

BIBLIODEM

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

ISSN 3001-5847 (en ligne)

Volume 20, numéro 11/12, novembre / décembre 2023

Nombre de Références retenues : **8**

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 et se désinscrire, contacter : 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 (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. Aiken-Morgan AT, Capuano AW, Wilson RS, Barnes LL. **Changes in Body Mass Index and Incident Mild Cognitive Impairment Among African American Older Adults.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2023;79(3). doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glad263>

Analyse critique

Trajectoire de l'indice de masse corporelle et troubles cognitifs légers chez les afro-américains âgés.

Synthèse

Il est suggéré dans les études passées que chez les personnes âgées, un déclin de l'indice de masse corporelle (IMC) serait associé aux troubles cognitifs légers (TCL) et au risque de démence. Cependant, cette relation est complexe, changeant au cours du vieillissement, et peu d'études ont examiné l'effet du niveau d'études et du développement de TCL sur les trajectoires d'IMC avec le vieillissement. L'objectif de cette étude était de caractériser les trajectoires d'IMC dans la population afro-américaine, en lien avec le développement de TCL et le niveau d'études. Les données de cette étude ont été issues de la cohorte MARS (Minority Aging Research Study), ayant inclus des participants afro-américains âgés de plus de 65 ans vivant à Chicago, et suivis tous les ans pour les performances cognitives et l'IMC. 436 participants sans TCL à l'inclusion ont été inclus, représentés par 78% de femmes, de 72 ans en moyenne, avec une médiane de suivi de 8 ans. Grâce à des modèles linéaires mixtes (incluant un intercept aléatoire et deux pentes aléatoires), il a été estimé que l'IMC déclinait significativement au cours du temps, et de façon accélérée chez les personnes ayant développé des TCL. Chez les personnes atteintes de TCL, l'IMC déclinait plus rapidement entre l'inclusion et le diagnostic, et moins rapidement après. Chez les personnes ayant un plus haut niveau d'études (dernier quartile du nombre d'années d'études, soit plus de 18 ans), au contraire, un déclin plus faible pouvait être observé entre l'inclusion et le diagnostic, et un déclin accéléré de l'IMC était observé après le diagnostic. Il est possible que ce phénomène soit une conséquence potentielle de la réserve cognitive chez les personnes avec un haut niveau d'études.

Commentaires

Cette étude, même si réalisée sur un petit échantillon, montre des différences de trajectoires d'IMC selon l'apparition de TCL et le niveau d'études dans une population afro-américaine, particulièrement touchée par les problèmes de surpoids, d'obésité et de démence. Cette étude est bien réalisée et assez novatrice de par sa population d'étude encore peu analysée. Certaines limites sont cependant à mettre en exergue. La mesure de l'adiposité, limitée à l'IMC, peut déjà être discutable. En effet, il a récemment été démontré que d'autres mesures mesurant l'adiposité centrale, comme la circonférence de la taille ou le ratio taille-hanche, ont été montrées comme des mesures plus sensibles pour définir l'obésité, spécifiquement chez le sujet âgé. Aussi, il est à noter que la population d'étude était très féminine, limitant l'étude du genre dans les analyses. Enfin, la population d'étude était assez âgée (âge minimum d'inclusion défini à 65 ans), il aurait été intéressant d'avoir les trajectoires d'IMC bien plus tôt, à middle-life, pour observer les trajectoires longtemps avant le développement de TCL. La démence se développant des années avant les premiers signes cliniques, d'autres études abordant une approche vie-entière, se concentrant sur des âges plus jeunes, sont nécessaires pour comprendre comment les trajectoires d'IMC et la cognition sont imbriquées, afin de mieux prédire le vieillissement cognitif pathologique, de manière précoce.

Mots-clés

Déclin cognitif, IMC, Obésité

Analysé par Jeanne Neuffer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Edwards AL, Collins JA, Junge C, Kordasiewicz H, Mignon L, Wu S, et al. **Exploratory Tau Biomarker Results From a Multiple Ascending-Dose Study of BIIB080 in Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Neurol. 2023;80(12):1344-52.
doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.3861>

Analyse critique

Résultats exploratoires sur le biomarqueur Tau à partir d'une étude à doses multiples ascendantes du BIIB080 dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Objectif : évaluer les effets d'une réduction de la synthèse de Tau sur les biomarqueurs Tau chez des patients au stade léger de Maladie d'Alzheimer (MA) (avec pathologie amyloïde confirmée). Ce papier porte sur les données d'un essai de phase 1b du BIIB080, un oligonucléotide antisens ciblant MAPT (microtubule-associated protein), diminuant la synthèse de Tau. Les résultats sur la sécurité et la tolérance, déjà publiés, montraient une bonne tolérance, avec des effets secondaires légers à modérés (maux de tête, douleurs dorsales, "syndrome de la ponction lombaire").

Design : essai contrôlé randomisé. Inclusion de 46 patients. Administration intra-thécale du BIIB080. Dans la phase initiale de 36 semaines, plusieurs groupes ayant des doses (de 10mg à 115mg) et/ou des fréquences d'administration (de toutes les 4 semaines à toutes les 12 semaines) variables. Les résultats de la phase d'extension sont présentés ici, 64 à 71 semaines après la phase initiale, avec des injections de 60mg ou 115mg, toutes les 12 semaines. A noter que dans chacune des phases (initiale et extension), il y avait une 1ère période d'injections du BIIB080 puis une 2ème période d'observation sans injection pour documenter le maintien ou non des effets à distance des injections.

Résultats

Les biomarqueurs du liquide cérébro-spinal (LCS) (t-tau and p-tau181, Roche Diagnostics) ont été mesurés à l'inclusion et avant chaque injection et jusqu'à toutes les 4 semaines dans les périodes d'observation.

Sur la phase initiale : diminution du t-tau et p-tau181, dose dépendante (diminution plus importante pour les doses de BIIB080 les plus hautes) sur la période d'injections, qui pour les doses les plus élevées se poursuit sur la période d'observation (environ 50% de diminution alors que les groupes avec des doses plus faibles remontent).

Sur la phase d'extension, la diminution continue (ou reprend) pour tous les groupes (de façon moins marquée en cas de diminution initiale importante). A la fin de cette phase d'extension, la diminution observée était la même dans tous les groupes (y compris le groupe placebo initial, traité en phase d'extension) avec environ 65% de diminution au total.

Sur le PET tau pour une partie des patients (ceux avec les doses initiales les plus élevées) à l'inclusion, aux semaine 25 et semaine 100, à la semaine 25 : augmentation du SUVR dans 5 ROIs sur 6 dans le groupe placebo ; accumulation diminuée dans les groupes traités par rapport au placebo dans 5 ROIs sur 6. Pour le groupe ayant la dose cumulée la plus importante, diminution depuis l'inclusion du SUVR dans toutes les ROIs.

Commentaires

L'effet sur t-tau et p-tau se maintient dans la période post-injections, ce qui signifie que des injections moins fréquentes permettraient d'obtenir une diminution de tau soluble. L'effet semble quasiment identique avec des doses plus élevées mais injectées à intervalles de temps plus espacés. Un essai de phase 2 en cours évalue notamment des injections trimestrielles et semi-annuelles.

La diminution de t-tau et p-tau dans le LCS s'accompagne (ou se poursuit) d'une diminution de l'agrégation de tau évaluée sur le PET tau, y compris chez les quelques patients ayant initialement une charge tau importante.

Ces résultats sont très intéressants mais basés sur un petit échantillon, qui seront à confirmer dans l'essai de phase 2 en cours.

Mots-clés

Alzheimer, Essai clinique, tau, Traitement

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. Himali JJ, Baril AA, Cavuoto MG, Yiallourou S, Wiedner CD, Himali D, et al. **Association Between Slow-Wave Sleep Loss and Incident Dementia**. JAMA Neurol. 2023;80(12):1326-33. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.3889>

Analyse critique

Association entre la perte du sommeil lent et la démence incidente

Synthèse

Durant le sommeil, l'élimination des déchets comme la bêta amyloïde ou Tau est observée durant les phases de sommeil lent. Les auteurs analysent les données polysomnographiques de 346 participants de la Framingham Heart Study Offspring menées 2 fois à 4 ans d'intervalle. Les sujets étaient âgés de 69 ans et 52% étaient des femmes ; le sommeil lent représentait 18% du temps de sommeil à l'inclusion, similaire aux données de la littérature. Le pourcentage du temps de sommeil lent diminuait de 0,57% par an avec une accélération après 60 ans. La part de sommeil paradoxal restait stable au cours du temps. Après 12 ans de suivi, 52 sujets ont développé une démence. Le risque de démence était augmenté (HR=1,28 ; p<0,006) pour chaque pourcentage de perte de temps de sommeil lent.

Commentaires

Les auteurs montrent qu'une réduction du temps de sommeil lent est associée à un risque plus élevé de démence et concluent que c'est un facteur de risque modifiable. Avant de conclure ainsi, il faudrait évaluer les éléments qui déterminent cette perte de sommeil lent. Ils montrent que la durée de sommeil n'évolue pas, mais seulement sa composition. Agir sur un tel facteur me semble assez difficile. Ce résultat met plutôt en valeur l'importance des mécanismes de clairance des déchets métaboliques et l'utilité de recherche des mécanismes mis en jeu pour en augmenter leur efficacité.

Mots-clés

Démence, Sommeil

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Lee D, Slomkowski M, Hefting N, Chen D, Larsen KG, Kohegyi E, et al. **Brexipiprazole for the Treatment of Agitation in Alzheimer Dementia: A Randomized Clinical Trial**. JAMA Neurol. 2023;80(12):1307-16. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2023.3810>

Analyse critique

Brexipiprazole pour le traitement de l'agitation dans la démence de type Alzheimer.

Synthèse

Le Brexipiprazole est un antipsychotique atypique qui agit sur les récepteurs noradrénergiques, sérotoninergiques et dopaminergiques impliqués dans l'agitation, complication comportementale majeure dans la maladie d'Alzheimer (MA). Deux études préalables randomisées suggèrent que ce médicament pourrait être efficace et bien toléré dans la maladie d'Alzheimer.

Les auteurs présentent un essai chez 345 patients ayant une MA, 228 recevant 2 à 3 mg de Brexipiprazole et 117 un placebo, suivis pendant 12 semaines avec la Cohen Mansfield Agitation Inventory score. L'amélioration du score dans le groupe traité est significativement meilleure avec un écart de plus de cinq points du score. Le traitement est bien toléré avec seulement 5% d'arrêt de traitement pour intolérance contre 4% dans le groupe placebo. L'amélioration de l'évolution du score apparaît après 6 semaines de traitement.

Commentaires

Encore une très bonne nouvelle dans le traitement de la MA. L'agitation est probablement le trouble du comportement le plus fréquent et le plus difficile à vivre pour l'entourage dans la MA.

Mots-clés

Alzheimer, Essai contrôlé randomisé, Troubles du comportement

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

5. Pyer M, Ward A. **Developing a dementia friendly approach to consent in dementia research**. Aging Ment Health. 2024;28(2):294-301.
doi: <https://doi.org/10.1080/13607863.2023.2264216>

Analyse critique

Développer une approche dementia-friendly du consentement dans la recherche sur la démence

Synthèse

Introduction : La recherche utilise majoritairement des formulaires de consentement formel utilisant un vocabulaire complexe et des phrases longues pouvant conduire à l'exclusion, dans la recherche auprès de personnes atteintes de troubles neurocognitifs. Bien que les chercheurs s'engagent de plus en plus en faveur d'une pratique respectueuse et inclusive des personnes atteintes de troubles neurocognitifs, il y a peu de réflexion critique sur le rôle ou les alternatives des formulaires de consentement.

Objectif : Avoir la vision et l'expérience du consentement en recherche auprès des personnes atteintes de maladies neurodégénératives, des proches aidants/soignants et des responsables de service.

Méthode : 8 focus groupes ont été organisés auprès de personnes ayant déjà participé à des recherches dont 4 avec des personnes atteintes de troubles neurocognitifs (n = 12), 2 avec des proches (n = 6) et 2 avec des professionnels d'un service pour les personnes atteintes de démence (n = 5). Un guide de discussion permettait de créer des échanges autour de l'utilisation des formulaires de consentement (conception et langage) et le processus d'obtention du consentement. Deux exemples de formulaires de consentement ont été utilisés pour illustrer.

Résultats : La première thématique mise en avant est l'importance de considérer le consentement comme un processus. Certains participants ont expliqué qu'au fur et à mesure de l'avancée de la maladie, le soutien d'autres personnes pourrait devenir nécessaire et qu'il était donc important de partager leur point de vue avec d'autres avant que les troubles ne soient trop avancés.

La deuxième thématique abordée était la flexibilité dans l'approche du consentement. Des participants ont expliqué leur appréhension à être approchée sans une personne familière. Une approche plus flexible a été proposée dans laquelle le chercheur cherche à mettre en confiance les participants en les familiarisant avec leur présence et leur rôle au fil du temps et en s'assurant qu'il y ait des personnes capables de rassurer, rappeler et de discuter des inquiétudes.

Discussion : Cette étude soulève l'importance des relations en recherche, le besoin de flexibilité et de simplification. Il y a de nombreux défis liés au respect des processus éthiques dans la pratique de la recherche. Il est nécessaire d'établir un programme international pour faire avancer la discussion sur les processus de consentement inclusifs.

Commentaires

Cette étude permet de soulever des questions intéressantes sur le processus de création d'un consentement. Il aurait été intéressant d'avoir les données sociodémographiques et le niveau cognitif des personnes prenant part aux discussions afin d'avoir une meilleure représentation de l'échantillon.

Mots-clés

Démence, Essai clinique

Analysé par Marie Sendra, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

6. Reboucas SCL, Cougnard-Gregoire A, Arnould L, Delyfer MN, Schweitzer C, Korobelnik JF, et al. **Retinal microvasculature and incident dementia over 10 years: The Three-City-Alienor cohort.** *Alzheimers Dement (Amst)*. 2023;15(4):e12480. doi: <https://doi.org/10.1002/dad2.12480>

Analyse critique

Microvascularisation rétinienne et démence incidente sur 10 ans : La cohorte Trois-Cités-Alienor.

Synthèse

Les lésions cérébrales vasculaires, souvent dissimulées, sont des facteurs majeurs de la démence, en particulier la maladie des petits vaisseaux cérébraux. Les auteurs s'intéressent particulièrement à la vascularisation rétinienne, suggérant qu'elle reflète la vascularisation cérébrale en raison de leur origine embryologique commune. Ainsi, l'utilisation de l'imagerie rétinienne présente un intérêt croissant dans la recherche sur les maladies cérébrovasculaires et neurodégénératives. L'objectif de cette étude était d'étudier l'association longitudinale entre les caractéristiques du réseau vasculaire rétinien et l'incidence de la démence, et de ses principales étiologies, sur une période de 10 ans au sein de la cohorte Trois Cités, incluant des personnes âgées de 65 ans et plus.

Des examens oculaires ont été réalisés pour chaque participant en effectuant une photographie droite centrée sur le nerf optique, qui a ensuite été analysée par le logiciel semi-automatique SIVA. Plusieurs caractéristiques vasculaires rétiniennes ont ainsi pu être analysées : caractéristiques liées aux calibres des vaisseaux, liées à la tortuosité et la dimension fractale (arborescence) des artérioles et des veinules. Le diagnostic de démence était basé sur le DSM-IV et dans la classification des sous-types de démence, la démence mixte et la démence vasculaire pure ont été combinées. Des modèles à risques proportionnels de Cox ont été utilisés pour estimer la relation entre les caractéristiques microvasculaires de la rétine et la démence incidente.

Au total, 584 participants ont été inclus dans l'étude, dont 128 ayant développé une démence. Les résultats indiquent qu'une tortuosité artériolaire élevée est associée à un risque accru de démence sur 10 ans, tandis que la tortuosité veinulaire est associée à un risque à long terme uniquement. En ce qui concerne les différentes étiologies de la démence, des calibres rétiniens artériels plus étroits et veinulaires plus larges et une tortuosité veinulaire plus élevée ont été associés à un risque de démence mixte et vasculaire augmenté. En revanche, aucune association significative n'a été identifiée entre les paramètres vasculaires rétiniens et la maladie d'Alzheimer.

Commentaires

Les résultats suggèrent que des changements dans le réseau vasculaire rétinien sont associés au risque de démence, mais l'identification de marqueurs optimaux reste complexe. L'utilisation potentielle de l'intelligence artificielle et de techniques plus précises telles que l'OCT-A pourraient être des outils futurs pour détecter les premiers stades de la démence. Il est ainsi nécessaire de réaliser des études approfondies pour garantir la précision et la reproductibilité, ouvrant la voie à des outils aidant à identifier précocement les personnes à risque de démence.

Mots-clés

Cohorte, Démence, Œil

Analysé par Yvanna Simon, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Saltiel N, Tripodis Y, Menzin T, Olaniyan A, Baucom Z, Yhang E, et al. **Relative Contributions of Mixed Pathologies to Cognitive and Functional Symptoms in Brain Donors Exposed to Repetitive Head Impacts**. Ann Neurol. 2024;95(2):314-24. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.26823>

Analyse critique

Contributions relatives de différentes pathologies aux symptômes cognitifs et fonctionnels chez des donneurs de cerveau exposés à des impacts à la tête répétés.

Synthèse

Une histoire de traumatisme crânien (TC) a été associée à un risque plus élevé de démence. La maladie d'Alzheimer (MA) est la pathologie la plus fréquemment associée au TC mais la maladie à corps de Lewy (MCL) et la sclérose hippocampique (SH) sont les 2 autres pathologies les plus rencontrées. Les auteurs proposent d'analyser la fréquence de 13 neuropathologies chez des donneurs de cerveau exposés à des TC. L'échantillon est constitué de 571 cerveaux de UNITE (Understanding Neurologic Injury and Traumatic Encephalopathy) constitué de volontaires ayant eu une histoire d'impact au cerveau répétés (sports de contact, militaires, violence physique...). Des questionnaires rétrospectifs aux informants a permis de recueillir des informations sur l'état fonctionnel et cognitif du donneur. Une analyse neuropathologique du cerveau a été menée. Les sujets étaient âgés de 18 à 97 ans (médiane 65 ans), majoritairement des hommes (98,9%) et 52,5% avaient une démence au moment du décès. L'encéphalopathie traumatique chronique (ETC) était la pathologie la plus observée (77%), suivie par les inclusions TDP-43 (24%), la MA (18,7%), la SH (16,8%), la MCL néocorticale (6%) et la démence fronto-temporale (DFT) avec inclusions de tau (4%). La présence d'hyper signaux de la substance blanche est fréquente (51,1%) ainsi que les pathologies cérébrovasculaires (artériosclérose, angiopathie amyloïde cérébrale et athérosclérose). La combinaison de plusieurs pathologies est fréquente, 62,5% en ayant au moins 2 et 50,8% au moins 3.

Commentaires

Dans cet échantillon de sujets soumis à des impacts cérébraux répétés, l'encéphalopathie traumatique chronique est fréquente, associée avec une pathologie cérébrovasculaire, des hyper signaux de la substance blanche et des inclusions TDP-43. Cela reste un échantillon très sélectionné et il reste à vérifier que ces mêmes associations sont observées chez des sujets moins fréquemment exposés à des antécédents de traumatisme crânien.

Mots-clés

Démence, Traumatisme crânien

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

8. Yu DSF, Cheng ST, Chow EO, Kwok T, McCormack B, Wu W. **The effects of a salutogenic strength-based intervention on sense of coherence and health outcomes of dementia family carers: A randomized controlled trial.** Age Ageing. 2023;52(9). doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afad160>

Analyse critique

Effets d'une intervention salutogène basée sur les forces sur le sentiment de cohérence et la santé des aidants familiaux de personnes atteintes de démence : un essai contrôlé randomisé

Synthèse

Cet article rend compte du développement d'une intervention visant à renforcer le sentiment de cohérence (SOC) et les stratégies de coping des aidants familiaux de personnes atteintes de démence, et par là-même leur qualité de vie et leur santé mentale. En effet, un SOC élevé est généralement associé à une meilleure résilience et à un bien-être mental. Le SOC trouve son origine dans la théorie relative à la salutogénèse, développée par Antonovsky. Il s'agit de la propension à donner du sens à une situation difficile (compréhension), et à la gérer efficacement (gestion) lorsqu'elle est considérée comme importante (signification, importance). Un essai contrôlé randomisé a été réalisé en double insu, pour comparer l'impact de cette intervention basée sur les forces et celui d'une intervention témoin, basée sur l'éducation. Cette intervention de 14 sessions combine des approches narrative et d'autonomisation des aidants, en mettant l'accent sur l'optimisation des ressources des aidants et leur capacité de résistance générale face à la prise en charge. Au total, 350 aidants de centres communautaires de Hong Kong ont participé à l'étude. Ceux qui ont bénéficié de l'intervention (n=166) ont un sentiment de cohérence renforcé, une meilleure santé mentale, moins de sentiments de fardeau et de dépression, que ceux du groupe témoin (n=184), sur une période de 22 semaines. Le SOC est un médiateur de la relation entre l'intervention et la qualité de vie liée à la santé (énergie/vitalité, fonctionnement psychosocial) et un médiateur partiel de la relation avec la dépression.

Commentaires

La méthodologie en double insu permet de mettre en évidence l'efficacité d'une intervention basée sur les forces et le SOC. Ces résultats vont dans le sens de la méta-revue réalisée par Cheng et al. (2020) sur les interventions non médicamenteuses proposées aux aidants de personnes atteintes de démence. L'effet protecteur d'une telle intervention serait lié à l'engagement des aidants familiaux dans une réflexion sur l'évolution, l'impact et la signification de leur vécu d'aidant dans un cadre thérapeutique. Il n'est pas démontré ici de différence significative entre les deux groupes en termes de stratégies d'adaptation, les auteurs expliquant que l'intervention basée sur l'éducation améliore également les capacités de coping des aidants.

L'efficacité de telles interventions est cependant difficilement généralisable à l'ensemble des aidants. Une limite importante concerne la fréquence de l'intervention qui ne permet pas à tous les aidants d'en bénéficier. Les auteurs évoquent la nécessité d'adapter de telles interventions avec des modalités à distance, via des plateformes virtuelles, visioconférences..., qui permettraient une meilleure accessibilité. Cela reste cependant à montrer. De même, il serait nécessaire de caractériser le profil des aidants qui participent à ce type d'interventions, par rapport à ceux qui n'y participent pas.

Mots-clés

Démence, Dépression, Intervention non médicamenteuse, Qualité de vie, Personnes âgées

Analysé par Valérie Bergua, Inserm U1219 Bordeaux Population Health