

Quoi de neuf dans la démence?

D Somme

S Belliard

Précaution oratoire

- D Somme : aucun lien avec industrie
- S Belliard : consultant pour le laboratoire Lilly
- Suivi bibliographique personnel + issu des réunions de bibliographies du CMRR
- Non exhaustif
- Survol des principaux enseignements

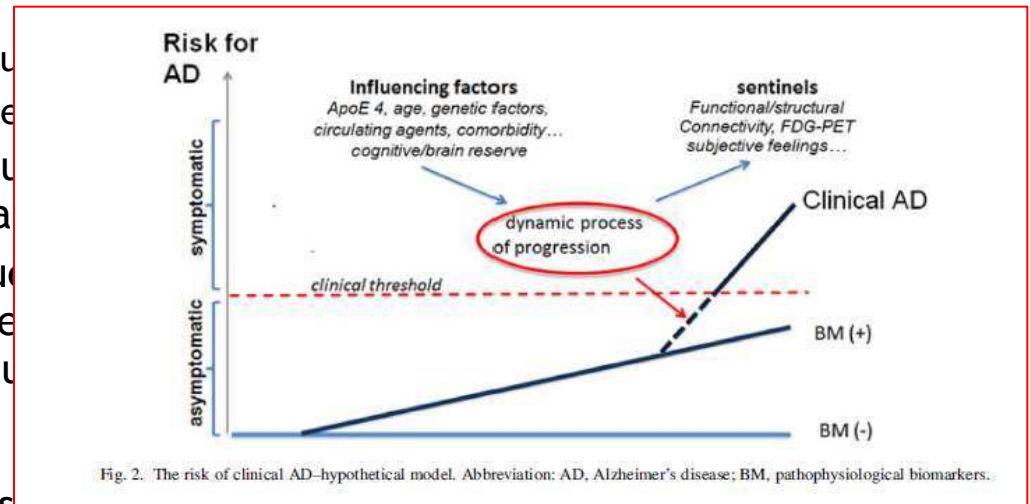
- In vivo, la maladie d'Alzheimer se définit
 - Par la présence de biomarqueurs positifs
 - Par la présence d'une démence avec troubles de mémoire
 - Par la présence d'un trouble de mémoire progressif et de biomarqueurs positifs

Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria

Bruno Dubois^{a,*}, Harald Hampel^{a,b,1}, Howard H. Feldman^{c,1}, Philip Scheltens^d, Paul Aisen^e,

Alzheimer's & Dementia 12 (2016) 292-323

- Mise au point de l'International Working Group (IWG) sur ce que représente la maladie d'Alzheimer préclinique
- La maladie d'Alzheimer se définit par la présence biologique d'une amyloïdopathie associée à une tauopathie.
 - Devant un patient asymptomatique
 - Devant un patient symptomatique
- Lorsqu'on a uniquement un marqueur devant une situation à risque : pathologie préclinique
- Le passage de la phase préclinique à la phase clinique est inéluctable. Cela dépend de facteurs environnementaux (facteurs vasculaires, etc.)
- Les marqueurs faisant état du passage de la phase préclinique à la phase clinique est une altération aux tests de mémoire ou d'un tests composite soit par rapport à des témoins soit en intraindividuel.



Entre 1975 et 2010 :

L'incidence du syndrome démentiel est en augmentation

L'incidence du syndrome démentiel est en baisse

La prévalence du syndrome démentiel est en augmentation

La prévalence du syndrome démentiel est en baisse

On note une relation entre le niveau d'éducation et l'évolution de l'incidence

L'évolution de l'incidence n'est visible que chez les personnes des tranches d'âge 60-70 ans et 70-80 ans

L'évolution de l'incidence est plus marquée chez les hommes

L'évolution de l'incidence est expliquée par l'évolution de l'incidence des FDR cardiovasculaires

Entre 1975 et 2010 :

L'incidence du syndrome démentiel est en augmentation

L'incidence du syndrome démentiel est en baisse

La prévalence du syndrome démentiel est en augmentation

La prévalence du syndrome démentiel est en baisse

On note une relation entre le niveau d'éducation et l'évolution de l'incidence

L'évolution de l'incidence n'est visible que chez les personnes des tranches d'âge 60-70 ans et 70-80 ans

L'évolution de l'incidence est plus marquée chez les hommes

L'évolution de l'incidence est expliquée par l'évolution de l'incidence des FDR cardiovasculaires

Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study


- Surveillance démence depuis 1975, 5205 personnes de 60 ans et plus
- Incidence par période de 5 ans ajustée pour âge et sexe
- Baisse de l'incidence entre 1970 et 2010 par période
- 3,6/100 personnes (70-80); 2,8 (80-90), 2,2 (90-2000), 2,0 (2000-2010)
 - Pour toute démence et vasculaire (moins net mais présent quand même pour Alz)
 - Non visible pour les personnes en dessous du bac
 - Visible quel que soit les FDR associés (qui baissent)
 - Visible quel que soit l'âge (y compris >80ans), plus net chez les femmes (plus de puissance)
- Rejoint d'autres données du même type
Satizabal et al. NEJM 2016;374:523



- La Maladie d 'Alzheimer est une maladie de mécanisme
 - Dégénératif
 - Inflammatoire
 - Vasculaire
 - Infectieux

Evidence for human transmission of amyloid- β pathology and cerebral amyloid angiopathy

Zane Jaunmuktane¹, Simon Mead^{2,3,4}, Matthew Ellis³, Jonathan D. F. Wadsworth^{1,2,3}, Andrew J. Nicoll^{2,3}, Joanna Kenny^{2,4},

- Autopsie de 8 patients dcd de CJ par injection d'hormones de croissance entre 36 et 51 ans
 - 4 ont une amyloidopathie modérée à sévère corticale et vasculaire
 - 3 ont une amyloidopathie localisée
 - L'existence d'une amyloidopathie est rare
 - A cet âge chez des témoins (10/290)
 - Dans le CJ sporadique
 - Pas de colocalisation des plaques Ab et PrP, donc 2 maladies évoluant un parallèle
-  - Transmission interhumaine prion like?

Transmission of Neurodegenerative Disorders Through Blood Transfusion: A Cohort Study

Gustaf Edgren, MD, PhD; Henrik Hjalgrim, MD, PhD, DrMedSci; Klaus Rostgaard, MSc; Paul Lambert, PhD; Agneta Wikman, MD, PhD; Rut Norda, MD, PhD; Kjell-Einar Titlestad, MD, PhD; Christian Erikstrup, MD, PhD; Henrik Ullum, MD, PhD; Mads Melbye, MD, DrMedSci; Michael P. Busch, MD, PhD; and Olof Nyrén, MD, PhD

Ann Intern Med. 2016;165(5):316-324.

© 2016 American College of Physicians

Acta Neuropathol (2016) 131:911–923

DOI 10.1007/s00401-016-1565-x



ORIGINAL PAPER

Dura mater is a potential source of A β seeds

Gabor G. Kovacs¹ · Mirjam I. Lutz¹ · Gerda Ricken¹ · Thomas Ströbel¹ ·
Romana Höftberger¹ · Matthias Preusser² · Günther Regelsberger¹ ·
Selma Hönigschnabl³ · Angelika Reiner³ · Peter Fischer⁴ · Herbert Budka^{1,5} ·
Johannes A. Hainfellner¹

Induction of cerebral β -amyloidosis: Intracerebral versus systemic A β inoculation

Yvonne S. Eisele^{a,b}, Tristan Bolmont^a, Mathias Heikenwalder^c, Franziska Langer^{a,b}, Laura H. Jacobson^d, Zheng-Xin Yan^e, Klaus Roth^e, Adriano Aguzzi^c, Matthias Staufenbiel^d, Lary C. Walker^f, and Mathias Jucker^{a,g,1}

- Les formes familiales de MA liées à des mutations génétiques sont autosomiques dominantes, à pénétrance complète et surviennent toujours avant l'âge de 65 ans

Vrai ou Faux

Phenotypic Similarities Between Late-Onset Autosomal Dominant and Sporadic Alzheimer Disease

A Single-Family Case-Control Study

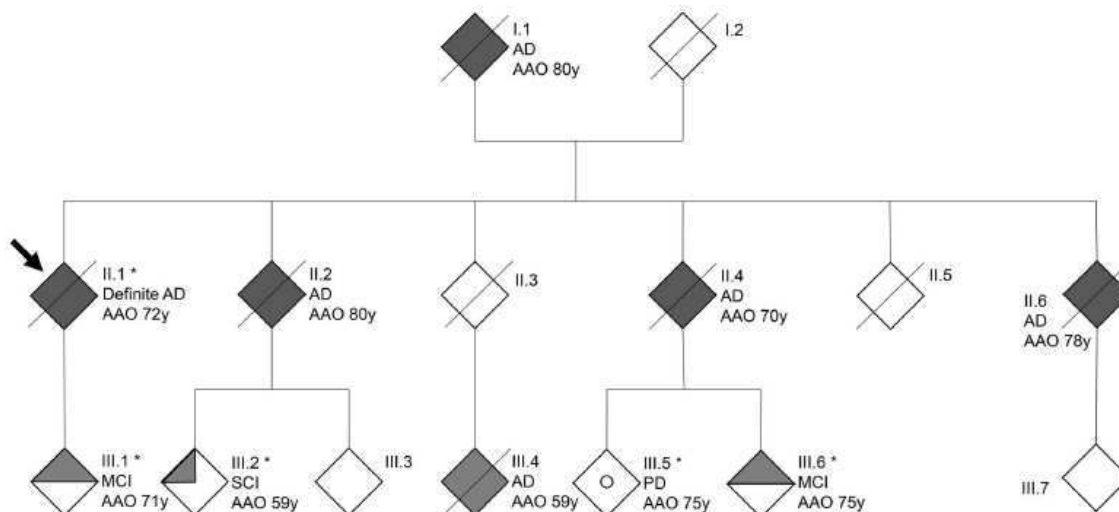
Gregory S. Day, MD, MSc, FRCPC; Erik S. Musiek, MD, PhD; Catherine M. Roe, PhD; Joanne Norton, MSN, RN, PMHCNS-BC; Alison M. Goate, DPhil; Carlos Cruchaga, PhD; Nigel J. Cairns, PhD, FRCPath; John C. Morris, MD

JAMA Neurol. 2016;73(9):1125-1132.

Phenotypic characteristics of Alzheimer patients carrying an *ABCA7* mutation

OPEN

Figure 2 Alzheimer disease (AD) family DR170 segregating the *ABCA7* p.E709fs founder mutation



A 90 ans et plus la maladie d'Alzheimer est la forme la plus fréquente de démence retrouvée au niveau anatomopathologique Vrai /Faux

A 90 ans et le proportion des personnes réputée n'avoir aucune démence après des tests neuropsychologique ont un tableau anatomique compatible avec un diagnostic de démence est le plus proche de ...%

A 90 ans et plus la proportion de personnes présentant un tableau clinique permettant de retenir un diagnostic clinique de démence par des experts sur l'ensemble du dossier comportant tests et imagerie et n'ayant finalement aucun tableau anatomique compatible avec un diagnostic de démence est le plus proche de ...%

A 90 ans et plus chez des personnes un tableau clinique permettant de retenir un diagnostic clinique de démence par des experts sur l'ensemble du dossier comportant tests et imagerie et ayant un tableau de démence, quel est la maladie démentielle la plus fréquente isolément ou en association

Maladie d'Alzheimer

Démence vasculaire

A 90 ans et plus la maladie d'Alzheimer est la forme la plus fréquente de démence retrouvée au niveau anatomopathologique Vrai /Faux

A 90 ans et le proportion des personnes réputée n'avoir aucune démence après des tests neuropsychologique ont un tableau anatomique compatible avec un diagnostic de démence est le plus proche de 50%

A 90 ans et plus la proportion de personnes présentant un tableau clinique permettant de retenir un diagnostic clinique de démence par des experts sur l'ensemble du dossier comportant tests et imagerie et n'ayant finalement aucun tableau anatomique compatible avec un diagnostic de démence est le plus proche de 12.5%

A 90 ans et plus chez des personnes un tableau clinique permettant de retenir un diagnostic clinique de démence par des experts sur l'ensemble du dossier comportant tests et imagerie et ayant un tableau de démence, quel est la maladie démentielle la plus fréquente isolément ou en association

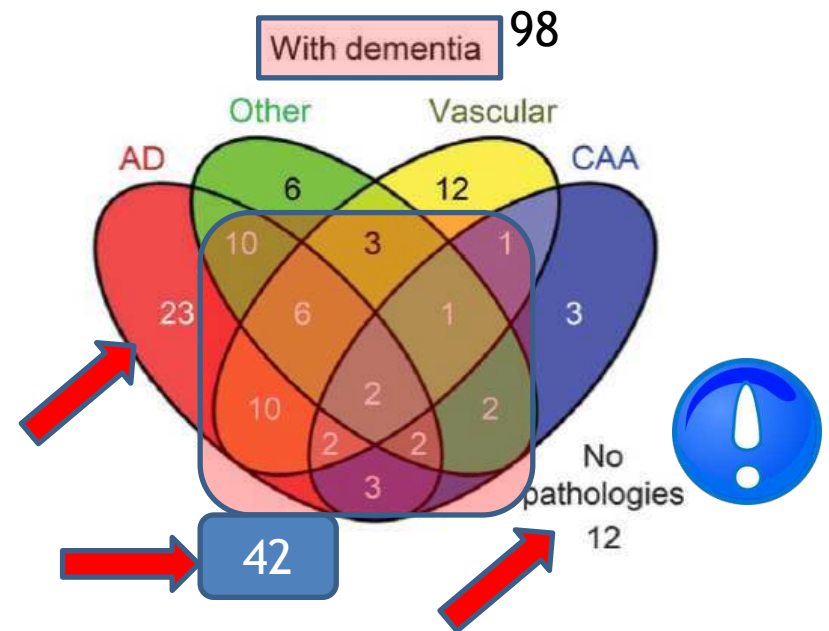
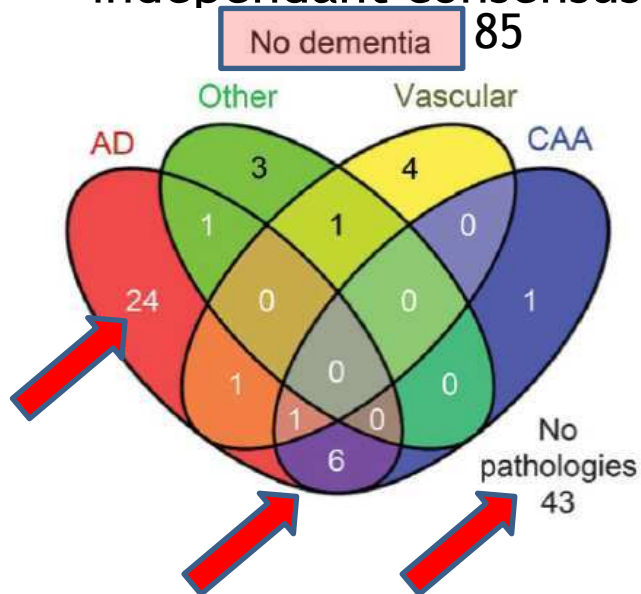
Maladie d'Alzheimer

Démence vasculaire

Multiple pathologies are common and related to dementia in the oldest-old

The 90+ Study

- Participants 90 ans en 2003 suivi longitudinal cognitif 6 mois (clinique, neuropsych...) jusqu'au décès avec autopsie (40% ok, 188 autopsie/207 ok 90%, 4 dg histo incomplet, 1 dg clinique: 183), dg indépendant consensus



Parmi les produits suivants quel(s) est (sont) celui (ceux) pour lequel(s) il existe un lien entre leur usage et la diminution du risque de développer une démence vasculaire dans le suivi

1. Statines
2. Inhibiteur de GLP1
3. Inhibiteur de la pompe à protons
4. Ginkgo Biloba
5. Aucun de ces produits

Parmi les produits suivants quel(s) est (sont) celui (ceux) pour lequel(s) il existe un lien entre leur usage et la diminution du risque de développer une démence vasculaire dans le suivi

1. Statines
2. Inhibiteur de GLP1
3. Inhibiteur de la pompe à protons
4. Ginkgo Biloba
5. **Aucun de ces produits**

Statins for the prevention of dementia (Review)

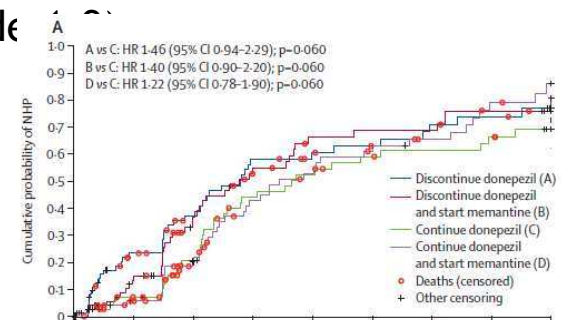
- Chez les patients âgés à risque vasculaire élevé quel est l'effet des statines
- Revue études > 12 mois ; > 65ans ou haut risque AVC
- 2 essai RC 20 000 sujets 5ans et 5800 sujets 3,2 ans
- Statines et placebo ne diffèrent pas ni pour la démence ni pour les arrêts liés aux ES à 5 ans et 3,5 ans
- Pas beaucoup de cas incidents et pas l'objectif principal des études

Parmi les propositions suivantes laquelle ou lesquelles est(sont) vraie(s), selon les données de l'essai DOMINO

1. L'association Memantine Donepezil présente un avantage sur la poursuite du Donepezil seul lorsque le patient atteint le stade sévère de la maladie sur l'évolution de son déclin cognitif
2. L'association Memantine Donepezil présente un avantage sur la poursuite du Donepezil seul lorsque le patient atteint le stade sévère de la maladie sur sa probabilité d'entrée en institution
3. Le bénéfice de la poursuite du Donepezil (avec ou sans ajout de Mémantine) sur la probabilité d'entrée en institution est clair
4. Le temps médian avant entré en institution est plus long dans les groupes Donepezil (avec ou sans Mémantine) que dans les groupes placebo du Donepezil (double placebo ou Mémantine seule)
5. Aucune des propositions précédentes n'est vraie

Nursing home placement in the Donepezil and Memantine in Moderate to Severe Alzheimer's Disease (DOMINO-AD) trial: secondary and post-hoc analyses

- Suite de DOMINO 2012
 - Stop, ajout Mémantine, continuer Donepezil si MA sévère sous Donepezil depuis 3 mois au moins double placebo
 - Comparaison en moyenne de l'évolution des scores (on définit 1,5 comme pertinent et on compare à une évolution moyenne de
 - Suivi 1 an, inclusion défailante
 - Aucun intérêt de l'association
- DOMINO 2015
 - Suivi 3 ans de + (4 en tout)
 - Manipulation statistiques variées mais pas de différence dans le taux d'institutionnalisation à 4 ans ni dans les temps médians avant admission en institution
 - Aucun intérêt de l'association
 - « Le bénéfice perceptible de continuer le traitement n'est pas clair ».



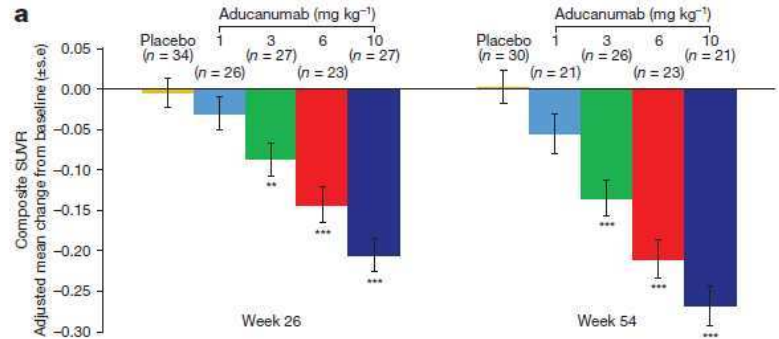
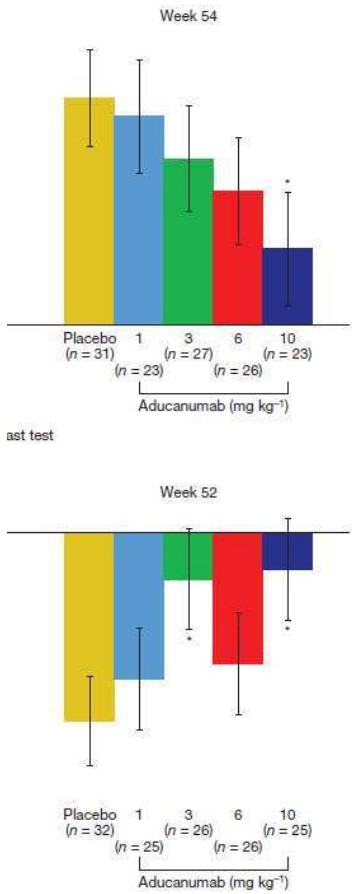
- La théorie amyloïde a été remise récemment en cause du fait de l'échec des traitements anti-amyloïdes à modifier le cours évolutif de la maladie

– Vrai ou Faux

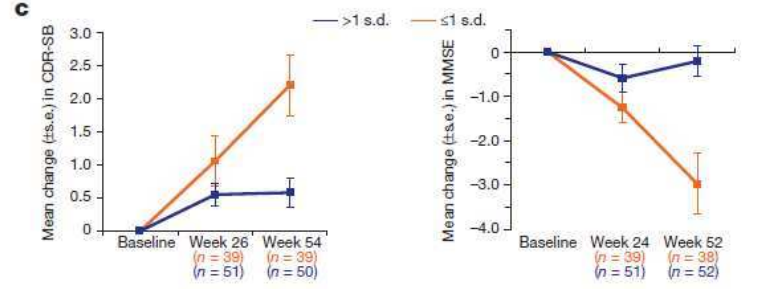
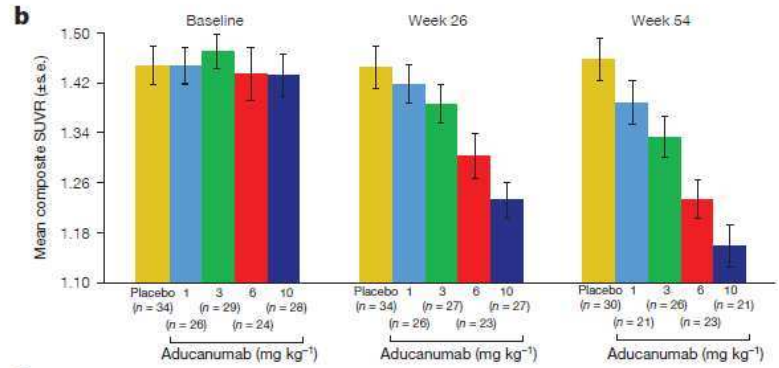
The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease

Jeff Sevigny^{1*}, Ping Chiao^{1*}, Thierry Bussière^{1*}, Paul H. Weinreb^{1*}, Leslie Williams¹, Marcel Maier², Robert Dunstan¹, Stephen Salloway³, Tianle Chen¹, Yan Ling¹, John O'Gorman¹, Fang Qian¹, Mahin Arastu¹, Mingwei Li¹, Sowmya Chollate¹, Melanie S. Brennan¹, Omar Quintero-Monzon¹, Robert H. Scannevin¹, H. Moore Arnold¹, Thomas Engber¹, Kenneth Rhodes¹, James Ferrero¹, Yaming Hang¹, Alvydas Mikulskis¹, Jan Grimm², Christoph Hock^{2,4}, Roger M. Nitsch^{2,4} & Alfred Sandrock¹§

50 | NATURE | VOL 537 | 1 SEPTEMBER 2016



Dose-response $P < 0.001$ at weeks 26 and 54 based on a linear contrast test



Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease

Rachelle S. Doody, M.D., Ph.D., Ronald G. Thomas, Ph.D., Martin Farlow, M.D., Takeshi Iwatsubo, M.D., Ph.D., Bruno Vellas, M.D., Steven Joffe, M.D., M.P.H., Karl Kieburtz, M.D., M.P.H., Rema Raman, Ph.D., Xiaoying Sun, M.S., and Paul S. Aisen, M.D., for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; and Eric Siemers, M.D., Hong Liu-Seifert, Ph.D., and Richard Mohs, Ph.D., for the Solanezumab Study Group

N Engl J Med 2014;370:311-21.

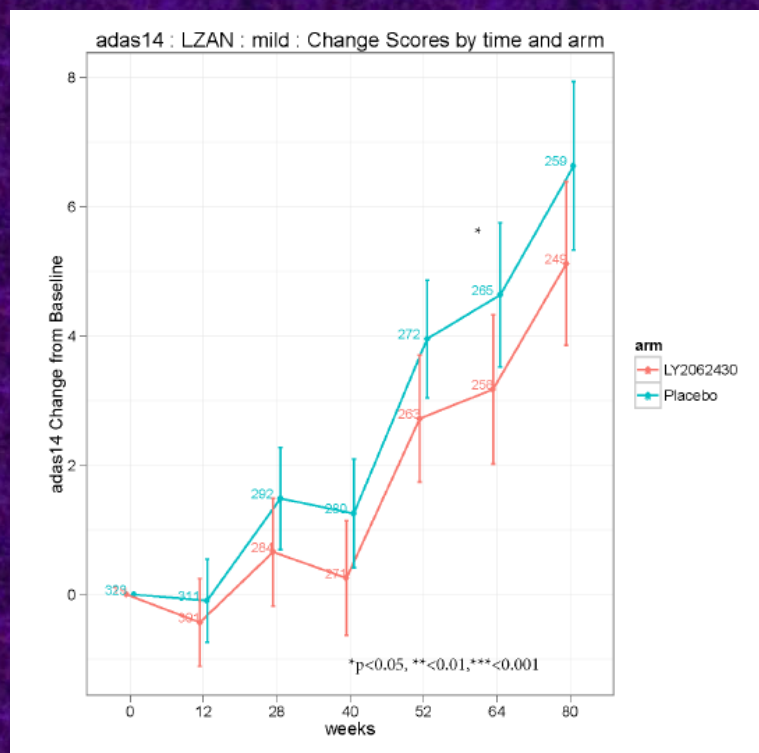
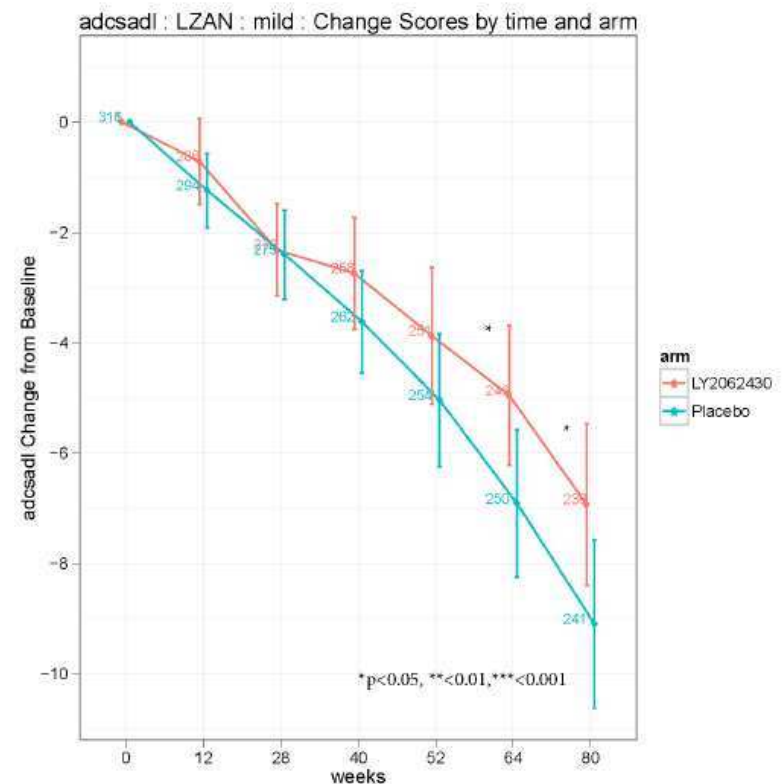


Figure S6 Model fitted ADCS-ADL change from baseline EXPEDITION 2 Mild Patients



- Agir sur les facteurs environnementaux n'a que peu d'intérêt dans la maladie d'Alzheimer familiale

Cognitive Decline in a Colombian Kindred With Autosomal Dominant Alzheimer Disease

A Retrospective Cohort Study

Daniel C. Aguirre-Acevedo, PhD; Francisco Lopera, MD; Eliana Henao, MS; Victoria Tirado, MS; Claudia Muñoz, MS; Margarita Giraldo, MD; Shrikant I. Bangdiwala, PhD; Eric M. Reiman, MD; Pierre N. Tariot, MD; Jessica B. Langbaum, PhD; Yakeel T. Quiroz, PhD; Fabian Jaimes, PhD

JAMA Neurol. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4851

RESULTS A total of 493 carriers met the inclusion criteria and were analyzed. A total of 256 carriers had 2 or more assessments. At the time of the initial assessment, participants had a mean (SD) age of 33.4 (11.7) years and a mean (SD) educational level of 7.2 (4.2) years. They were predominantly female (270 [54.8%]), married (293 [59.4%]), and of low socioeconomic status (322 [65.3%]). Word list recall scores provided the earliest indicator of preclinical cognitive decline at 32 years of age, 12 and 17 years before the kindred's respective median ages at mild cognitive impairment and dementia onset. After the change point, carriers had a statistically significant cognitive decline with a loss of 0.24 (95% CI, -0.26 to -0.22) points per year for the word list recall test and 2.13 (95% CI, -2.29 to -1.96) points per year for total scores. Carriers with high educational levels had an increase of approximately 36% in the rate of cognitive decline after the change point when compared with those with low educational levels (-2.89 vs -2.13 points per year, respectively). Onset of cognitive decline was delayed by 3 years in individuals with higher educational levels compared with those with lower educational levels. Those with higher educational level, middle/high socioeconomic status, history of diabetes and hypertension, and tobacco and alcohol use had a steeper cognitive decline after onset.

Parmi les propositions suivantes, le rapport de risque (ou hazard ratio) de démence chez les personnes qui consomment des benzodiazépines ajustée pour l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, l'HTA, le diabète, la pathologie coronaire, le BMI, le fait de fumer, l'exercice physique, l'état de santé et les symptômes dépressifs (c'est-à-dire « toutes ces variables étant égales par ailleurs »)

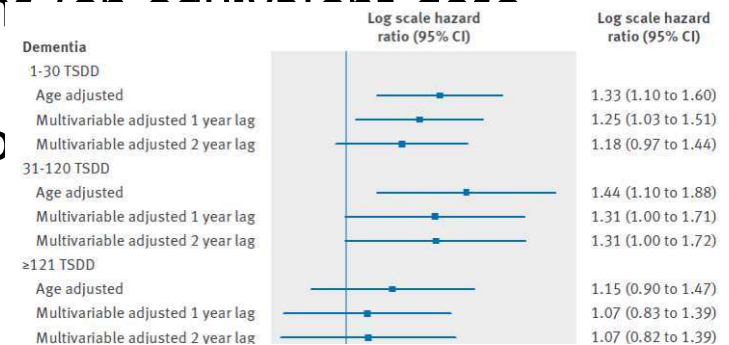
1. Présente un effet relié à la dose (le rapport de risque augmente en fonction de l'augmentation de l'exposition)
2. Est compris entre 1.0 et 1.5 dès une consommation faible de benzodiazépine (équivalente à une prise quotidienne sur 1 mois à la dose maximale journalière autorisée sur 10 ans)
3. Est compris entre 1.5 et 2.0 dès une consommation faible de benzodiazépine (équivalente à une prise quotidienne sur 1 mois à la dose maximale journalière autorisée sur 10 ans)
4. Est comprise entre 2.0 et 2.5 dès une consommation faible de benzodiazépine (équivalente à une prise quotidienne sur 1 mois à la dose maximale journalière autorisée sur 10 ans)
5. Est comprise entre 2.0 et 5.0 lorsque la consommation en benzodiazépine est forte (équivalente à une prise quotidienne sur 4 mois à la dose maximale journalière autorisée sur 10 ans)
6. N'est pas significativement différent des non consommateurs chez les consommateurs fort (équivalente à une prise quotidienne sur 4 mois à la dose maximale journalière autorisée sur 10 ans)

Parmi les propositions suivantes, le rapport de risque (ou hazard ratio) de démence chez les personnes qui consomment des benzodiazépines ajustée pour l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, l'HTA, le diabète, la pathologie coronaire, le BMI, le fait de fumer, l'exercice physique, l'état de santé et les symptômes dépressifs (c'est-à-dire « toutes ces variables étant égales par ailleurs »)

1. Présente un effet relié à la dose (le rapport de risque augmente en fonction de l'augmentation de l'exposition)
2. **Est compris entre 1.0 et 1.5 dès une consommation faible de benzodiazépine** (équivalente à une prise quotidienne sur 1 mois à la dose maximale journalière autorisée sur 10 ans)
3. Est compris entre 1.5 et 2.0 dès une consommation faible de benzodiazépine (équivalente à une prise quotidienne sur 1 mois à la dose maximale journalière autorisée sur 10 ans)
4. Est comprise entre 2.0 et 2.5 dès une consommation faible de benzodiazépine (équivalente à une prise quotidienne sur 1 mois à la dose maximale journalière autorisée sur 10 ans)
5. Est comprise entre 2.0 et 5.0 lorsque la consommation en benzodiazépine est forte (équivalente à une prise quotidienne sur 4 mois à la dose maximale journalière autorisée sur 10 ans)
6. **N'est pas significativement différent des non consommateurs chez les consommateurs fort** (équivalente à une prise quotidienne sur 4 mois à la dose maximale journalière autorisée sur 10 ans)

Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study

- Les études sont divergentes sur le lien, analyse par prescription souvent à un instant t relié au dg sans notion durée/dose et dg démence sujet à caution
- 3434 patients âgés >65 sans démence dans un système de santé intégré à Seattle
- Evaluation tous les 2 ans (neuropsychologique démence/déclin), en censurant 6 mois, 1 an ou 2 ans selon les cas). Plus de 7 ans en moyenne
- Usage des BZD sur une période de 10 ans (ou équivalent dose remboursés)
- Analyse multi : activité phy, comor, dep
- Pas d'effet dose : baisse du risque
- Effet causal sans doute peu soutenu
- NB Patients plutôt faibles consommateurs



Parmi les produits suivants quel(s) est (sont) celui (ceux) pour lequel(s) il existe un lien entre leur usage et l'augmentation du risque de développer une démence dans le suivi

1. Aspirine
2. Statines
3. Insuline
4. Inhibiteur de GLP1
5. Antivitamines K
6. Anticoagulants directs
7. Inhibiteur de la pompe à protons
8. Magnésium oral
9. Ginkgo Biloba
10. Bétalactamines

Parmi les produits suivants quel(s) est (sont) celui (ceux) pour lequel(s) il existe un lien entre leur usage et l'augmentation du risque de développer une démence dans le suivi

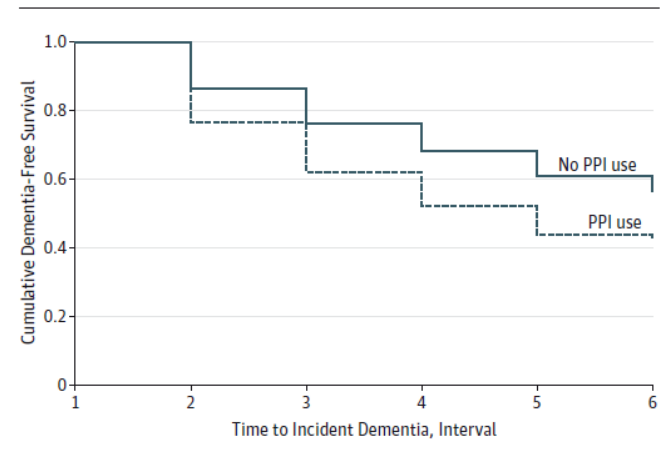
1. Aspirine
2. Statines
3. Insuline
4. Inhibiteur de GLP1
5. Antivitamines K
6. Anticoagulants directs
7. Inhibiteur de la pompe à protons
8. Magnesium oral
9. Ginkgo Biloba
10. Bétalactamines

Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia

A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis

- Cohorte de patients assurés AOK (Allemagne)
- 73679 patients > 75 ans et plus
- 2004-2011 évaluation médic tous les 4 mois, évaluation clinique tous les ans
- On compare uniquement ceux qui consomment régulièrement de ceux qui ne consomment pas du tout (les usages ponctuels sont exclus)
- Contrôle pour polypharmacie, AVC, dépression, ICC, diabète

Figure 2. Dementia-Free Survival by Use of Proton Pump Inhibitors (PPIs)



Sex on the brain! Associations between sexual activity and cognitive function in older age

- Adultes de 50 à 89 ans (6833) dans une enquête longitudinale sur le vieillissement.
- Question sur l'activité sexuelle dans les 12 derniers mois (3300 non réponses sur 10600 inclus)
- Deux tests cognitifs (10 mots du quotidiens en immédiat et différés), un test de séquence de nombre (plutôt fonction exécutive)
- Hommes : relation + activité sexuelle et test cognitif quel que soit le modèle (âge, éducation, richesse, activité physique, cohabitation, santé, dépression, solitude, QoL)
- Femmes : relation + activité sexuelle et test mnésique mais pas FE (idem)