

“ Avoir deux poids et deux mesures ” mais surtout comprendre la temporalité : démence et indice de masse corporelle

Claudine Berr

▶ **To cite this version:**

Claudine Berr. “ Avoir deux poids et deux mesures ” mais surtout comprendre la temporalité : démence et indice de masse corporelle. Médecine/Sciences, 2018, 34 (6-7), pp.504-506. 10.1051/medsci/20183406003 . inserm-02466221

HAL Id: inserm-02466221

https://inserm.hal.science/inserm-02466221

Submitted on 17 Oct 2020

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.

scavengers (éboueurs) impliqués dans ce processus, seul CD36[3] est diminué en l'absence d'EGF-R aux niveaux transcriptionnel et protéique (quantifiée par cytométrie en flux et *western-blot*). Dans les plaques d'athérosclérose des souris chimères l'expression du CD36 est également diminuée dans le groupe déficient en EGF-R sur les cellules myéloïdes, corroborant les résultats obtenus *in vitro* [11].

Conclusion-Perspectives

L'EGF-R est exprimé par les cellules myéloïdes et les lymphocytes T. Son inhibition pharmacologique ou sa déficience génétique dans des modèles murins diminue l'activité pro-inflammatoire et pro-athérogène des macrophages, induit une anergie lymphocytaire T et *in fine* réduit le développement et la progression de l'athérosclérose expérimentale.

Ces résultats sont rassurants sur le plan cardiovasculaire concernant l'utilisation des inhibiteurs de l'EGF-R chez les patients atteints de cancer et suggèrent même que ces molécules pourraient être utilisées comme traitement immunomodulateur des maladies cardiovasculaires. ◊

EGF receptor blockade in immune cells reduces experimental atherosclerosis

[3] CD36 est un récepteur éboueur connu sous le nom de glycoprotéine plaquettaire-4.

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Beaglehole R, Bonita R. Global public health: a scorecard. *Lancet* 2008 ; 372 : 1988-96.
2. Hamze M, Desmetz C, Guglielmi P. Les lymphocytes B : une cible prometteuse pour traiter l'arthérosclérose ? *Med Sci (Paris)* 2014 ; 30 : 874-81.
3. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1685-95.
4. Avraham R, Yarden Y. Feedback regulation of EGFR signalling: decision making by early and delayed loops. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011 ; 12 : 104-17.
5. Gschwind A, Fischer OM, Ullrich A. The discovery of receptor tyrosine kinases: targets for cancer therapy. *Nat Rev Cancer* 2004 ; 4 : 361-70.
6. Lamb DJ, Modjtahedi H, Plant NJ, Ferns GA. EGF mediates monocyte chemotaxis and macrophage proliferation and EGF receptor is expressed in atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2004 ; 176 : 21-6.
7. Stanic B, Pandey D, Fulton DJ, Miller FJ Jr. Increased epidermal growth factor-like ligands are associated with elevated vascular nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase in a primate model of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012 ; 32 : 2452-60.
8. Nakata A, Miyagawa J, Yamashita S, *et al.* Localization of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor in human coronary arteries. Possible roles of HB-EGF in the formation of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996 ; 94 : 2778-86.
9. Matsumoto S, Kishida K, Shimomura I, *et al.* Increased plasma HB-EGF associated with obesity and coronary artery disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 ; 292 : 781-6.
10. Zeboudj L, Maitre M, Guyonnet L, *et al.* Selective EGF-receptor inhibition in $CD4^+$ T cells induces anergy and limits atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2018 ; 71 : 160-72.
11. Zeboudj L, Giraud A, Guyonnet L, *et al.* Selective EGFR (epidermal growth factor receptor) deletion in myeloid cells limits atherosclerosis-Brief report. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2018 ; 38 : 114-9.

NOUVELLE

« Avoir deux poids et deux mesures » mais surtout comprendre la temporalité : démence et indice de masse corporelle

Claudine Berr

Inserm Unité 1061, Neuropsychiatrie-recherche épidémiologique et clinique ; Université de Montpellier, Hôpital La Colombière, 34093 Montpellier, France.
claudine.berr@inserm.fr

› L'expression française dont les origines remontent au XVIIIe siècle « Avoir deux poids et deux mesures » exprime le fait de juger différemment une même chose selon les personnes, les circonstances et les intérêts. Elle renvoie à des procédés de jugement différents envers quelqu'un ou quelque chose, et selon des règles différentes. Elle trouve une illustration récente avec la publication de Mika Kivimaki dans la revue *Alzheimer's & dementia* sur les relations entre indice de masse corporelle (IMC) et risque de démence [1].

L'indice de masse corporelle permet d'évaluer la corpulence des personnes et est calculé par le rapport du poids sur le carré de la taille. Les prévalences de surpoids et d'obésité sont élevées en France, même si ce phénomène est moins marqué que dans d'autres pays. Dans la cohorte Constances[1], les prévalences estimées de surpoids en 2013 dans une population âgée de 30 à 60 ans étaient élevées, 41 % chez les hommes et 25 % chez les femmes ; la prévalence de l'obésité était, quant à elle, d'environ 16 %, similaire dans les deux sexes [2].

La démence est caractérisée par l'apparition progressive de déficits cognitifs multiples, incluant le plus souvent, une altération de la mémoire, et associant des troubles comportementaux, qui évoluent vers une perte progressive d'autonomie. Chez le sujet âgé, la principale cause de démence est la maladie

[1] Constances est une grande cohorte épidémiologique constituée d'un échantillon représentatif de 200 000 adultes consultant des Centres d'examens de santé (CES) de la Sécurité sociale.

https://doi.org/10.1051/medsci/20183406003

d'Alzheimer (MA), responsable d'environ 70 % des cas, les autres formes étant principalement des démences vasculaires[2] ou mixtes. La MA est une pathologie neurodégénérative, caractérisée par des lésions cérébrales associant des dépôts extraneuronaux de protéine β-amyloïde, qui constituent les plaques séniles, et des dégénérescences neurofibrillaire intra-neuronales (DNF), entraînant une perte synaptique, une perte axonale et une mort neuronale.

La prévalence de la démence est estimée à 6-8 % après 65 ans [3] et l'incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge, variant approximativement de 2,4 pour 1 000 personnes par année (PA) entre 65 et 69 ans, à plus de 50 pour 1 000 PA après 85 ans. En France, le nombre de personnes malades était estimé à près de 800 000 en 2010 [4]. L'identification de facteurs de prévention modifiables est un enjeu majeur dans la MA, et plus globalement dans la prévention du déclin des fonctions cognitives observé au cours de l'avancée en âge[3].

Les travaux menés dans la cohorte française PAQUID[4] supportent l'hypothèse que les processus neurodégénératifs observés dans la MA seraient susceptibles de débuter 20 à 30 ans avant le début des symptômes cliniques [5]. Sachant que les troubles cognitifs apparaissent bien avant la démence clinique, de plus en plus de travaux cherchent à documenter à quelle période de la vie l'association avec des facteurs modifiables est la plus forte. Il existe donc potentiellement une large fenêtre de prévention pour retarder l'apparition des troubles cognitifs et de la démence.

Au-delà des facteurs de risque connus et non modifiables de la maladie d'Alzheimer, notamment l'âge et la susceptibilité génétique liée à l'allèle ε4 du gène codant l'apolipoprotéine E (APOE e4), des facteurs modifiables semblent exister. Il s'agit notamment de facteurs vasculaires, tels que l'hypertension artérielle, le diabète, l'hypercholestérolémie, l'athérosclérose ou l'obésité, qui sont associés à un risque augmenté de démence. À l'opposé, certains facteurs semblent protecteurs, comme un haut niveau d'éducation ou encore certains régimes alimentaires, notamment le régime dit méditerranéen, l'activité physique ou les activités sociales [6] (➜).

(➜) Voir la Synthèse de C. Berr *et al.*, *m/s* n° 3, mars 2012, page 281

La majorité de ces résultats est issue d'études qui évaluent ces facteurs après l'âge de 60/65 ans. Toutefois le déclin des fonctions cognitives précède la démence clinique et peut déjà insidieusement être présent et modifier les comportements, l'alimentation, les activités, mais également des paramètres physiques comme la corpulence, avec des risques de biais liés à une causalité inverse. Les études évaluant les facteurs de risque vasculaire en milieu de vie sont encore peu nombreuses, mais leur présence dès le *mid-life* (c'est-à-dire entre 45 et 55 ans) semble associée à un risque augmenté de démence [7, 8] (➜).

(➜) Voir la Synthèse de S. Sabia *et al.*, *m/s* n° 3, mars 2010, page 31

Les relations entre indice de masse corporelle (IMC) et risque de démence sont complexes, un plus fort IMC est jugé facteur de risque de démence au milieu de la vie adulte, et facteur protecteur à un âge plus avancé. La principale explication réside dans une association différente selon l'âge de mesure de l'IMC. Une analyse publiée en 2015 sur les données de 2 millions d'adultes anglais, observait une augmentation du risque quand la corpulence est inférieure à 20 kg/m^2 (IMC 20) et ne retrouvait pas de sur-risque de démence chez les obèses, même en prenant en compte leur sur-risque de mortalité [9]. Mais, dans ce travail, la médiane de suivi n'était que de 9 ans, suivi probablement trop court pour s'affranchir de la causalité inverse dans la relation entre IMC et risque de démence

L'éclairage apporté par Mika Kivimaki *via* l'analyse de données individuelles de plus de 1,3 million de sujets recrutés dans 39 études de cohortes en Europe, Asie et États-Unis, permet d'avoir, spécifiquement pour la corpulence et l'obésité, des éléments beaucoup plus tangibles quant à leur lien selon le moment où l'IMC est mesuré : depuis le milieu de la vie adulte jusqu'aux années précédant le diagnostic clinique de démence.

Pour réduire le risque de causalité inverse, les auteurs ont, comme on le fait classiquement, exclu de l'analyse les cas de démences survenant dans les 5 premières années après l'évaluation de la corpulence. Mais ils ont pu aller plus loin et, pas à pas, exclure les 10 années précédentes, puis les 15 et 20 années précédant la démence. Cette dernière exclusion leur permet d'estimer un risque chez des individus ayant en moyenne 58 ans lors de leur mesure de poids et taille avec un échantillon de plus de 390 000 sujets

Pour une augmentation de 5 kg/m² d'IMC, le risque de démence était augmenté de 16 % (HR= 1,16 ; IC 95 % : 1,05-1,27) quand la corpulence est considérée plus de 20 ans avant le diagnostic. À l'inverse, toujours pour une augmentation de 5 kg/m² d'IMC, mais quand la corpulence est considérée moins de 10 ans avant le diagnostic, le risque est diminué d'environ 30 % (HR=0,71 ; IC 95 % : 0,66-0,77).

En conclusion, sur le très long terme, avoir une forte corpulence augmente le risque de démence, alors que sur le court et moyen termes, par un effet de causalité inverse, avoir une corpulence élevée est associé à une diminution du risque de démence, les sujets ayant une corpulence plus fine étant ceux qui, de par l'installation insidieuse de la maladie d'Alzheimer, ont pu perdre du poids dans les années précédant le diagnostic. La causalité inverse suggère que la démence entraîne une perte de poids

[2] La démence vasculaire inclut la démence due à un infarctus unique ou multiple, une maladie des petits vaisseaux, une hypoperfusion cérébrale ou une hémorragie.

[3] HCSP Rapport sur la prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées 2017 https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=645

[4] PAQUID (Personnes âgées quid) est une étude épidémiologique dont l'objectif général est d'étudier le vieillissement cérébral et fonctionnel après 65 ans.

au fur et à mesure de l'aggravation des troubles cognitifs. Des travaux récents issus de la cohorte britannique Whitehall II [5] [10] ont permis d'estimer que la perte de poids est observée à partir de 8 ans avant le diagnostic, confirmant cette hypothèse de causalité inverse.

Il est peu fréquent de pouvoir profiter d'une information aussi riche car fondée sur un très grand nombre de données individuelles avec une part des personnes suivies depuis plus de 20 ans. Comme attendu en épidémiologie, science de l'observation, cette analyse a des limites. Toutefois, beaucoup d'astuces statistiques permettant de tester la solidité des résultats observés ont été déployées. Travailler sur un échantillon de 1,3 million de personnes permet de tester la sensibilité des résultats à certaines des limites méthodologiques des études. Par exemple, ne conserver que les données les plus valides quant au diagnostic de démence en excluant toutes les études qui reposent sur l'utilisation de certificats de décès. Les résultats sont confirmés quand bien même l'échantillon est réduit à un peu moins que 100 000 personnes.

Au final, quand on veut comprendre les relations entre un facteur et une maladie susceptible de le modifier, il ne faut pas se limiter à regarder un poids et une mesure dans les années qui précèdent la maladie, mais plutôt au moins deux poids et deux mesures, et ici, au sens littéral du terme, poids en kilos et mesure de la taille en centimètres ! ◊

"Having double standards" but especially understanding the temporality: dementia and body mass index

[5] La cohorte Whitehall II étudie les déterminants sociaux de la santé, en particulier la prévalence des maladies cardiovasculaires et la mortalité chez des fonctionnaires britanniques.

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

1. Kivimäki M, Luukkonen R, Batty GD, *et al.* Body mass index and risk of dementia: analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimers Dement* 2018 ; 14 : 601-9.
2. Matta J, Zins M, Feral-Pierssens AL, *et al.* Prévalence du surpoids, de l'obésité et des facteurs de risque cardio-métaboliques dans la cohorte Constances. *Bull Epidemiol Hebd* 2016 ; 35-36 : 640-6.
3. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, *et al.* Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the elderly research group. *Neurology* 2000 ; 54 : S4-9.
4. Mura T, Dartigues JF, Berr C. How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *Eur J Neurol* 2010 ; 17 : 252-9.
5. Amieva H, Le Goff M, Millet X, *et al.* Prodromal Alzheimer's disease: successive emergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol* 2008 ; 64 : 492-8.
6. Berr C, Balard F, Blain H, Robine JM. Vieillissement, l'émergence d'une nouvelle population. *Med Sci (Paris)* 2012 ; 28 : 281-7.
7. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, *et al.* Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 735-41.
8. Sabia S, Ankri J, Singh-Manoux A. Approche « vie entière » dans l'étude du vieillissement cognitif. *Med Sci (Paris)* 2010 ; 26 : 319-24.
9. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, *et al.* BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015 ; 3 : 431-6.
10. Singh-Manoux A, Dugravot A, Shipley M, *et al.* Obesity trajectories and risk of dementia: 28 years of follow-up in the Whitehall II Study. *Alzheimers Dement* 2018 ; 14 : 178-86.

NOUVELLE

Activation de la voie β-caténine par mécanotransduction entre complexes d'adhérence

Charlène Gayrard, Nicolas Borghi

Institut Jacques Monod, UMR7592, CNRS, université Paris-Diderot, bâtiment Buffon, 15, rue Hélène Brion, 75205 Paris Cedex 13, France.
nicolas.borghi@cnrs.fr

> Dans les organismes multicellulaires, les cellules génèrent et subissent des forces mécaniques qui se propagent entre elles et en leur sein. Ces forces peuvent façonner les cellules, les tissus et les organes, et également déclencher des signaux biochimiques. Ce processus, appelé mécanotransduction, suppose que les forces mécaniques atteignent *in fine* des protéines qu'elles remodèlent tout comme elles déforment les objets à toutes autres échelles [1]. Les changements de conformation induits par les forces modifient les affinités des protéines, et donc leurs activités [2]. Les cascades de réactions biochimiques qui s'en suivent peuvent finalement conduire à des changements d'activité et de devenir des cellules.

Dans un épithélium simple, les cellules forment des feuilles en s'associant directement les unes aux autres par le biais de complexes d'adhérence intercellulaires, tels que les jonctions adhérentes [3]. L'E-cadhérine, le composant central de la jonction adhérente, est une protéine transmembranaire dont la partie cytoplasmique assure un couplage mécanique entre la membrane plasmique

https://doi.org/10.1051/medsci/20183406004