



HAL
open science

Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : approche parcours de vie

Archana Singh-Manoux, Séverine Sabia

► To cite this version:

Archana Singh-Manoux, Séverine Sabia. Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : approche parcours de vie. Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine, 2020, 204, pp.217 - 223. 10.1016/j.banm.2020.01.015 . hal-03489585

HAL Id: hal-03489585

<https://hal.science/hal-03489585v1>

Submitted on 7 Mar 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

REVUE GÉNÉRALE

Reçu et accepté le 10/01/2020

Facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : approche parcours de vie*

Risk factors for Alzheimer's disease and related dementia: a lifecourse approach

Archana Singh-Manoux¹, Séverine Sabia

Université de Paris, Inserm U1153, Epidemiology of Ageing and Neurodegenerative diseases, Paris, France

1. Corresponding author & address

Université de Paris, Inserm U1153

10 avenue de Verdun

Paris 75010, France

Tel: +33 (0)1 57 27 90 41; Email: Archana.Singh-Manoux@inserm.fr

*Séance bi-académique avec l'Académie de Pharmacie du 19 novembre 2019

Mots clé : Maladies neurodégénératives, Maladie d'Alzheimer, facteurs de risque

KW : Neurodegenerative Diseases, Alzheimer Disease, risk factors

Résumé

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées sont dévastatrices pour l'individu et son entourage ; elles représentent également un énorme fardeau financier pour la société en général. L'âge est le principal facteur de risque, le risque doublant tous les 5 ans après l'âge de 65 ans. La recherche a clairement établi que des changements physiopathologiques se produisent durant les dix à quinze ans avant le diagnostic de la maladie. Cela a des implications pour la compréhension des facteurs de risque et de protection de la maladie, car la plupart des études longitudinales ont été mises en place chez les personnes de plus de 65 ans et le suivi de l'incidence de la maladie d'Alzheimer est souvent inférieur à dix ans. Ainsi, les résultats de telles études pourraient être biaisés par un phénomène de causalité inverse. Cette situation a conduit à des résultats disparates entre les différentes études et à des listes variées de facteurs de risque et de protection de la démence proposées par diverses directives publiées ces dernières années. Dans cet article, nous décrivons ces défis et proposons l'utilisation d'une approche du parcours de vie pour l'identification des facteurs de risque et de protection. Nous soulignons également la nécessité d'étendre la recherche sur les biomarqueurs aux biomarqueurs périphériques ; la protéomique en particulier, car les protéines reflètent des effets à la fois génétiques et environnementaux et sont potentiellement modifiables.

Abstract

Alzheimer's disease and related dementias are devastating for the individual and their entourage, they also carry tremendous financial burden for society at large. Age is the principal risk factor, with the risk doubling every 5 years after the age of 65 years. Research has clearly established that pathophysiological changes occur ten to fifteen years before the diagnosis of disease. This has implications for understanding risk and protective factors of the disease as most longitudinal studies were set up in adults over 65 years of age at the start of the study and the follow-up for incidence of Alzheimer's disease is often less than ten years. Thus, the results from such studies are likely to be biased by reverse causation. This has led to inconsistent findings in studies and a varying list of risk and protective factors produced by various guidelines published in recent years. In this paper, we describe these challenges and propose the use of a lifecourse approach for the identification of risk and protective factors. We also highlight the need to extend research on biomarkers to peripheral biomarkers; proteomics in particular as they reflect both genetic and environmental effects and are potentially modifiable.

1. Introduction

L'organisation mondiale de la santé définit la démence comme « un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive (capacité d'effectuer des opérations de pensée), plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal »¹. La maladie d'Alzheimer est la forme la plus courante de démence, comptant pour 60 à 70 % des cas.[1] Il s'agit d'une pathologie neurodégénérative, caractérisée par des lésions cérébrales associant des dépôts extraneuronaux de protéine β -amyloïde constituant les plaques séniles et des dégénérescences neuro-fibrillaires intra-neuronales, entraînant une perte synaptique, une perte axonale et une mort neuronale. Environ 95% des cas de maladie d'Alzheimer sont diagnostiqués après l'âge de 65 ans (late-onset Alzheimer's disease). Etant donné le vieillissement de la population, la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées sont une priorité de santé publique, notamment à cause de coût humain, social et économique, et leur charge importante pour notre société, aux alentours de 1,5% du PIB.[2]

Le paradigme principal dans ce domaine de recherche est l'hypothèse de la cascade amyloïde [3, 4] qui suggère que la production puis l'agrégation de la bêta-amyloïde serait à l'origine des dérèglements observés dans la maladie d'Alzheimer [5]. Malgré les progrès remarquables dans la détection des biomarqueurs in vivo, les essais thérapeutiques qui ciblent ces biomarqueurs restent sans succès ou sont en attente de confirmation des premiers résultats chez l'homme à ce jour [6]. En effet, bien que les essais thérapeutiques réussissent à réduire la β -amyloïde, aucune amélioration du fonctionnement cognitif des patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'est observée [7]. En outre, les études d'autopsie menées chez des individus dont le fonctionnement cognitif était normal pour leur âge révèlent qu'environ 30 à 40% d'entre eux présentaient des dépôts extraneuronaux de β -amyloïde et des dégénérescences neuro-fibrillaires [8-10]. Ainsi, il est possible que l'hypothèse de la cascade amyloïde à elle seule ne peut expliquer complètement l'hétérogénéité des causes et de l'évolution de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées [11].

Il est maintenant reconnu que des changements physiopathologiques surviennent de nombreuses années avant les manifestations cliniques de la démence.[12] Il apparaît aussi que la maladie d'Alzheimer est rarement purement neurodégénérative, d'autant moins à des âges avancés où les démences sont souvent d'origine mixte, avec une part neurodégénérative et une part vasculaire.[13] L'étiologie de la maladie d'Alzheimer et des démences apparentées est donc multifactorielle.[14] Certains gènes associés à la démence ont été identifiés, en particulier l'ApoE 4 dans sa forme E4 ainsi que des polymorphismes multiples disséminés sur le génome. Il existe une multitude de

¹ <https://www.who.int/topics/dementia/fr/>

facteurs qui, interagissant les uns avec les autres, auraient pour effet d'accroître ou de diminuer la probabilité qu'une personne développe la maladie.

Le manque actuel de traitement efficace pour guérir ou ralentir la progression de la maladie d'Alzheimer souligne l'importance de la prévention. Les facteurs de risque majeurs de la maladie d'Alzheimer connus à ce jour que sont l'âge, avec une prévalence doublant tous les cinq ans, et la présence de l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'Apolipoprotéine E n'offrent pas de possibilité de prévention. Pour progresser dans la prévention de la démence, il est important d'identifier les facteurs modifiables qui agissent en amont, c'est-à-dire ceux qui affectent l'initiation ou la progression du stade préclinique de la démence (Figure 1 - modifiée à partir de [12]). Sachant que la démence clinique est le résultat d'un processus qui se déroule sur une longue période, il existe potentiellement une large fenêtre de prévention pour retarder l'apparition des troubles cognitifs. Largement utilisée pour étudier les maladies chroniques avec une longue période de latence, l'approche « parcours de vie » se base sur l'hypothèse que l'interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux au cours de la vie contribue au risque de développer une démence [15]. Les facteurs de risque ou facteurs de protection associés à la survenue de maladies chroniques à un âge avancé peuvent en effet agir à des périodes précoces de la vie (enfance, vie adulte ou autour de l'âge à la retraite) et se cumuler tout au long de celle-ci [15, 16]. Par ailleurs, cette approche n'exclut pas la possibilité que certains de ces facteurs auront des effets différents sur le processus pathologique de la maladie selon les périodes de la vie.

En 2017 le Haut Conseil de la Santé Publique a publié un rapport exhaustif sur la «Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées».[2] Dans le présent document, notre objectif n'est pas de dupliquer cet exercice, mais plutôt d'entreprendre une évaluation critique de la compréhension actuelle des facteurs de risque et de protection et de proposer les moyens de faire progresser ce domaine de recherche. En effet, un certain nombre de recommandations pour la prévention de la démence ont été publiées au cours des dernières années avec des résultats très disparates d'une étude à l'autre,[14, 17-20] mais la plupart d'entre elles n'ont pas pris en considération la longue évolution de la maladie dans l'identification des facteurs de risque et de protection.

Sur la base d'études portant principalement sur l'examen d'un facteur de risque à la fois, en 2016 le Lancet Neurology a recensé plus de 40 facteurs associés au risque de démence présumés. On retient en particulier un taux élevé de cholestérol sérique, une consommation excessive d'alcool et de graisses saturées) et des facteurs protecteurs (par exemple, une complexité élevée du travail, une

activité mentalement stimulante, une consommation d'alcool légère à modérée, le régime méditerranéen, une consommation élevée d'acides gras polyinsaturés, de graisses liées au poisson, de folate, de vitamines A, B6, B12, C, D et E).[14] Bien que cette liste soit exhaustive, les auteurs eux-mêmes reconnaissent que les résultats sont loin d'être robustes.

Comme indiqué dans le Tableau 1, d'autres groupes d'experts se sont concentrés sur un ensemble plus limité de facteurs afin de proposer des stratégies de prévention efficaces sur ces facteurs.[17-21] Kivipelto et collègues ont souligné l'importance des facteurs vasculaires du milieu de la vie, autour de l'âge de cinquante ans).[17] Les autres groupes d'experts ont utilisé une approche « pourcentage de risque attribuable » qui estime le pourcentage de cas de démence attribuable à des facteurs de risque. Selon Barnes et coll., l'éradication de 7 facteurs de risque clés réduirait le nombre de cas de démence de 50 %, [18] une estimation ultérieurement révisée à 28 % par Norton et coll. afin de prendre en compte la corrélation entre les facteurs de risque [19].

En 2017 le Lancet a estimé à son tour que 35 % des cas de démence pourraient être évités en ciblant 9 facteurs de risque : l'éducation en début de vie ; l'hypertension, l'obésité et la perte auditive en milieu de vie; le tabagisme, la dépression, l'inactivité physique, l'isolement social et le diabète au cours du vieillissement [20]. Bien que ces études soient basées sur l'approche parcours de vie, le niveau de preuve d'un grand nombre des facteurs de risque proposés reste encore limité [22, 23]. Par exemple, les résultats de la littérature ne permettent pas de conclure que 3 % des cas de démence seraient évités en augmentant l'activité physique [20]. Bien que de très faibles niveaux d'activité physique puissent être associés à un risque accru de démence, l'augmentation de l'activité physique chez les personnes déjà modérément actives ou déjà atteintes de démence ne semble pas permettre un ralentissement du déclin cognitif [24]. De plus, une série d'essais d'activité physique chez des personnes présentant une déficience cognitive légère n'a fourni aucune preuve de protection contre la démence [25]. Il est possible que les essais soient trop courts ou trop tardifs pour démontrer un effet protecteur. Cependant, les résultats provenant d'études observationnelles sur cette question sont mitigés, certaines études soutiennent une association à long terme et d'autres pas [26-28]. Une étude récente ayant utilisé des mesures d'activité physique répétées sur 30 ans a montré une réduction de l'activité physique dans la décennie précédant le diagnostic de démence. Par contre, avant cette période, le niveau d'activité physique était similaire entre les personnes qui allaient développer une démence et les autres. Les auteurs suggèrent que la causalité inverse pourrait expliquer une partie de l'association entre activité physique et risque de démence observée dans les études basées chez les personnes âgées dont le suivi était pour la plupart inférieur à 10 ans [26].

Selon Livingston et coll. la dépression serait responsable de 4 % des cas de démence [20], mais la question de causalité reste elle aussi débattue. Une étude récente a modélisé les symptômes dépressifs au cours d'une période de 28 ans précédant le diagnostic de démence [29]. Les résultats montrent que plus de 20 ans avant l'apparition de la démence, lorsque le biais de la causalité inverse est faible ou inexistant, la prévalence des symptômes dépressifs n'était pas différente de celle observée chez les témoins qui n'ont pas développé de démence au cours du suivi. Une différence n'a été observée qu'un à 10 ans avant le diagnostic, suggérant que les symptômes dépressifs pourraient être un symptôme préclinique plutôt qu'une cause de démence. D'autre part, l'analyse d'un suivi de 25 ans de la Baltimore Study on Aging suggère un risque élevé de démence avec des épisodes récurrents de dépression, mais les analyses étaient basées sur de petits nombres [30]. Les preuves pour d'autres facteurs de risque semblent également fragiles : les troubles auditifs sont fréquents chez les personnes âgées mais les mécanismes plausibles les liant au risque de démence sont inconnus ; de même, il est difficile de déterminer dans quelle mesure l'isolement social - qui regroupe généralement un large éventail de facteurs de risque - est une conséquence ou un facteur de risque des troubles cognitifs.

2. Proposition pour avancer la recherche sur les facteurs de risques

Etant donné que les lésions cérébrales progressent plusieurs années avant la manifestation des troubles cognitifs et le diagnostic de démence le choix de la stratégie analytique visant à identifier des facteurs de risque est important. En terme général, une attention particulière devrait être accordée aux phases critiques de l'exposition au facteur de risque, les études longitudinales qui recrutent les personnes âgées de plus de 65 ans ne peuvent pas séparer les causes des conséquences de la maladie. Un deuxième point que nous discutons dans cette partie est la nécessité d'aller au-delà des biomarqueurs diagnostiques des lésions cérébrales pour s'intéresser davantage aux biomarqueurs périphériques.

2.1. Approche parcours de vie (*lifecourse approach*)

Quand les facteurs de risque sont mesurés uniquement à des âges avancés, les résultats d'analyses statistiques sur l'association entre ces facteurs de risque supposés et la démence peuvent être expliqués par deux mécanismes : un effet causal (le facteur de risque est la cause de la maladie) ou la causalité inverse (la maladie elle-même est la cause de changements dans le facteur de risque). En effet, quand le début de la maladie est insidieux, avec une longue phase préclinique impliquant

de multiples changements physiopathologiques, métaboliques et comportementaux, il est difficile de distinguer un effet causal du facteur de risque étudié sur la survenue de la démence d'un effet dû à la causalité inverse lorsque le facteur en question a seulement été mesuré à des âges avancés. Plus l'évaluation des facteurs de risque se rapproche de l'apparition de la démence clinique, plus grande est la possibilité que les facteurs de risque soient la conséquence d'une démence préclinique plutôt qu'une cause, comme explicité dans le Tableau 2. Si comme un grand nombre d'études menées jusqu'à encore récemment, les facteurs de risque sont mesurés dans une population âgée avec une durée de suivi pour le diagnostic de la démence inférieur à 10 ans, il est possible que l'association observée entre le facteur étudié et le risque de démence reflète l'impact de la maladie durant la phase préclinique plutôt que l'inverse.

Outre l'utilisation de données longitudinales pour séparer l'évaluation du facteur de risque et du diagnostic de démence sur de longues périodes, d'autres stratégies ont également été utilisées pour améliorer la compréhension du rôle des facteurs de risque. La première stratégie consiste à utiliser les données répétées sur les facteurs de risque pour comparer leurs trajectoires chez les personnes qui développent une démence par rapport aux témoins. L'utilité de cette approche a été démontrée pour l'indice de masse corporelle (IMC). En effet, une étude a montré que l'IMC chez les personnes qui développaient une démence était supérieur à celui des témoins au cours des 28 à 12 années précédant le diagnostic de démence, ce qui nous amène à conclure que l'IMC en mid-life est effectivement un facteur de risque pour la démence [31]. La même approche montre que les différences de symptômes dépressifs entre les deux groupes (démence par rapport aux témoins) n'apparaissent qu'au cours de la décennie précédant le diagnostic de démence, ce qui permet de conclure que les symptômes dépressifs sont une caractéristique de la phase préclinique de la démence plutôt qu'un facteur de risque [29].

La seconde stratégie consiste à utiliser des données sur l'exposition à des âges spécifiques (50, 60, 70 ans) pour permettre des comparaisons explicites des fenêtres temporelles critiques d'exposition à un facteur de risque. Des résultats récents montrent que l'obésité [32] et l'hypertension [33] à 50 ans mais pas à 70 ans sont associées à un risque de démence. L'exposition à un facteur de risque en milieu de vie peut être important car il reflète une fenêtre d'exposition critique ou parce qu'il reflète également une durée d'exposition plus longue [34, 35].

Enfin, l'utilisation d'analyses multi-cohortes [36, 37] doit devenir une approche analytique standard. Nous ne recommandons pas une méta-analyse de résultats déjà publiés, une technique statistique qui permet de combiner des résultats provenant de multiples études scientifiques distinctes, mais

plutôt la mise en commun de jeux de données pour une méta-analyse de données individuelles des participants. En agrégeant les données individuelles existantes, ces analyses permettent d'atteindre rapidement et de manière rentable des échantillons de grande taille pour des analyses prédéfinies. D'autres avantages sont la possibilité d'utiliser des définitions harmonisées d'exposition et des protocoles statistiques préétablis et similaires dans chaque jeu de données. Cette approche permet également l'analyse de sous-groupes afin d'examiner si les conclusions sont reproductibles au sein de ces groupes : hommes et femmes, groupes définis par l'ethnicité des participants ou bien leur risque génétique. Les méta-analyses fondées sur les données individuelles des participants permettent de réaliser des analyses plus puissantes et plus uniforme, tout en représentant mieux les sous-groupes et les critères de jugement, par rapport aux méta-analyses fondées sur des données agrégées extraites des résultats publiés.

2.2. Biomarqueurs périphériques

La maladie d'Alzheimer et les démences associées sont des maladies complexes ; de plus en plus de résultats suggèrent que ce sont des maladies systémiques [38-40]. Au cours des dix dernières années, les critères de diagnostic de la recherche provenant des centres de mémoire intègrent des mesures de la protéine bêta-amyloïde et de la protéine tau pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer [12]. L'échec des essais thérapeutiques ciblant ces biomarqueurs soulève des questions sur leur statut – sont-ils des causes, des conséquences ou des corrélats de la maladie d'Alzheimer ? La plupart des personnes avec des biomarqueurs positifs de la maladie d'Alzheimer ne développent jamais de démence clinique. Le risque de développer la maladie d'Alzheimer chez les personnes dont la cognition est normale et qui sont positifs au critère de bêta-amyloïde est <9% pour une personne de 90 ans, <24% pour une personne de 75 ans et <30% pour une personne de 65 ans [41]. D'autres stratégies, mettant l'accent sur une gamme plus large de biomarqueurs, plus faciles à mesurer, peuvent aider à améliorer la compréhension mécanistique amenant à une démence clinique [6]. En raison des progrès technologiques et des résultats préliminaires prometteurs, le domaine évolue et au lieu de se demander «si» les biomarqueurs sanguins sont utiles, il faut maintenant se poser la question de « comment » les utiliser [42].

L'identification des biomarqueurs périphériques, c'est-à-dire des biomarqueurs pouvant être prélevés de manière simple en périphérie de l'organe ciblé, pourrait être une piste importante pour comprendre l'étiologie multifactorielle de la démence. En effet, la recherche de biomarqueurs *in vivo* de la neuropathologie est limitée par son coût et son caractère invasif. En revanche, les protéines, les lipides et d'autres produits du métabolisme peuvent être dosés dans le plasma, le

sérum ou dans le liquide intracellulaire. La démence se caractérise par une dégradation de la barrière hémato-encéphalique, ce qui rend le cerveau plus vulnérable aux substances de la circulation périphérique [40]. Au regard du développement technologique des approches «omiques», l'identification de biomarqueurs périphériques des anomalies du fonctionnement cognitif est une priorité pour la recherche dans ce domaine.

Parmi les biomarqueurs sanguins, les protéines sont des cibles de recherche particulièrement prometteuses [43, 44]. Des milliers de protéines sont des régulateurs des processus biologiques et portent des empreintes des gènes, de l'environnement, de l'âge, de l'état de santé, et des comportements [45]. Les protéines circulantes peuvent refléter la pathologie de la maladie d'Alzheimer ou ses facteurs de risque ou être l'expression de mécanismes visant à compenser les effets des lésions cérébrales, soulignant également l'importance de l'approche parcours de vie dans ce contexte. Au cours des cinq dernières années, l'analyse des protéines associées à la maladie d'Alzheimer est passée de l'utilisation de moins de 50 protéines [46, 47] à l'utilisation récente de milliers de protéines [48]. Les protéines sont modifiables [49] et peuvent donc être la cible d'essais thérapeutiques [50] ouvrant des perspectives nouvelles en terme de prévention.

La protéomique permettra de capturer des protéines uniques ou des combinaisons de protéines associées à la maladie d'Alzheimer. En outre, des études longitudinales, avec des mesures répétées de sérum / plasma préservé permettront également d'étudier les modifications des protéines dans les années qui précèdent l'apparition de la maladie. La nature causale des associations peut être examinée en utilisant une analyse stratifiée par le temps entre la mesure de la protéine et l'apparition de la démence. Ainsi, une longue durée entre l'exposition et le résultat permet d'identifier les prédicteurs de la protéine non affectés par la démence préclinique, tandis que l'exposition mesurée près de l'apparition de la démence peut refléter une démence préclinique et des effets compensatoires.

3. Conclusions

La prévention primaire est au cœur de l'approche parcours de vie, mais une confusion existe actuellement dans la recherche entre la prévention primaire, secondaire, et tertiaire du fait du manque de prise en compte de la chronologie de la maladie. La prévention tertiaire a pour objectif d'accompagner et de soutenir les personnes présentant déjà un diagnostic de la maladie. La prévention secondaire cherche à détecter et cibler la phase pré-démentielle de la maladie (par exemple, une maladie d'Alzheimer à biomarqueur positif) pour arrêter ou freiner la progression de la maladie. L'objectif principal de la prévention primaire est de modifier les facteurs de risque -

c'est-à-dire n'importe quel attribut, caractéristique ou exposition qui majore le risque de développer la maladie – pour réduire le risque de survenue de la démence. La prévention primaire peut cibler des individus, des sous-groupes de la population ou la population dans son ensemble.

Nous vivons à l'ère de la médecine de précision et de développements médicaux et technologiques rapides. La croyance que l'évaluation in vivo d'un organe malade apporterait des réponses sur les mécanismes causaux de la maladie est aujourd'hui confrontée à des résultats d'études longitudinales qui montrent l'importance des expositions à divers environnements tout au long de la vie. En effet, le cerveau est un organe complexe, capable de rééducation et de plasticité considérable jusqu'à la fin de la vie. Comprendre comment l'exposition à de multiples facteurs de risque et de protection durant la vie façonne le fonctionnement du cerveau à un âge avancé est un défi majeur du XXI^e siècle.

Tableau 1. Facteurs de risque modifiables pour la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentés.

Kivipelto et coll. 2006[17]	Barnes et coll. 2011[18] Norton et coll. 2014[19]	Livingston et coll. 2017[20]
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Education ▪ Hypertension artérielle en milieu de vie ▪ Obésité en milieu de vie ▪ Hypercholestérolémie en milieu de vie ▪ Activité physique en milieu de vie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Education ▪ Hypertension artérielle en milieu de vie ▪ Obésité en milieu de vie ▪ Activité physique ▪ Fumer ▪ Dépression ▪ Diabète 	<ul style="list-style-type: none"> <18 ans ▪ Education <u>Milieu de Vie (45-65 ans)</u> ▪ Hypertension artérielle ▪ Obésité ▪ Perte auditive >65 ans ▪ Fumer ▪ Dépression ▪ Inactivité physique ▪ Isolement social ▪ Diabète

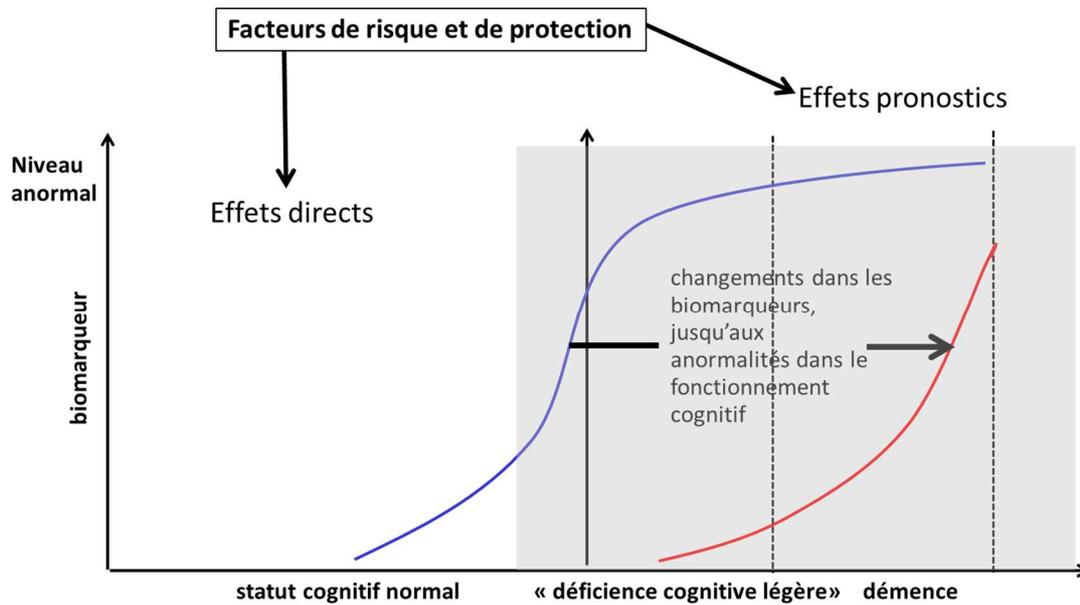
Note : Le milieu de vie, correspond à la période de la vie autour de l'âge de cinquante ans.

Tableau 2. Les biais dans les associations entre facteurs de risque et risque de démence en fonction du temps écoulé entre l'évaluation des facteurs de risque et le diagnostic de démence.

	Délai entre l'évaluation du facteur de risque et le diagnostic de démence		
	<10 ans	10 – 20 ans	>20 ans
1. Rôles possibles d'un facteur de risque	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Causal ▪ Marqueur de risque ▪ Symptôme préclinique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Causal ▪ Marqueur de risque ▪ Symptôme préclinique 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Causal ▪ Marqueur de risque
2. Probabilité de biais			
- Causalité inverse	Elevé	Intermédiaire	Bas
- Confusion	Elevé	Elevé	Elevé

Note : Un marqueur de risque est une variable quantitativement associée à une maladie ou à un autre résultat, mais son altération directe ne modifie pas nécessairement le risque du résultat. Confusion est un facteur extérieur à la chaîne causale entre l'exposition et la maladie qui fausse l'estimation de l'association entre l'exposition et la maladie.

Figure 1. Modèle biologique de la progression de la maladie d'Alzheimer, dans un contexte d'approche parcours de vie de la démence ; adapté du modèle proposé par Jack et coll. Lancet Neurol. 2013.[12]



Note : Un facteur pronostique est toute variable associée à un résultat ultérieur tel que le décès ou l'invalidité chez les personnes atteintes d'une maladie.

Lien d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Rôle des sources de financement

ASM est PI de financements NIH (RF1AG062553, R01AG056477), SS est PI d'un financement ANR (ANR-19-CE36-0004-01).

Références

- [1] Association As. 2017 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2017;13(4):325-73.
- [2] Haut Conseil de la santé publique. Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Collection Avis et rapports, décembre 2017. [En ligne] Disponible sur : <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=645> (consulté le 15/01/2020)
- [3] Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science*. 1992;256(5054):184-5.
- [4] Glenner GG, Wong CW. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1984;120(3):885-90.
- [5] Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002;297(5580):353-6.
- [6] Knopman DS. Lowering of Amyloid-Beta by beta-Secretase Inhibitors - Some Informative Failures. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1476-8.
- [7] Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *N Engl J Med*. 2018;378(18):1691-703.
- [8] Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, Kelly JF, Aggarwal NT, Shah RC, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*. 2006;66(12):1837-44.
- [9] Knopman DS, Parisi JE, Salviati A, Floriach-Robert M, Boeve BF, Ivnik RJ, et al. Neuropathology of cognitively normal elderly. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2003;62(11):1087-95.
- [10] Katzman R, Terry R, DeTeresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann Neurol*. 1988;23(2):138-44.
- [11] Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C, et al. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med*. 2009;360(22):2302-9.
- [12] Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Petersen RC, Weiner MW, Aisen PS, et al. Tracking pathophysiological processes in Alzheimer's disease: an updated hypothetical model of dynamic biomarkers. *Lancet Neurol*. 2013;12(2):207-16.
- [13] Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology*. 2007;69(24):2197-204.
- [14] Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol*. 2016;15(5):455-532.
- [15] Whalley LJ, Dick FD, McNeill G. A life-course approach to the aetiology of late-onset dementias. *Lancet Neurol*. 2006;5(1):87-96.
- [16] Singh-Manoux A. Le concept de santé cognitive: Implications pour la recherche sur la démence. *Questions de santé publique*. 2018;35.
- [17] Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):735-41.
- [18] Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011;10(9):819-28.

- [19] Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 2014;13(8):788-94.
- [20] Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017;390(10113):2673-734.
- [21] Pankratz VS, Roberts RO, Mielke MM, Knopman DS, Jack CR, Jr., Geda YE, et al. Predicting the risk of mild cognitive impairment in the Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology.* 2015;84(14):1433-42.
- [22] Kivimaki M, Singh-Manoux A. Prevention of dementia by targeting risk factors. *Lancet.* 2018;391(10130):1574-5.
- [23] Brayne C, Miller B. Dementia and aging populations-A global priority for contextualized research and health policy. *PLoS Med.* 2017;14(3):e1002275.
- [24] Lamb SE, Sheehan B, Atherton N, Nichols V, Collins H, Mistry D, et al. Dementia And Physical Activity (DAPA) trial of moderate to high intensity exercise training for people with dementia: randomised controlled trial. *BMJ.* 2018;361:k1675.
- [25] Brasure M, Desai P, Davila H, Nelson VA, Calvert C, Jutkowitz E, et al. Physical Activity Interventions in Preventing Cognitive Decline and Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018;168(1):30-8.
- [26] Sabia S, Dugravot A, Dartigues JF, Abell J, Elbaz A, Kivimaki M, et al. Physical activity, cognitive decline, and risk of dementia: 28 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BMJ.* 2017;357:j2709.
- [27] Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med.* 2009;39(1):3-11.
- [28] Morgan GS, Gallacher J, Bayer A, Fish M, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y. Physical activity in middle-age and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in Caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(3):569-80.
- [29] Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, Abell J, Ebmeier K, Kivimaki M, et al. Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(7):712-8.
- [30] Dotson VM, Beydoun MA, Zonderman AB. Recurrent depressive symptoms and the incidence of dementia and mild cognitive impairment. *Neurology.* 2010;75(1):27-34.
- [31] Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, Brunner E, Elbaz A, Sabia S, et al. Obesity trajectories over 28 years and risk of dementia: a longitudinal study. *Alzheimers Dement.* 2017;In press.
- [32] Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, Brunner EJ, Elbaz A, Sabia S, et al. Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimers Dement.* 2018;14(2):178-86.
- [33] Abell JG, Kivimaki M, Dugravot A, Tabak AG, Fayosse A, Shipley M, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3119-25.
- [34] Tuligenga RH, Dugravot A, Tabak AG, Elbaz A, Brunner EJ, Kivimaki M, et al. Midlife type 2 diabetes and poor glycaemic control as risk factors for cognitive decline in early old age: a post-hoc analysis of the Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(3):228-35.
- [35] Singh-Manoux A, Fayosse A, Sabia S, Canonico M, Bobak M, Elbaz A, et al. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive decline and dementia. *Eur Heart J.* 2017;38(34):2612-8.

- [36] Kivimaki M, Singh-Manoux A, Pentti J, Sabia S, Nyberg ST, Alfredsson L, et al. Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia: an individual-participant meta-analysis. *BMJ*. 2019;365:l1495.
- [37] Kivimaki M, Luukkonen R, Batty GD, Ferrie JE, Pentti J, Nyberg ST, et al. Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimers Dement*. 2018;14(5):601-9.
- [38] Wallace LMK, Theou O, Godin J, Andrew MK, Bennett DA, Rockwood K. Investigation of frailty as a moderator of the relationship between neuropathology and dementia in Alzheimer's disease: a cross-sectional analysis of data from the Rush Memory and Aging Project. *Lancet Neurol*. 2019;18(2):177-84.
- [39] Melis RJ, Marengoni A, Rizzuto D, Teerenstra S, Kivipelto M, Angleman SB, et al. The influence of multimorbidity on clinical progression of dementia in a population-based cohort. *PLoS One*. 2013;8(12):e84014.
- [40] Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(3):133-50.
- [41] Brookmeyer R, Abdalla N. Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14(8):981-8.
- [42] O'Bryant SE. Blood Biomarkers for Use in Alzheimer Disease-Moving From "If" to "How?". *JAMA Neurol*. 2019.
- [43] Hampel H, O'Bryant SE, Molinuevo JL, Zetterberg H, Masters CL, Lista S, et al. Blood-based biomarkers for Alzheimer disease: mapping the road to the clinic. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(11):639-52.
- [44] Sun BB, Maranville JC, Peters JE, Stacey D, Staley JR, Blackshaw J, et al. Genomic atlas of the human plasma proteome. *Nature*. 2018;558(7708):73-9.
- [45] Emilsson V, Thorleifsson G, Zhang B, Leonardson AS, Zink F, Zhu J, et al. Genetics of gene expression and its effect on disease. *Nature*. 2008;452(7186):423-8.
- [46] O'Bryant SE, Xiao G, Zhang F, Edwards M, German DC, Yin X, et al. Validation of a serum screen for Alzheimer's disease across assay platforms, species, and tissues. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(4):1325-35.
- [47] Hye A, Riddoch-Contreras J, Baird AL, Ashton NJ, Bazenet C, Leung R, et al. Plasma proteins predict conversion to dementia from prodromal disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(6):799-807 e2.
- [48] Dey KK, Wang H, Niu M, Bai B, Wang X, Li Y, et al. Deep undepleted human serum proteome profiling toward biomarker discovery for Alzheimer's disease. *Clin Proteomics*. 2019;16:16.
- [49] Cummings J, Lee G, Ritter A, Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2018. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2018;4:195-214.
- [50] Santos R, Ursu O, Gaulton A, Bento AP, Donadi RS, Bologa CG, et al. A comprehensive map of molecular drug targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2017;16(1):19-34.