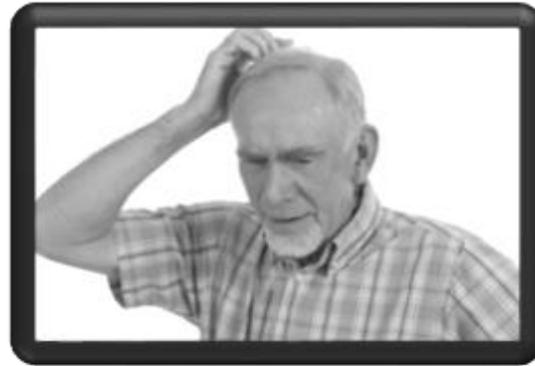


Peut-on vieillir sans troubles cognitifs ?



Dr Olivier ROUAUD
Centre Leenaards de la Mémoire (CLM)
Département des Neurosciences Cliniques
CHUV

Réponse

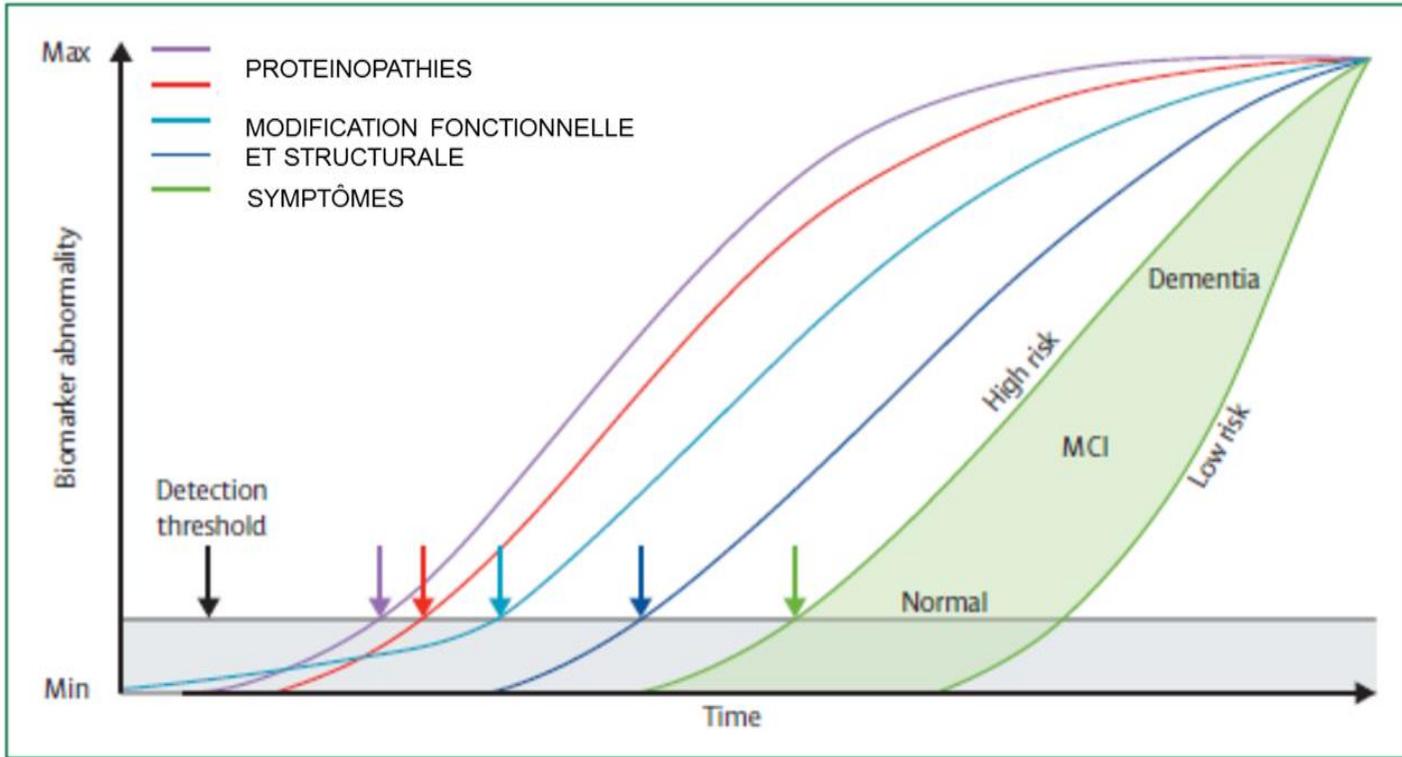
OUI

Discussion

- Généralités
- Approche déductive épidémiologique
- Approches déductives biologiques et neuropathologiques

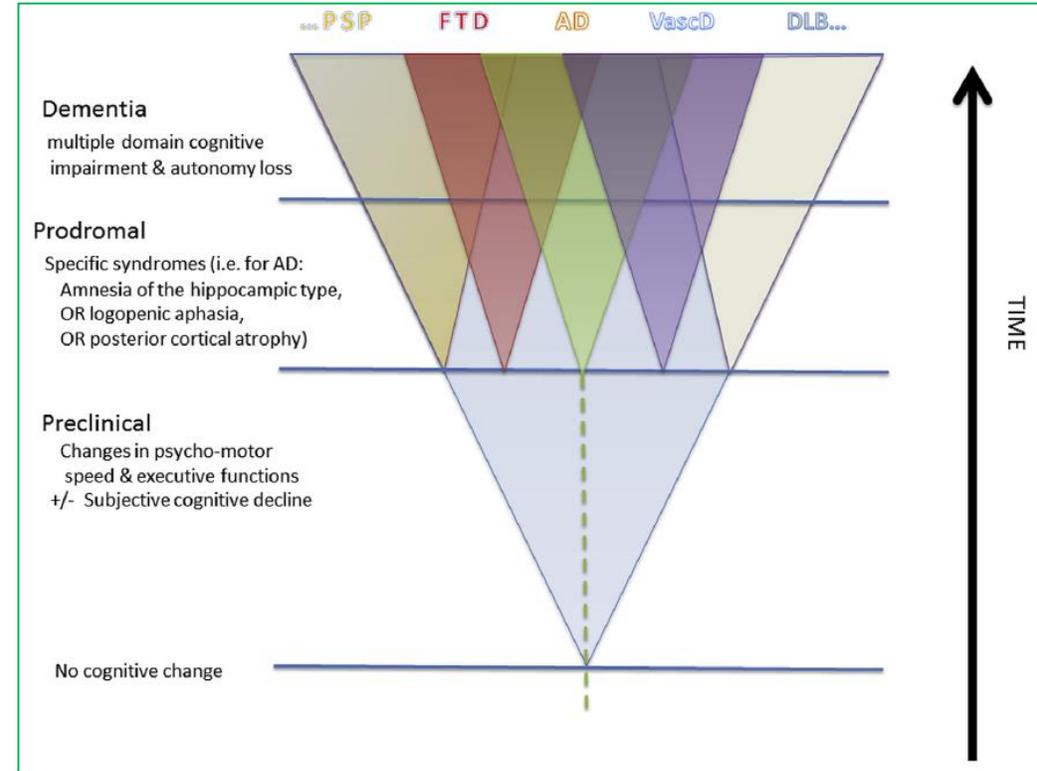
Quelques généralités

- «Troubles» = performances cognitives anormales
- Syndrome démentiel = Troubles cognitifs progressifs à l'origine d'une perte d'autonomie
- Plusieurs étiologies à l'origine d'un syndrome démentiel
- Maladies cérébrales chroniques
- Stades pré-cliniques et cliniques (troubles cognitifs légers (MCI) puis troubles majeurs (démence))



20 ANS →

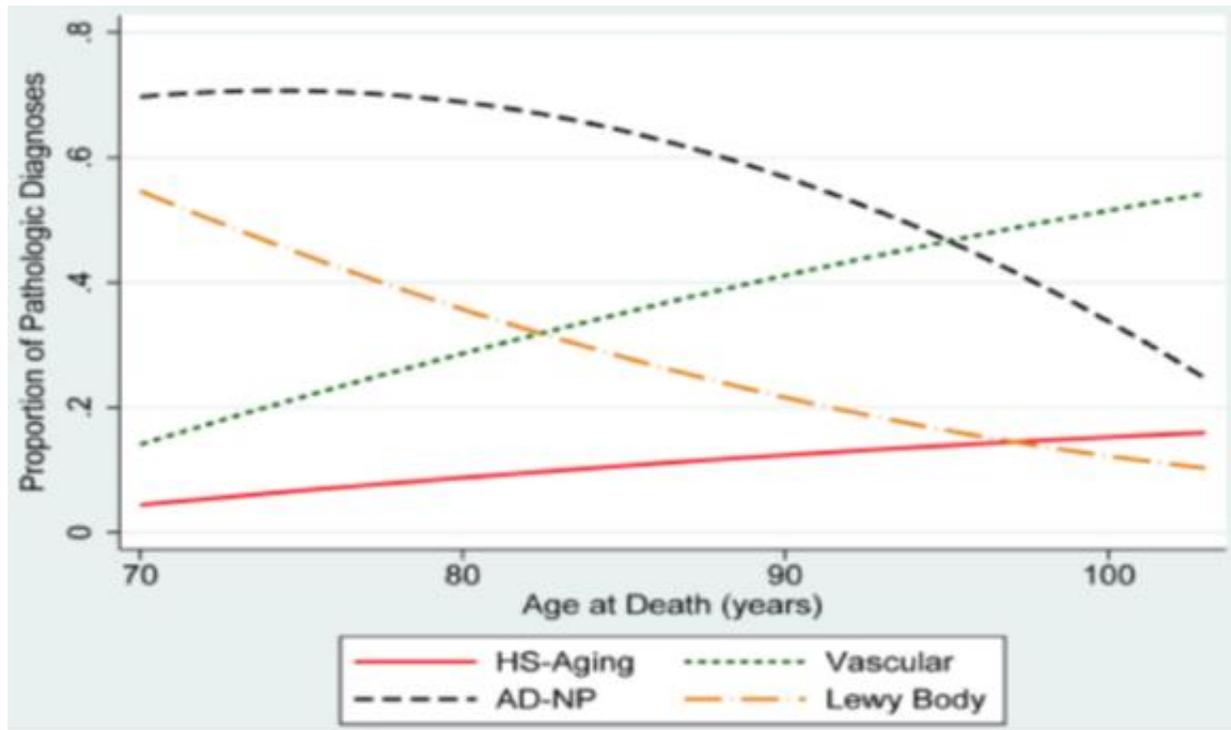
Adapté de Jack et al, 2014



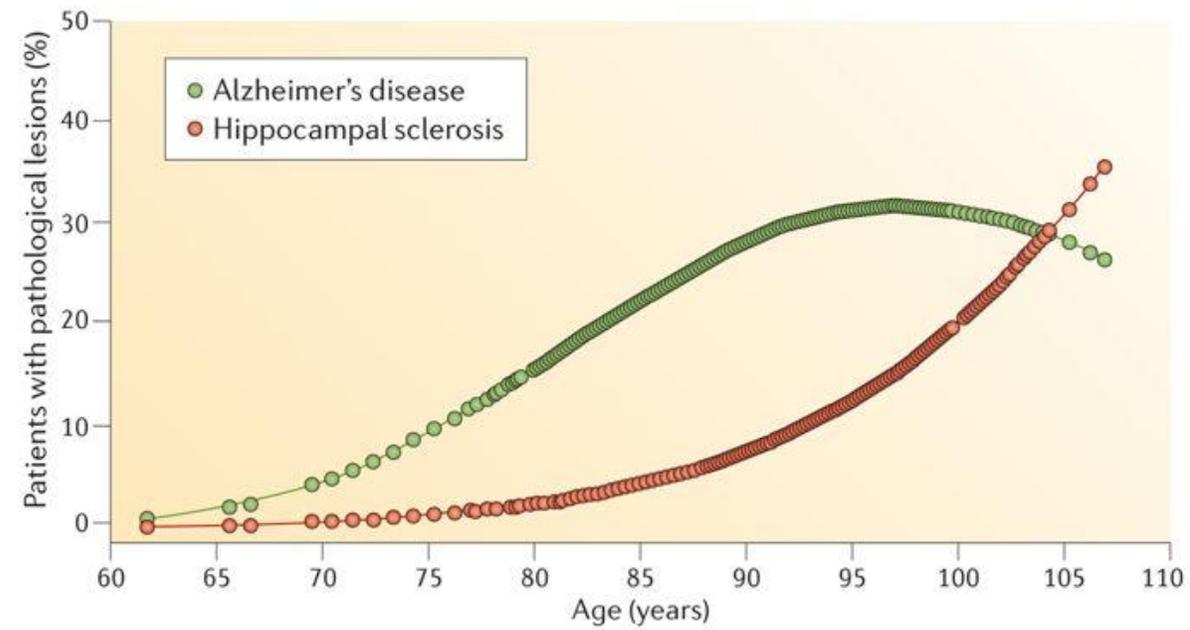
Epelbaum et al, 2017

Quizz

- Quelle est l'étiologie dégénérative principale des syndromes démentiels du sujet très âgé ?
 - 1 – Maladie d'Alzheimer
 - 2 – Maladie à corps de Lewy
 - 3 – Démences fronto-temporales (DFT)
 - 4 - Autre



Brenowitz et al, 2014



Nature Reviews | Disease Primers

Masters et al, 2015

Overlapping diagnostic terms:

- Hippocampal sclerosis
- Hippocampal sclerosis of aging
- Hippocampal sclerosis dementia
- Hippocampal sclerosis of the elderly

Typical clinical associations:

- Patients often > 85 years old
- Mild cognitive impairment or clinical Alzheimer disease
- May be cognitively normal with early pathology
- Hippocampal atrophy on brain imaging

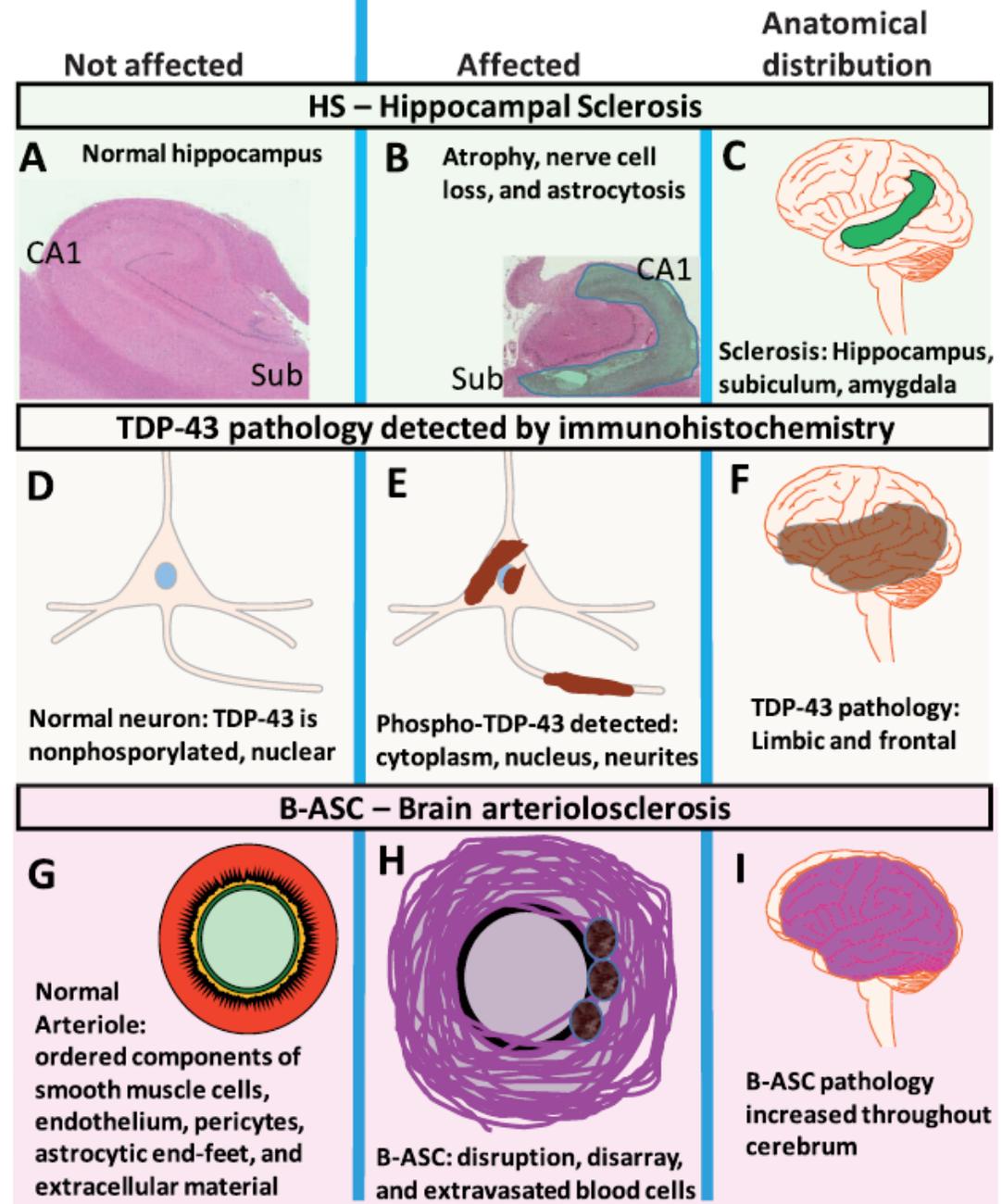
Typical pathology:

- Neuron loss in CA1 of hippocampus and subiculum, reactive astrogliosis, and rarefaction of neuropil
- TDP-43 pathology in amygdala, hippocampus, other limbic structures, and basal forebrain
- Arteriolosclerosis

Genetic risk factors:

- SNPs in *ABCC9*, *GRN*, and *TMEM106B*, and *KCNMB2*
- *APOE* allele status and *APOE* SNPs are NOT associated

HS-Aging/CARTS:



Discussion

- Généralités
- Approche épidémiologique
- Approches biologiques et neuropathologiques

Epidémiologie : Prévalence

Prevalence of dementia among centenarians: a summary of major population-based studies

Authors (country)	Study sample	Diagnostic criteria	Prevalence
Samuelsson et al. (Sweden) [10]	Swedish Centenarian Study: <i>n</i> = 100, 82% Women	DSM-III	27% (men 16%, women 30%)
Ravaglia et al. (Northern Italy) [11]	Northern Italy Centenarian Study: <i>n</i> = 92, 59% women	DSM-IV	61.9% (men 50.0%, women 69.6%)
Gondo et al. (Tokyo, Japan) [12]	Tokyo Centenarian Study: <i>n</i> = 304, 78.6% women	CDR \geq 1	61.8% (men 41.5%, women 67.4%)
Andersen-Ranberg et al. (Denmark) [13]	Longitudinal Study of Danish Centenarians: <i>n</i> = 207, 78.3% women	ICD-10, CDR	50.7%
Richmond et al. (Australia) [14]	A convenience sample of centenarians, <i>n</i> = 188, 80% women	MMSE score <21	20.1% (men 15.6%, women 21.2%)

Aging without Dementia is Achievable: Current Evidence from Epidemiological Research - Chengxuan Qiu and Laura Fratiglioni, JAD, 2018

Prévalence 45 – 70 %

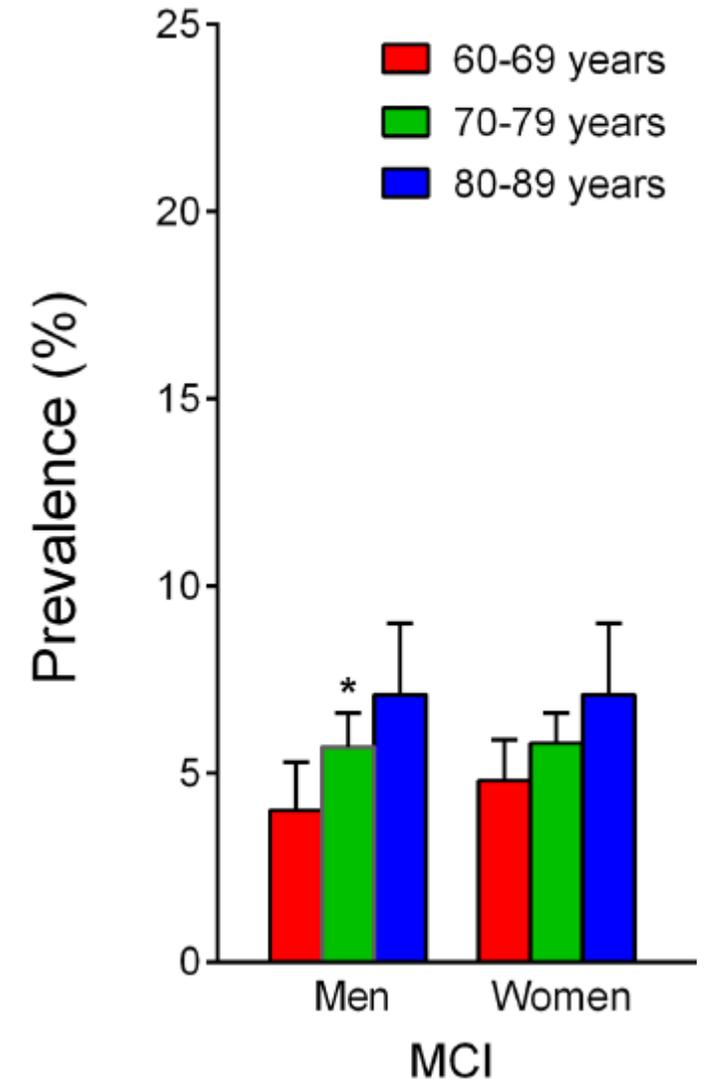
H < F

The Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Diverse Geographical and Ethnocultural Regions: The COSMIC Collaboration

Sachdev, 2015

Table 1. Contributing studies.

Study	Abbreviation	Country	Reference
Cognitive Function & Ageing Studies	CFAS	UK	Brayne et al. [23]
Einstein Aging Study	EAS	USA	Katz et al. [16]
Etude Santé Psychologique Prévalence Risques et Traitement	ESPRIT	France	Ritchie et al. [24]
Hong Kong Memory and Ageing Prospective Study	HK-MAPS	Hong Kong	Wong et al. [25]
Invecchiamento Cerebrale in Abbiategraso	Invece.Ab	Italy	Guaita et al. [26]
Monongahela Valley Independent Elders Survey	MoVIES	USA	Ganguli et al. [27]
Personality and Total Health Through Life Project	PATH	Australia	Anstey et al. [28]
Singapore Longitudinal Ageing Studies	SLAS	Singapore	Feng et al. [29, 30]
Sydney Memory and Ageing Study	Sydney MAS	Australia	Sachdev et al. [31]
Washington Heights Inwood and Columbia Aging Project	WHICAP	USA	Tang et al. [32]
Zaragoza Dementia Depression Project	ZARADEMP	Spain	Lobo et al. [33]



Limites de l'évaluation cognitive et de la démence chez les sujets très âgés

- Recrutement dans les études (Brodaty, 2016)
- Taux d'attrition (Young, 2010)
- Changements cognitifs \neq troubles cognitifs
- Echelles et bilans neuropsychologiques (Ravaglia, 1997; Miller, 2010)
- Déficits neuro-sensoriels (Engberg, 2008)
- Effets de cohortes (dates de naissance) (Langa, 2017)

- Perception de leur santé et dépression (métacognition)
- Effets du genre
- Statut génétique

Quizz

- A propos de l'incidence de la démence
 - 1 – N'augmente pas avec l'âge
 - 2 – N'augmente plus après 90 ans
 - 3 – Le taux d'incidence est plus important actuellement qu'il y a 20 ans
 - 4 - Le taux d'incidence est moins important actuellement qu'il y a 20 ans

Epidémiologie

- Prévalence augmente avec l'âge
- Incidence augmente avec l'âge et chez les 90 +(Corrada et al, 2010) : augmentation plus lente ou atteint ensuite un plateau (Perls et al, 2004)
 - Le lien avec l'âge est donc dû à un autre facteur que le processus de vieillissement lui-même.

A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II

Fiona E Matthews, Antony Arthur, Linda E Barnes, John Bond, Carol Jagger, Louise Robinson, Carol Brayne, on behalf of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Collaboration

UK

7635 sujets CFAS1 1989-1994

7794 CFAS2 2008-2011

=> Effet cohorte avec diminution de la prévalence de la démence pour une cohorte née 20 ans plus tard

	CFAS I	CFAS II*
	Screening*	
Sex		
Men	3045 (39%)	3550 (44%)
Women	4590 (61%)	4246 (56%)
Age group		
65-69 years	1981 (25%)	1939 (23%)
70-74 years	1776 (23%)	1874 (23%)
75-79 years	1725 (22%)	1623 (21%)
80-84 years	1308 (18%)	1289 (17%)
85-89 years	615 (9%)	769 (11%)
≥90 years	230 (4%)	302 (6%)
Location		
Cambridgeshire	2601 (34%)	2558 (30%)
Newcastle	2522 (33%)	2616 (34%)
Nottingham	2512 (33%)	2622 (35%)
Residential status‡		
Community	7281 (95%)	7599 (97%)
Care homes	347 (5%)	197 (3%)

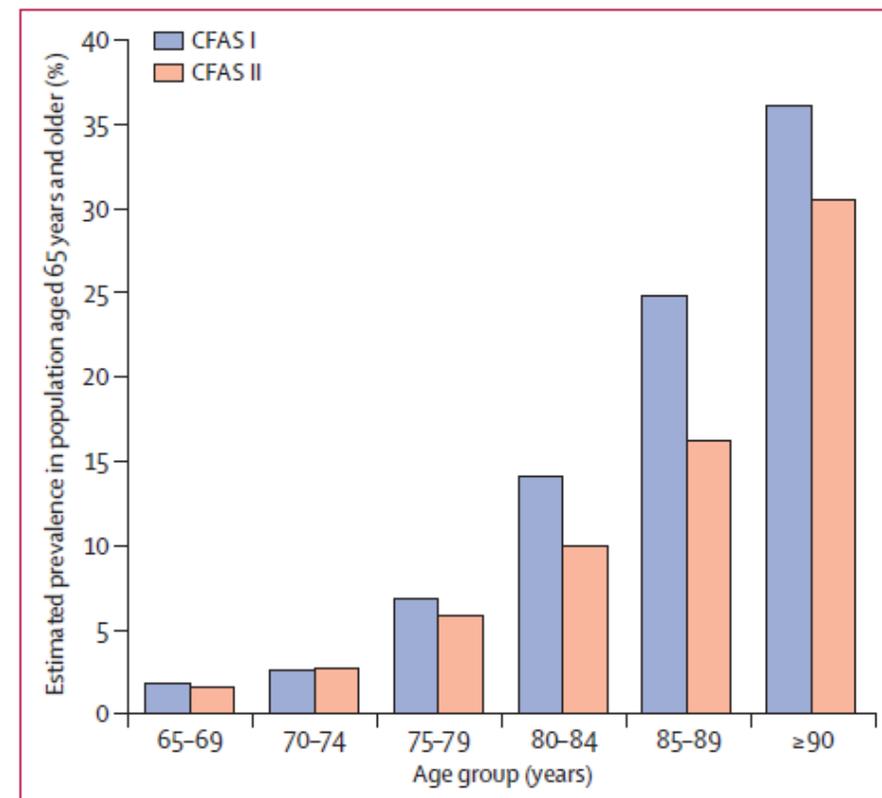


Figure 1: CFAS I and CFAS II age-specific dementia prevalence
CFAS=Cognitive Function and Ageing Study.

Trends in Dementia Incidence in a Birth Cohort Analysis of the Einstein Aging Study

Carol A. Derby, PhD; Mindy J. Katz, MPH; Richard B. Lipton, MD; Charles B. Hall, PhD

1993-2015

Sujets > 70 ans

1349 sujets

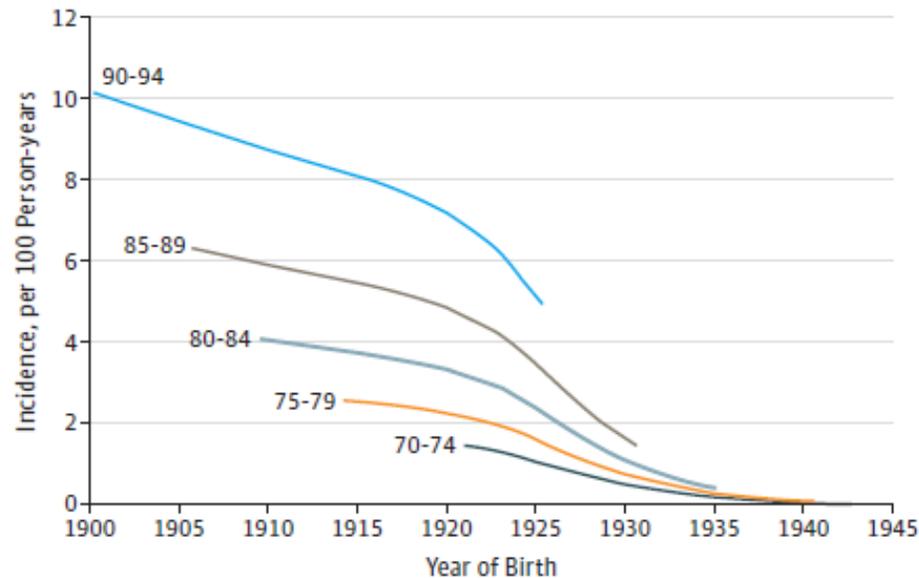
Bronx county , NY

DSM IV

=>Effets 1929,non expliqué

par FRCV

Figure 1. Crude Dementia Incidence in the Einstein Aging Study Cohort as a Function of Date of Birth and Age



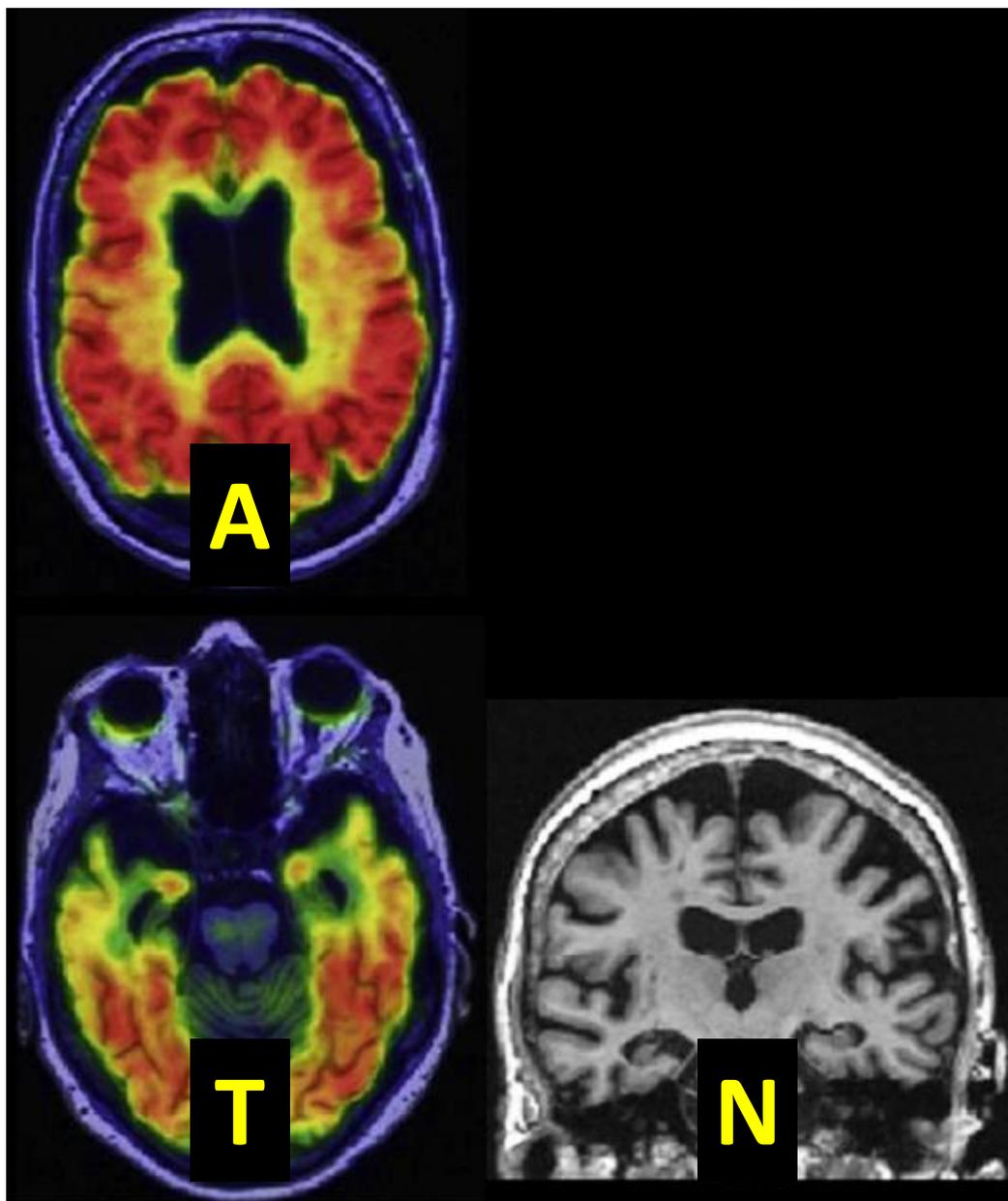
Data were smoothed using locally weighted scatterplot smoothing (LOESS) methods.

Conclusion 1

- Augmentation de l'espérance de vie
- Diminution de la prévalence et de l'incidence des démences si comparaison de cohortes récentes / anciennes
- Démence : accessible à la prévention primaire
 - Facteurs de risques vasculaires
 - Éducation
 - Mode de vie et environnement (alimentation, activités physiques et intellectuelles, interactions sociales)
- On peut vieillir sans troubles cognitifs

Discussion

- Généralités
- Approche épidémiologique
- **Approches biologiques et neuropathologiques**



Biomarker Profile		Cognitively unimpaired
	$A^- T^- (N)^-$	normal AD biomarkers, cognitively unimpaired
	$A^+ T^- (N)^-$	Preclinical Alzheimer's pathologic change
	$A^+ T^- (N)^+$	Alzheimer's and concomitant suspected non Alzheimer's pathologic change, cognitively unimpaired
	$A^+ T^+ (N)^-$	Preclinical Alzheimer's disease
	$A^+ T^+ (N)^+$	

Quizz

- Les lésions pathologiques de la maladie d'Alzheimer (plaques amyloïdes et DNF) sont systématiquement présentes avec l'avancée en âge ?

A – Vrai

B – Faux

Age-specific population frequencies of cerebral β -amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50–89 years: a cross-sectional study

Clifford R Jack Jr, Heather J Wiste, Stephen D Weigand, Walter A Rocca, David S Knopman, Michelle M Mielke, Val J Lowe, Matthew L Senjem, Jeffrey L Gunter, Gregory M Preboske, Vernon S Pankratz, Prashanthi Vemuri, Ronald C Petersen

Etude US, MN
985 sujets

=> Effets genre f
et statut apoE4+

	Amyloid negative, neurodegeneration negative (A ⁻ N ⁻ ; n=503)	Amyloid positive, neurodegeneration negative (A ⁺ N ⁻ ; n=213)	Amyloid negative, neurodegeneration positive (A ⁻ N ⁺ ; n=130)	Amyloid positive, neurodegeneration positive (A ⁺ N ⁺ ; n=139)
50–54 years	35 (100%)	0	0	0
55–59 years	37 (100%)	0	0	0
60–64 years	93 (85%)	13 (12%)	3 (3%)	1 (1%)
65–69 years	80 (61%)	37 (28%)	10 (8%)	5 (4%)
70–74 years	110 (52%)	58 (27%)	28 (13%)	16 (8%)
75–79 years	91 (43%)	44 (21%)	36 (17%)	40 (19%)
80–84 years	40 (24%)	45 (27%)	33 (20%)	50 (30%)
85–89 years	17 (21%)	16 (20%)	20 (25%)	27 (34%)

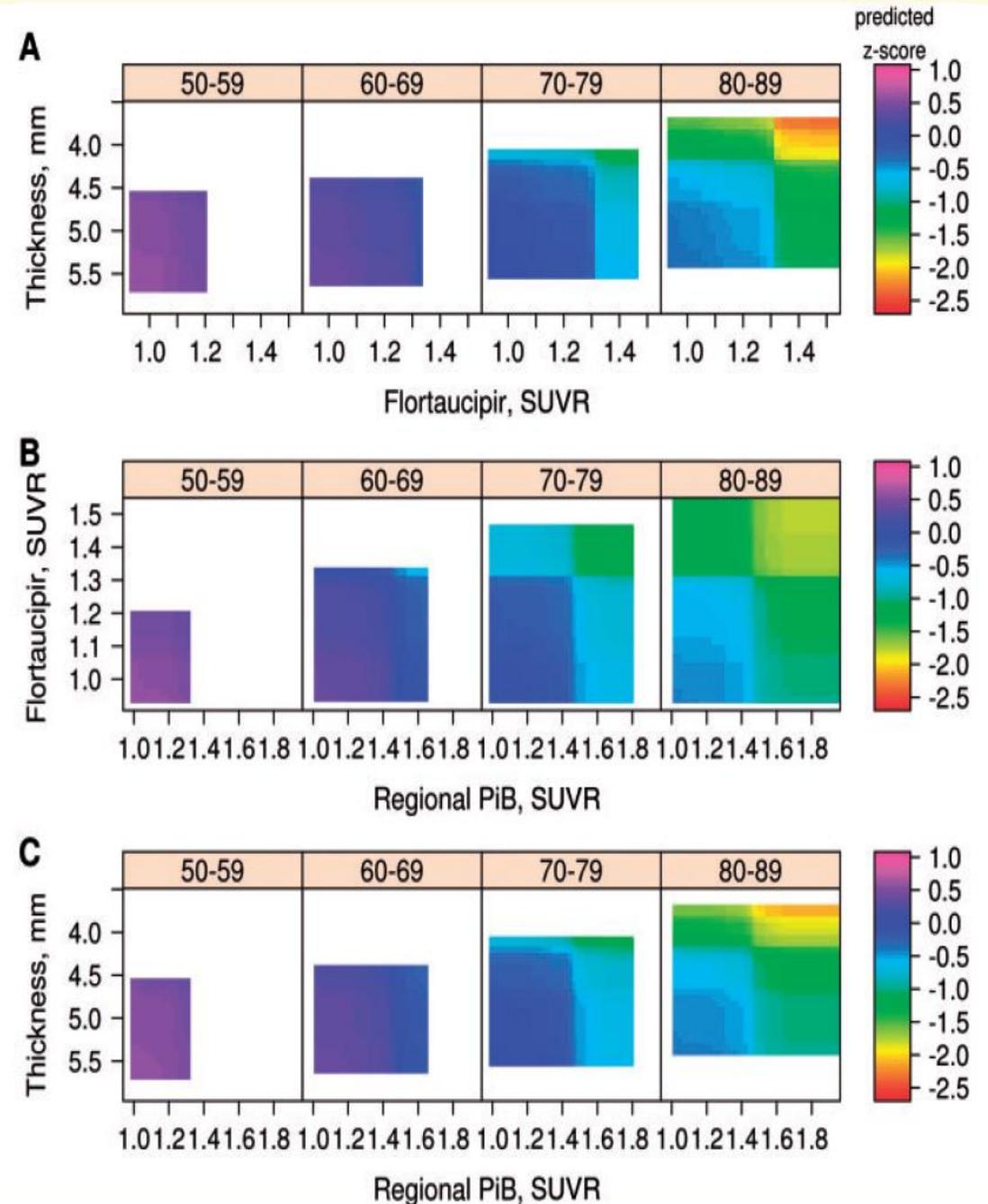
Data are n (%).

Table 2: Numbers of participants in each biomarker group by 5-year age stratum

Entorhinal cortex tau, amyloid- β , cortical thickness and memory performance in non-demented subjects

David S. Knopman,¹ Emily S. Lundt,² Terry M. Therneau,² Prashanthi Vemuri,³ Val J. Lowe,³ Kejal Kantarci,³ Jeffrey L. Gunter,³ Matthew L. Senjem,³ Michelle M. Mielke,² Mary M. Machulda,⁴ Bradley F. Boeve,¹ David T. Jones,¹ Jon Graff-Radford,¹ Sabrina M. Albertson,² Christopher G. Schwarz,³ Ronald C. Petersen¹ and Clifford R. Jack Jr.³

Feature	Overall (n = 2247)	Group with MRI only (n = 557)	Group with MRI + PIB-PET (n = 1088)	Group with MRI + PIB-PET + flortaucipir PET (n = 602)
Age in years (%)				
50–59	280 (12.5%)	19 (3.4%)	144 (13.2%)	117 (19.4%)
60–69	501 (22.3)	30 (5.4)	290 (26.7)	181 (30.1)
70–79	770 (34.3)	232 (41.7)	374 (34.4)	164 (27.2)
80–89	636 (28.3)	251 (45.1)	257 (23.6)	128 (21.3)
90+	60 (2.7)	25 (4.5)	23 (2.1)	12 (2.0)
Female, n (%)	1085 (48.3)	297 (53.3)	521 (47.9)	267 (44.4)
Education, years				
Mean (SD)	14.6 (2.66)	14.0 (2.73)	14.6 (2.72)	14.9 (2.42)



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

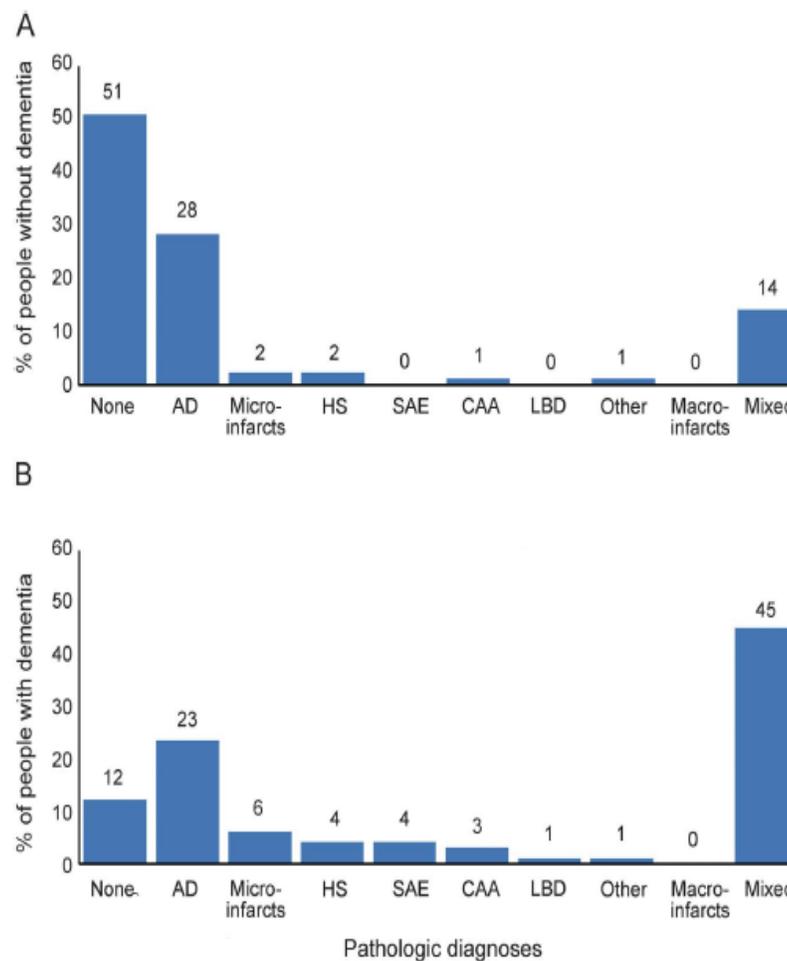
The 90+ Study Kawas et al, 2015

=>Effets additifs et synergiques des co-pathologies

Table 1 Characteristics of autopsied participants with and without dementia in The 90+ Study

Characteristic	All participants (n = 183)	No dementia (n = 85)	Dementia (n = 98)
Age at death, y	97.4 (90-108)	97.5 (90-108)	97.3 (90-106)
Brain weight, g	1,130 (672-1,403)	1,149 (672-1,390)	1,114 (871-1,403)
Months between last MMSE and death ^a	4.1 (0.2-45.8)	4.1 (0.2-45.8)	4.2 (0.2-44.0)
Sex			
Men	55 (30)	31 (36)	24 (24)
Women	128 (70)	54 (64)	74 (76)
Education ^b			
<College degree	91 (50)	38 (45)	53 (55)
≥College degree	91 (50)	47 (55)	44 (45)

Figure 1 Distribution of single and multiple pathologies in oldest-old participants without (A) and with (B) dementia



Characteristic	All participants (n = 183)	No dementia (n = 85)	Dementia (n = 98)	OR (95% CI) ^a	p Value
Multiple pathologies					
No. of pathologies					
0	55 (30)	43 (51)	12 (12)	1.00 (reference)	—
1	72 (39)	30 (35)	42 (43)	5.14 (2.31-11.43)	<0.001
2	37 (20)	11 (13)	26 (27)	8.43 (3.23-22.04)	<0.001
3+	19 (10)	1 (1)	18 (18)	59.70 (7.18-496.63)	<0.001
Type of pathologies					
No pathologies	55 (30)	43 (51)	12 (12)	1.00 (reference)	—
AD alone	47 (26)	24 (28)	23 (23)	3.48 (1.46-8.27)	0.005
Non-AD alone	25 (14)	6 (7)	19 (19)	12.39 (3.97-38.70)	<0.001
AD plus	44 (24)	9 (11)	35 (36)	13.38 (5.00-35.74)	<0.001
Non-AD plus	12 (7)	3 (4)	9 (9)	10.63 (2.45-46.04)	0.002

Conclusions 2

- La démence n'est pas un processus inéluctable du vieillissement
- Présence de lésions pathologiques Alzheimer (Amyloïde et Tau) n'est pas une condition obligatoire de l'avancée en âge
- Leur seule présence correspond au stade préclinique de la maladie mais à charge lésionnelle équivalente, n'est pas une condition suffisante à une expression identique de symptômes
 - Effets protecteurs :
 - Compensation, réserve, résistance, adaptation et résilience => bcp de lésions, peu de symptômes
 - Effets additifs :
 - comorbidités vasculaires, TDP43...=> peu de lésions, bcp de symptômes
- On peut aussi vieillir sans lésions cérébrales

Peut-on vieillir sans troubles cognitifs ?



Dr Olivier ROUAUD

**Centre Leenaards de la Mémoire (CLM)
Département des Neurosciences Cliniques
CHUV**