté de développer une démence (HR=3,88, IC95% = [1,38,10,91]), après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, le fait d'être en surpoids ou non à l'inclusion et les habitudes de vie à l'inclusion (ex. tabac, alcool). Ces résultats sont restés inchangés en considérant le risque compétitif du décès dans les analyses.

Commentaires

De beaux résultats qui confirment que l'évolution des trajectoires d'IMC chez les futurs déments se caractérisent par une prise de poids depuis la quarantaine suivie d'une perte de poids rapide à des âges plus avancés – cette perte tardive reflétant davantage un indicateur précoce du processus sous-jacent de la démence (i.e., causalité inverse).

En se focalisant sur des sujets âgés entre 30-50 ans à l'inclusion, le temps de suivi de cette étude, bien qu'exceptionnel, ne permettait pas d'observer un nombre suffisant de cas incidents de démence (n=76, 3%). Notamment, le groupe avec une baisse constante de l'IMC présentait un nombre très faible de cas, donnant lieu à des intervalles de confiance relativement larges nuisant à la robustesse de la conclusion. La définition du groupe de référence « IMC stable ou en augmentation » est aussi discutable – notamment, il pourrait comprendre des sujets avec une forte augmentation de l'IMC suivie d'un déclin rapide en fin de suivi – ce qui correspond à des profils à risque. Les auteurs n'ont malheureusement pas détaillé ce sujet, ni celui concernant le choix d'une méthode de classification en deux étapes.

Mots-clés

Démence, IMC

Analysé par Maude Wagner, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

10. Sutin AR, Luchetti M, Aschwanden D, Zhu X, Stephan Y, Terracciano A. **Loneliness and risk of all-cause, Alzheimer's, vascular, and frontotemporal dementia: a prospective study of 492,322 individuals over 15 years.** Int Psychogeriatr. 2022;1-10. doi: <https://doi.org/10.1017/s1041610222001028>

Analyse critique

Solitude et risque de démence toutes causes confondues, démence de type Alzheimer, démence vasculaire et démence frontotemporale : une étude prospective sur 15 ans portant sur 492 322 personnes.

Synthèse

Sur la base des données de la cohorte UK Biobank, cet article montre une association forte entre le sentiment de solitude et le risque de démence incidente sur 15 ans de suivi, avec un risque augmenté de 60%, tous types de démence confondus. Les analyses par type de démence montrent un risque plus élevé pour la démence vasculaire que pour la démence de type Alzheimer. Le risque est aussi montré pour la démence fronto-temporale. Bien que plus modérées, ces associations restent significatives, après ajustement sur les facteurs sociodémographiques, la dépression et l'isolement social, de même que sur les facteurs de risque vasculaire et liés au mode de vie (tabagisme, activités physiques). Par ailleurs, ces associations apparaissent d'autant plus importantes parmi les non porteurs de l'allèle ApoE4 que parmi les porteurs. Les auteurs expliquent ces associations par le fait que les personnes qui se sentent seules, ont généralement plus de comportements de santé à risque (tabagisme, moindre activité physique...). Ils suggèrent aussi que la dépression et les facteurs de risque comportementaux et cliniques (indice de masse corporelle, comorbidités, biomarqueurs) feraient partie des mécanismes sous-jacents à ces associations. Parmi les autres facteurs explicatifs, ils soulignent le moindre engagement dans les activités cognitivement stimulantes, un comportement plus sédentaire, moins de soutien social, et plus de stress.

Commentaires

Cet article met une nouvelle fois en évidence l'impact du sentiment de solitude sur la santé, ici, la démence. Pour aller plus loin, il serait intéressant de différencier la solitude ressentie de façon temporaire ou répétée. Par ailleurs, les différences démontrées ici entre les différents types de démence restent à modérer au regard de certaines limites méthodologiques. Par exemple, l'association plus forte avec la démence vasculaire peut être en partie liée à l'âge relativement jeune des participants de cette cohorte. Concernant l'association plus forte chez les non porteurs de l'allèle ApoE4, ce résultat ne va pas dans le sens des études antérieures. Les auteurs expliquent ce résultat par le fait que le risque génétique associé à l'allèle ε4 est un prédicteur suffisamment fort de la maladie d'Alzheimer pour écraser le risque associé à d'autres facteurs, comme la solitude. Finalement, lorsque le risque génétique associé à l'ApoE4 ne serait pas présent, la santé sociale comme la solitude serait un prédicteur plus important de trouble cognitif.

Mots-clés

Alzheimer, Démence vasculaire, Démence frontotemporale, Lien social, Solitude

Analysé par Valérie Bergua, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

11. Therriault J, Vermeiren M, Servaes S, Tissot C, Ashton NJ, Benedet AL, et al. **Association of Phosphorylated Tau Biomarkers With Amyloid Positron Emission Tomography vs Tau Positron Emission Tomography**. JAMA Neurol. 2023;80(2):188-199. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.4485>

Analyse critique

Association entre des biomarqueurs de tau-phosphorylée avec la tomographie par émission de positons amyloïde vs la tomographie par émission de positons tau.

Synthèse

L'émergence rapide de biomarqueurs de tau-phosphorylée (p-tau) soulève des questions quant à leur association avec des neuropathologies caractéristiques de la maladie d'Alzheimer : les plaques Béta-amyloïdes ou les enchevêtrements neurofibrillaires de tau. Ainsi, dans cette étude, les chercheurs avaient pour objectif de déterminer si les biomarqueurs p-tau plasmatiques ou présents dans le liquide cérébro spinal (LCS) reflétaient plutôt la bêta-amyloïdose cérébrale ou les enchevêtrements neurofibrillaires, mesurés par tomographie par émission de positons (TEP). Pour ce faire, les données de deux cohortes canadiennes et américaines ont été utilisées (TRIAD et ADNI), avec des âges moyens allant de 22 ans à 72 ans à l'inclusion. Trois échantillons d'étude ont été créés : d'abord deux dans la cohorte TRIAD, avec un sous-échantillon qui avait des mesures plasmatiques de p-tau (171 sujets, mesures p-tau181, p-tau217, p-tau231, TEP amyloïde [18F]AZD4694 et TEP tau [18F]MK6240) et un qui avait les mesures dans le LCS (181 sujets, mesures p-tau181, p-tau217, p-tau231, p-tau235, TEP amyloïde [18F]AZD4694 et TEP tau [18F]MK6240). Un échantillon de réplication a également été constitué (257 sujets) issu de ADNI, avec des mesures de p-tau181, et TEP [18F]florbetapir et [18F]flortaucipir. Les associations entre les biomarqueurs p-tau et TEP amyloïde et tau ont été estimées par la suite, chez les sujets qui avaient ces mesures réalisées à moins de 9 mois d'intervalle. Il s'avère que dans cette étude transversale, les 4 biomarqueurs p-tau mesurés dans le LCS étaient significativement plus associés à la TEP amyloïde qu'à la TEP tau. Ces résultats ont été répliqués dans l'échantillon avec les mesures plasmatiques de p-tau. Ainsi, ces résultats suggèrent que les biomarqueurs p-tau reflètent mieux la concentration en plaques bêta-amyloïde que la pathologie cérébrale tau, quantifié par TEP.

Commentaires

Cette étude transversale, basée sur deux cohortes nord-américaines, contribue à comprendre de mieux en mieux le rôle de la phosphorylation de tau dans la cascade amyloïde et souligne le besoin de faire attention dans l'interprétation des biomarqueurs p-tau chez les sujets souffrant de troubles cognitifs et au fait de l'utiliser comme critère de jugement dans les essais cliniques. Cette étude semble bien réalisée, et très technique. Cependant, quelques limites sont à mettre en exergue : déjà, le schéma d'étude transversal. Il aurait été pertinent d'avoir des mesures répétées des biomarqueurs p-tau et des TEP, afin de pouvoir analyser ces associations dans le temps, et selon le stade de neurodégénérescence également. Aussi, même si très bien écrit, cet article manque de précisions quant à la population incluse : on ne sait pas comment ont été recrutés les sujets, les critères d'inclusion (âge, stade de troubles cognitifs, etc...), et surtout s'ils prennent tous les sujets ou seulement ceux avec des troubles cognitifs, qui est un élément important dans la recherche sur les biomarqueurs cérébraux. Aussi, il est dommage qu'il n'y ait qu'un biomarqueur tau dans l'échantillon de réplication.

Mots-clés

Amyloïde, Biomarqueurs, PET, Tau

Analysé par Jeanne Neuffer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

12. van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, Bateman RJ, Chen C, Gee M, et al. **Lecanemab in Early Alzheimer's Disease**. N Engl J Med. 2023;388(1):9-21. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>

Analyse critique

Lecanemab dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Les auteurs rapportent les résultats d'un essai de phase III du Lecanemab dans la maladie d'Alzheimer au stade de MCI ou de démence légère (MMS 22 à 30). Le Lecanemab est un anticorps monoclonal IgG1 qui bloque avec une haute affinité les protofibrilles A β solubles administré en perfusion mensuelle. L'essai a une durée de 18 mois chez des sujets de 50 à 90 ans et a comparé l'évolution de 898 sujets sous Lecanemab et 897 sous placebo. Les sujets sous Lecanemab ont un déclin moins marqué de la CDR-SB (1,21 points sous Lecanemab et 1,66 points sous placebo, p<0,001). Tous les autres critères de jugement sont également améliorés dont la charge amyloïde cérébrale. Les effets secondaires sont limités avec 12,6% d'ARIA.

Commentaires

Enfin un essai parfaitement convaincant. La FDA a accepté la mise sur le marché du médicament. Bien sûr l'impact en santé publique d'un gain de 0,45 points de CDR-SB sur 18 mois n'est pas connu. Mais le rôle causal de l'accumulation de protéine amyloïde est démontré.

Mots-clés

Alzheimer, Diagnostic, Traitement

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. Vous les trouverez dans la base cumulative Zotero.

1. Tu J, Li H, Ye B, Liao J. **The trajectory of family caregiving for older adults with dementia: difficulties and challenges**. Age Ageing. 2022;51(12). doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afac254>

Mots-clés : Aidants, Démence

Analysé par Marie Sendra, Inserm U1219 Bordeaux Population Health