

# BIBLIODEM

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

ISSN 3001-5847 (en ligne)

**Volume 21, numéro 4/5, Avril / Mai 2024**

Nombre de Références retenues : **5**

**La veille bibliographique** est réalisée chaque semaine à partir de la base de données PubMed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) qui recense la littérature scientifique internationale.

**Les bulletins BiblioDem** sont distribués par email aux abonnés de la liste de diffusion.  
Pour s'inscrire ou se désinscrire, contacter : [coralie.thore@u-bordeaux.fr](mailto:coralie.thore@u-bordeaux.fr)

Retrouvez les numéros sur **OSKAR-Bordeaux** : <https://oskar-bordeaux.fr/handle/20.500.12278/172249>

**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** est 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** La liste est présentée par ordre alphabétique d'auteur.

Auteur(s). **Titre**. Source.

**Analyse critique.**

**Synthèse**

**Commentaires**

**Mots-clés**

**Analysé par (le lecteur spécifique de l'article)**

1. Freedman VA, Cornman JC. Dementia Prevalence, Incidence and Mortality Trends Among US Adults Ages 72 and Older, 2011-2021. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2024. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glae105>

### Analyse critique

Prévalence de la démence et évolutions de l'incidence et de la mortalité parmi les adultes âgés de plus de 72 ans aux USA.

### Synthèse

Plusieurs études ont montré une diminution de la prévalence de la démence, sans que les raisons réelles du déclin soient identifiées. Un changement de la structure de la population, notamment en raison de l'effet de l'âge et du niveau d'études pourrait en être responsable, mais une modification de l'âge d'apparition des troubles, en raison de changements dans l'incidence et de la mortalité pourrait aussi intervenir. La pandémie du COVID pourrait avoir arrêté la baisse de la prévalence de la démence, mais en raison de la forte mortalité observée chez les personnes âgées, cette baisse pourrait être encore plus importante. Les auteurs évaluent l'évolution de la prévalence de la démence aux USA sur la période 2011-2021 à partir des données de la National Health and Aging Trends Study (NHATS) qui est une étude représentative des adultes bénéficiaires de Medicare aux Etats-Unis. En 2011, 8 245 sujets de plus de 65 ans ont été inclus et suivis tous les ans. La démence était évaluée selon différents critères : diagnostic rapporté par un informant, score à l'échelle AD8 supérieur ou égal à 2 ou performances basses à au moins 2 des 3 tests cognitifs administrés. Les résultats montrent une baisse de la prévalence de la démence sur la période 2011-2021, accompagnée par une baisse de l'incidence, sauf durant la pandémie où l'incidence augmente ponctuellement, ainsi que la mortalité chez les déments. Le changement de la composition de la population représente 45% de l'effet dans la période pré-pandémique, et chute à 27% après la pandémie. Il reste à confirmer si l'effet du changement de la structure de la population restera plus faible ou reviendra à ces niveaux d'avant pandémie.

### Commentaires

Les résultats soulignent une l'augmentation de l'incidence de la démence et de la mortalité des déments pendant la pandémie, en raison de la réduction d'une part des contacts sociaux et du support aux personnes, et d'autre part de l'accès aux soins. Il semble tout de même rassurant de noter que l'effet n'était que ponctuel et ne semble pas perdurer dans le temps, les tendances baissières étant conservées.

### Mots-clés

Démence, Incidence, Prévalence

**Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

2. Ghanem A, Berry DS, Burkes A, Grill N, Hall TM, Hart KA, et al. Prevalence of and Annual Conversion Rates to Mild Cognitive Impairment and Dementia: Prospective, Longitudinal Study of an Essential Tremor Cohort. *Ann Neurol.* 2024;95(6):1193-204. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.26927>

### **Analyse critique**

Prévalence et taux de conversion vers le MCI et la démence : Une cohorte longitudinale prospective de sujets ayant un tremblement essentiel.

### **Synthèse**

Le tremblement essentiel (TE) touche 2,2% de la population aux USA et au-delà des tremblements, présente des manifestations non motrices, dont le déficit cognitif. Des études antérieures ont évalué un surrisque de démence incidente entre 1,6 et 1,9 chez les personnes présentant un TE. Les auteurs estiment l'incidence du MCI et de la démence à partir d'une cohorte nationale de patients présentant un TE. Un échantillon de 222 patients (79,3 ans, 61% de femmes) a été revu à 18, 36, 54 et 72 mois après l'inclusion et une évaluation cognitive et un diagnostic de MCI ou démence a été posé. Une prévalence cumulée de 26,6% pour le MCI et 18,5% pour la démence est observée. L'incidence cumulée était respectivement de 18,2% et 11,2%. Le taux de conversion vers le MCI était de 3,9% par an et de 11,2% par an du MCI vers la démence.

Comparés à la population générale, le taux de conversion du MCI vers la démence apparaît 3 fois plus élevé. Cependant, par rapport aux sujets atteints de maladie de Parkinson, la prévalence et l'incidence cumulées sont environ réduites de moitié.

### **Commentaires**

Ces résultats reposent sur la plus grande cohorte de sujets présentant un TE et confirment la fréquence importante de troubles cognitifs chez ces patients. Cette population devrait faire l'objet d'une surveillance des fonctions cognitives spécifique pour une prise en charge adaptée.

### **Mots-clés**

Cognition, Parkinson

**Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

3. Hernández-Ruiz V, Roubaud-Baudron C, Von Campe H, Retuerto N, Mégraud F, Helmer C, et al. Association between Helicobacter pylori infection and incident risk of dementia: The AMI cohort. J Am Geriatr Soc. 2024;72(4):1191-8. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.18748>

### Analyse critique

Association entre l'infection par Helicobacter Pylori et le risque incident de démence dans la cohorte AMI.

### Synthèse

A partir des données de 689 participants de plus de 65 ans de la cohorte prospective AMI (population rurale du Sud-Ouest de la France), les auteurs ont évalué les associations entre infection par la bactérie Helicobacter Pylori (H. Pylori), principale cause de gastrite chronique dans le monde, et l'incidence de la démence à 7 ans de suivi.

A l'inclusion, 200 participants (29%) étaient considérés comme infectés par H. Pylori (infection passée ou active) et 85 cas de démence (dont 54 maladies d'Alzheimer (MA)) ont été diagnostiqués au cours du suivi. Par rapport aux non-infectés, les sujets infectés avaient à la fois i) de moindres performances cognitives à l'inclusion (MMSE, Set test d'Isaacs et test des similarités), ii) un risque augmenté de démence (aHR=1,70 [1,05-2,74] p=0,03, modèle de Cox ajusté sur le sexe, le niveau d'études, le statut ApoE4 et différents facteurs de risque cardio-vasculaires) et iii) un risque augmenté de maladie d'Alzheimer (aHR=2,85 [1,58-5,12] p<0,001, même modèle).

Les auteurs discutent plusieurs mécanismes physiopathologiques sous-jacents. Souvent sous-diagnostiquée et contractée dans l'enfance, l'infection par H. Pylori est une infection chronique pouvant potentiellement promouvoir les processus neurodégénératifs via une inflammation systémique chronique, via une déficience en vitamine B12 associée à une hyperhomocystéinémie (facteur de risque de démence vasculaire et de MA) ou via des interactions directes entre les systèmes nerveux entérique et central (axe « intestin-cerveau»). Néanmoins, ils n'excluent pas pour autant la présence de facteurs de confusion résiduels pouvant expliquer l'association retrouvée (ex : conditions socio-économiques défavorables dans l'enfance).

### Commentaires

Belle étude aboutissant à des résultats d'importance étant donné les perspectives de prévention en rapport (éradication d'H. Pylori possible par traitement antibiotique). Ces résultats viennent renforcer ceux précédemment publiés dans la cohorte française PAQuID. Néanmoins, la littérature internationale semble encore hétérogène à ce sujet ne permettant pas à ce jour d'établir des recommandations claires concernant le dépistage systématique et l'éradication d'H. Pylori en population générale âgée. A creuser !

### Mots-clés

Alzheimer, Démence, Helicobacter Pylori, Infection

**Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

4. Kouri N, Frankenhauser I, Peng Z, Labuzan SA, Boon BDC, Moloney CM, et al. Clinicopathologic Heterogeneity and Glial Activation Patterns in Alzheimer Disease. *JAMA Neurol.* 2024;81(6):619-29. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.0784>

### Analyse critique

Hétérogénéité clinicopathologique et modèles d'activation gliale dans la maladie d'Alzheimer.

### Synthèse

Il existe trois sous-types neuropathologiques de maladie d'Alzheimer (MA) selon la distribution des enchevêtrements neurofibrillaires : 1/ avec épargne hippocampique et prédominance corticale relative, 2/ typique, 3/ prédominance limbique avec épargne corticale relative. Des différences clinicopathologiques ont été suggérées parmi ces sous-types. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'importance de ces différences clinicopathologiques, d'analyser les associations entre les données pathologiques et les mesures IRM et TEP-tau antemortem, et d'évaluer les modèles d'activation gliale. Les sujets étudiés ont été issus de la cohorte « Florida Autopsy Multiethnic series » (FLAME-AD) et d'une cohorte indépendante de sujets ayant bénéficié d'une IRM cérébrale et/ou d'une TEP-tau antemortem. Parmi 1 361 cas analysés (53% de femmes, âge de décès médian 81 ans [53-102]), trois groupes ont été identifiés selon un index corticolimbique (CLix) de distribution des enchevêtrements neurofibrillaires : 1/ MA avec épargne hippocampique (CLix < 10), 2/ MA typique (CLix 10-30), 3/ MA à prédominance limbique (CLix > 30). Les scores CLix plus bas étaient corrélés à un âge de début plus jeune ( $\beta=0,39$ ,  $p<0,001$ ), une durée de maladie plus courte ( $\beta=0,07$ ,  $p=0,02$ ), un âge de décès plus jeune ( $\beta=0,43$ ,  $p<0,001$ ), un plus haut niveau d'études ( $\beta=-0,11$ ,  $p=0,002$ ), des syndromes cliniques non amnésiques ( $p<0,001$ ), au sexe masculin ( $p<0,001$ ), un déclin cognitif plus rapide ( $\rho=0,27$ ,  $p<0,001$ ), au génotype APOE $\epsilon$ 4 négatif ( $p<0,001$ ), mais TREM2 R47H positif ( $p=0,02$ ), à un stade de Braak plus élevé ( $\beta=-0,18$ ,  $p<0,001$ ), et un score de maladie cérébrovasculaire plus bas ( $\beta=0,1$ ,  $p<0,001$ ). Les prédicteurs les plus importants du score CLix étaient l'âge de début, la durée de la maladie, le stade de Braak, et les syndromes cliniques atypiques (modèle de régression « random forest »). Dans le groupe neuroimagerie, 93 sujets ont bénéficié d'une IRM et 19 d'une TEP-tau. Les scores CLix plus bas étaient corrélés à un volume hippocampique plus important, et une pathologie tau corticale plus importante. Un sous-groupe de 60 sujets de la cohorte FLAME-AD a été sélectionné pour l'analyse de l'activation gliale (marqueurs GFAP et CD68). La charge des marqueurs GFAP et CD68 était plus importante dans l'hippocampe des patients avec MA typique et à prédominance limbique. Dans le cortex, la charge en GFAP était plus importante chez les sujets avec MA typique et épargne hippocampique. En conclusion, la distribution des enchevêtrements neurofibrillaires est associée à une hétérogénéité clinicopathologique, radiologique, et de l'activation microgliale.

### Commentaires

Cet article combine des données anatomopathologiques, démographiques, cliniques et génétiques sur une large cohorte autopsique de plus de 1 300 sujets, ainsi que des données IRM et TEP sur un plus petit échantillon. Il renforce les connaissances notamment sur les patients avec syndromes cliniques atypiques non amnésiques, où il est suggéré une atteinte corticale plus importante avec épargne hippocampique, mais sans activation microgliale augmentée dans le cortex (sur le marqueur CD68) malgré une pathologie tau importante. A noter que l'index de calcul des enchevêtrements neurofibrillaires n'a pas pris en compte les régions occipitales, et les auteurs indiquent que les marqueurs GFAP et CD68 n'explorent qu'une partie de l'activation microgliale.

### Mots-clés

Alzheimer, IRM, Microglie, tau, TEP

Analysé par Sharmilla Sagnier, UNV Pellegrin Bordeaux

5. Tesi N, van der Lee S, Hulsman M, van Schoor NM, Huisman M, Pijnenburg Y, et al. Cognitively healthy centenarians are genetically protected against Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2024;20(6):3864-75. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.13810>

### **Analyse critique**

Les centenaires sans déficit cognitif sont génétiquement protégés de la Maladie d'Alzheimer.

### **Synthèse**

Les auteurs ont comparé le patrimoine génétique de 2 281 sujets présentant une maladie d'Alzheimer (MA) avec 3 165 témoins non malades et 346 centenaires sans déficit cognitif. Les cas et les témoins proviennent de cohortes cliniques et populationnelles néerlandaises. 85 polymorphismes génétiques (SNP) connus pour être associés au risque de MA ont été analysés.

Les centenaires ont une proportion plus importante des gènes ANKH, GRN, TMEM106B, SORT1, PLCG2, RIN3, et ApoE 2/3 connus pour un effet protecteur sur la MA.

Les auteurs concluent que les centenaires sont génétiquement protégés de la MA par des gènes associés au système endolysosomal et immunitaire.

### **Commentaires**

Ce travail montre que les centenaires vivent bien sûr plus longtemps et sont moins à risque de MA, ce qui peut expliquer le plateau relatif de l'incidence de la démence observé après 95 ans.

### **Mots-clés**

Alzheimer, Génétique, Vieillesse

**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. Saadmaan G, Dalmaso MC, Ramirez A, Hiltunen M, Kemppainen N, Lehtisalo J, et al. **Alzheimer's disease genetic risk score and neuroimaging in the FINGER lifestyle trial.** *Alzheimers Dement.* 2024;20(6):4345-50. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.13843>

**Mots-clés :** Alzheimer, Apolipoprotéine E, Génétique, Imagerie

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