

La déficience en vitamine D a-t-elle un rôle à jouer dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer?

Projet d'érudition – Présentation orale

29 mai 2015



Par Hélène Matte

R1 – UMF Bordeaux-Cartierville

Supervisée par Dr Pilon, Dre Talab et Dre Vandelli

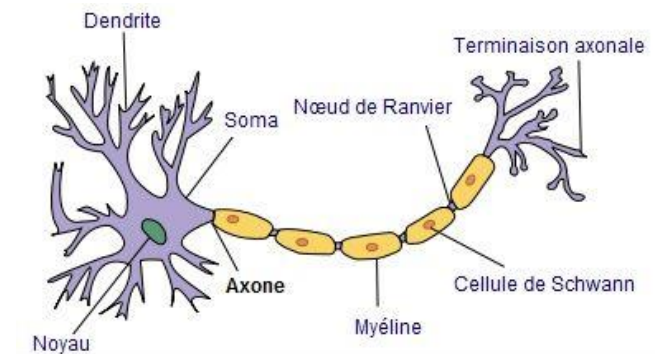
Problématique

- En 2011, 747 000 Canadiens atteints *
 - D'ici 2031, pourrait toucher jusqu'à 1.4 million d'individus au Canada*
 - Représente 5 % des Canadiens âgés de ≥ 65 ans, et 25% des ≥ 85 ans!
 - Pas de traitement, peu/pas de prévention...
-
- Concentration sérique faible de vitamine D a été associée à prévalence augmentée de la maladie d'Alzheimer (MA) – Comment?

* <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/45554.html>

Problématique (suite)

- MA = pertes cognitives
 - Dans le LCR :
 - ↑ Protéines total-tau (*t-tau*) (intensité de la dégénérescence axonale et neuronale)
 - ↑ Protéines tau-phosphorylées (*p-tau*₁₈₁)
 - ↑ plaques β -amyloïdes cérébrales = ↓ concentration de protéines $A\beta_{1-42}$ libres dans le LCR
 - Récepteurs de la vitamine D (1,25-dihydroxyvitamine D3) et de son enzyme active (1 α -hydroxylase) dans le cerveau



Problématique (suite)

- La vitamine D prévient les pertes neuronales:
 - Rôles d'immunorégulation des facteurs neurotrophiques et d'antioxydation
 - Assure l'élimination par phagocytose des peptides β -amyloïdes
 - Diminution de l'action cytotoxique et apoptose des neurones corticaux 1°



Introduction

À l'UMF:

Patients âgés?

Patients atteints de la maladie d'Alzheimer?

Patients avec déficience en vitamine D?

La déficience en vitamine D a-t-elle un rôle à jouer dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer?

Introduction (suite)

Population : Adulte

Intervention : Déficience en 25(OH)D sérique

Contrôle : Taux suffisants de 25(OH)D sérique

Outcome : Prédilection à la maladie d'Alzheimer



Méthodologie

- Recension des écrits
- PUBMED: recherche par mots clés « MeSH », mars 2015
 - Mots- clés « Vitamin D » et « Alzheimer disease » = total 79 articles
 - 2010-2015: 53 articles, dont 52 avec texte entier disponible
 - 47 articles sur humains, 46 en français/anglais, 40 avec résumés disponibles
 - 24 articles sur adultes \geq 19 ans (incluant aînés 65 ans et plus)
 - donc 24 résumés d'article lus

Méthodologie (suite)

- Des 24 résumés lus, les 19 articles exclus:
 - 2 : population erronée (sujets institutionnalisés psychiatrie (1); féminine (1))
 - 1 : in vitro
 - 3 : n'analysaient pas la 25-hydroxyvitamine D sérique
 - 2 : l'état nutritionnel général des patients déjà atteints de MA
 - 4 : manquaient de rigueur sc. (théorie, vieilles données, etc.)
 - 4 : pistes thérapeutiques associant la vitamine D au tx conventionnel
 - 2 : hors-contexte (rôle protecteur de la vitD dans prévention des fractures)
 - 1 : revue de la littérature 2011; mise au point + manque de rigueur (lecture complète, initialement incluse, puis exclue)

Donc 5 articles inclus dans cette recension!



Résultats; Article 1

« Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease »
(Littlejohns et al. 2014)

- Rétrospective (données issues d'une étude destinée à déterminer les causes des maladies cardiovasculaires, la *CHS*, N=5888), États-Unis
- Étudier l'incidence
- N=1658 pour l'étude primaire, sans démence, MVAS ni ACV
- Âge moyen = 73.6 ans, dont 69.2% de femmes
- Suivi moyen = 5.6 ans (ad fin de l'étude en juin 1999, ou jusqu'au décès)
- Sang prélevé en 1992-1993, congelé à -70°C, puis analysé en 2008 (standardisation effectuée)

Résultats Article 1 (suite);

(Littlejohns et al. 2014)

Statut	Cas/ Participants	25(OH)D sérique, nmol/L			Valeur-p (tendance linéaire)
		≥50	≥25 à <50 HR(95%IC)	<25 HR(95%IC)	
Toute démence confondue Modèle A	171 / 1658	1	1.51 (1.06-2.16)	2,22 (1.23-4.02)	0.002
Toute démence confondue Modèle B	168 / 1615	1	1.53 (1.06-2.21)	2.25 (1.23-4.13)	0.002
MA – Modèle A	102 / 1589	1	1.67 (1.06-2.62)	2.27 (1.06-4.84)	0.006
MA – Modèle B	100 / 1547	1	1.69 (1.06-2.69)	2.22 (1.02-4.83)	0.008

Modèle A : ajusté pour l'âge et la saison de la collecte

Modèle B : ajusté pour modèle A et l'éducation, le sexe, l'IMC, tabagisme, consommation d'alcool et sx dépressifs

- Le risque de développer une démence, ou une MA, était significativement plus élevé chez les patients avec une déficience légère à sévère en 25(OH)D sérique.

Résultats Article 1 (suite);

(Littlejohns et al. 2014)

Maladie d'alzheimer	Cas/ Participants	25(OH)D Sérique, nmol/L			Valeur p (tendance linéaire)
		≥ 50	≥25 à <50 HR (95%IC)	<25 HR (95%IC)	
Diabète	100/1547	1	1.65 (1.03-2.63)	2.14 (0.98-4.68)	0.01
HTA	100/1547	1	1.69 (1.05-2.69)	2.26 (1.04-4.90)	0.008
DB et HTA	100/1547	1	1.65 (1.03-2.65)	2.20 (1.01-4.80)	0.01

Modèles ajustés pour l'âge, saison de la collecte, éducation, sexe, IMC, tabagisme, consommation d'alcool et les sx dépressifs.

- Les ajustements pour le diabète et/ou l'hypertension artérielle n'ont pas statistiquement changé les tendances.

Critique – Article 1

(Littlejohns et al. 2014)

- Données non destinées initialement = *CHS*
 - Biais de sélection – moins de démence vasculaire (N=15)
 - Validité externe discutabile
 - Puissance réduite par:
 - Exclusion qté sang insuffisante (N=945)
 - « pertes au suivi » (25(OH)D mesurée mais statut cognitif non-établi (n=596))
- ↓ Biais systématique du sang

Résultats; Article 2

« Vitamin D in relation to cognitive impairment, cerebrospinal fluid biomarkers, and brain volumes » (Hooshmand et al. 2014)

- Cas-témoins, Suède
- Recrutés dans une clinique universitaire de la mémoire
- N=75, dont :
 - 29 avec des pertes cognitives subjectives (MMSE=29 (IQ:28-30))
 - 28 avec DCL (MMSE=28 (IQ:27.3-29))
 - 18 avec MA (MMSE=22 (IQ:19.8-26.3))
- Âge moyen = 61.6 ans, 54.7% de femmes
- N=70 pour données des biomarqueurs du LCR disponibles
- N=28 pour analyse des IRM cérébrales

Résultats Article 2 (suite);

(Hooshmand et al. 2014)

Variables	Témoins (Déficit subjectif, SCI) N=29	DCL N=28	MA N=18	Valeurs-p
Âge (ans)*	57.7 (6.1)	61.0(9.0)	68.6(9.6)	SCI-MA <0.001, DCL-MA =0.008
Éducation (ans)*	13.7(3.4)	12.5(3.7)	10.5(3.1)	SCI-MA =0.032
25(OH)D (nmol/L)#	70.0(60-96)	60.5(41.3-74.3)	60.0(47.3-71.8)	SCI-DCL =0.014, SCI-MA = 0.027
MMSE #	29(28-30)	28(27.3-29)	22(19.8-26.3)	SCI-DCL= 0.083 , SCI-MA<0.001, DCL-MA<0.001
A β_{1-42} (ng/L)#	861.5(757.5-957.0)	549.5(448.5-627.5)	450(357.5-555.3)	SCI-DCL<0.001, SCI-MA<0.001, DCL-MA=0.034
T-tau (ng/L)#	275(170-320)	270(142-409.5)	610(376-692.5)	SCI-MA<0.001, DCL-MA=0.005
P-tau (ng/L)#	49.0(37.5-58.8)	46.0(34.0-82.0)	91.5(62.3-122.5)	SCI-MA<0.001, DCL-MA=0.017
Volumes cérébraux totaux (cm ³)#	779(770.6-785.5)	758(740.2-787.7)	734.6(708.5-772.0)	SCI-MA=0.034

* : Valeur moyenne (écart-type); # : Valeur médiane (inter-quartile)

Résultats Article 2 (suite); (Hooshmand et al. 2014)

- Pour chaque \uparrow de 1nmol/L de 25(OH)D, le risque de déficit cognitif \downarrow
(OR: 0.980 (95%IC :0.964-0.997, valeur-p?)
OR de 0.969 pour valeurs ajustées
- Si 25(OH)D <50 nmol/L, le risque de déficit cognitif \uparrow : OR=4.19 (95%IC : 1.30-13.52, valeur-p?) comparé à \geq 50 nmol/L
- Une \uparrow de 25(OH)D est associée:
 - à une \uparrow de $A\beta_{1-42}$ dans le LCR (p=0.034)
 - \uparrow masse de matière blanche (coefficient de 0.126 (e-s de 0.04, p=0.009))
 - \uparrow mesures volumétriques cérébrales totales (coefficient de 0.437 (e-s de 0.19, p=0.031))

Critique – Article 2

(Hooshmand et al. 2014)

- Bonne validité interne (IRM, PL, analyses mathématiques)
- Sélection douteuse des patients
 - Témoins sont-ils fiables?
 - Clinique de mémoire → biais de sélection
- Faible puissance N=75, 18 MA
- Valeurs-p inconnues
- Mauvaise validité externe

Résultats; Article 3

« Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia » (Afzal et al. 2014)

- Rétrospective, N= 10 186
- Blancs (Danois), de 20 à 100 ans, pigés au hasard via registre national gouvernemental
- Suivi de 30 ans (sans perte au suivi, mort incl.)
- Âge moyen = 58 ans
- Examens/suivis des patients 1981-1983, puis 1991-1993, puis 2001-2003
- Échantillons plasmatiques préservés congelés à -20°C jusqu'en 2009-2010 où mesure du 25(OH)D (standardisation effectuée)

Résultats; Article 3

(Afzal et al. 2014)

Analyse multivariée = <25 nmol/L de 25(OH)D augmente les risques de développer la MA comparé à ≥ 50 nmol/L (HR = 1.25 (95%IC : 0.95-1.64, **p=0.11**)); mais (HR=1.29 (95%IC :1.01-1.66, **p=0.03**) lorsque la concentration de 25(OH)D est **$\leq 25^{\text{e}}$ percentile** comparée à $>50^{\text{e}}$ percentile.

Risque de MA et/ou de démence vasculaire selon les catégories de percentiles de 25(OH)D sérique selon les saisons

Démence	25(OH)D (%)	Cas/ Participants	HR (95%IC)	Valeur-p
Alzheimer	> 50	132/5093	1	0.03
	≤ 25	135/2548	1.29 (1.01-1.66)	
Vasculaire	> 50	44/5093	1	0.42
	≤ 25	48/5093	1.22 (0.79-1.87)	
Combinée	> 50	156/5093	1	0.02
	≤ 25	163/2548	1.27 (1.01-1.60)	

Facteurs contrôlés: Âge, sexe, tabagisme, IMC, Niveau d'activité physique, Revenus, Niveau de scolarité complété, Diabète, HTA, Consommation d'alcool, Taux de cholestérol sérique, Taux de HDL sérique, Créatinine, Saison de la collecte

Critique – Article 3

(Afzal et al. 2014)

- Bonne puissance (N>10 000)
- Bonne méthodologie
 - Validité interne douteuse: Dx démence non systématique
 - Sang congelé dégradé?
- Incidence
- Validité externe discutabile
 - Plus jeunes (âge moy = 58 ans)
 - Sujets danois, pas d'autres ethnies
 - Analyse en percentile (??)

Résultats; Article 4

« Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and regional cerebral blood flow in degenerative dementia »

(Farid et al. 2012)

- Observationnelle
- N=20 (12 femmes et 8 hommes)
- 12 avec MA ((âge moyen 72 ans (60-87)), MMSE moyen 17.6 (11-22), p=0.02)
- 8 avec démence à corps de Lewy (âge moyen = 75 ans (67-80), MMSE moyen 21.1 (19-25, p=0.02),
- Sans autre MCV ou neurologique

Résultats; Article 4

(Farid et al. 2012)

	Maladie d'Alzheimer	Démence à corps de Lewy	Valeur-p
MMSE moyen	17.6 (11-22)	21.1 (19-25)	0.02
25(OH)D sérique moyen (nmol/L)	37.7 (7.5-94.8)	53.9 (27.5-87.4)	NS
Présence de 25(OH)D ≤ 74.9 nmol/L (%)	75	87	NS

- Corrélation positive entre le 25(OH)D sérique et le flot sanguin régional (rCBF) pour la MA, au niveau du cortex précuneus gauche (*Talairach coordinates* (-14, -42, 63 mm), *Montreal Neurology Institute (MNI) coordinates* (-14, -46, 66 cm); $p < 0.01$)
- Aucune corrélation entre le 25(OH)D et le flot sanguin régional (rCBF) pour la démence à corps de Lewy.

Critique – Article 4

(Farid et al. 2012)

- Faible puissance (N=20)
- Faible validité interne
 - Recrutement?
 - Comparabilité des cas?
 - Facteurs limitants?
 - Pas de témoin
- Résultats intéressants, peu applicables

Résultats; Article 5

« Vitamin D Levels and Cognition in Elderly Adults in China »
(Chei et al. 2014)

- Cohorte transversale
- N=2004 participants (936 H (46.7%), 1068 F (53.3%))
- Âge moyen 84.9 ± 12.7 ans
- Cognitivement atteints; MMSE <18 , N=365
- Cognitivement intacts; MMSE ≥ 18 , N=1639
- MMSE version chinoise
- Plasma de vitamine D collecté en 2011-12 congelés à -80°C jusqu'à analyse (standardisation)

Résultats; Article 5

(Chei et al. 2014)

Variable	1 ^{er} quartile	2 ^e quartile	3 ^e quartile	4 ^e quartile	Valeur-p
25(OH)D ₃ (nmol/L; 95%IC)	66.8 (57.0-208.7)	49.3 (43.0-57.0)	37.1 (31.6-43.0)	24.1 (5.7-31.6)	NS
MMSE < 18 (patients atteints)	27	39	75	224	NS
MMSE ≥ 18 (patients intacts)	409	410	410	410	NS
OR ajusté ^a (95%IC)	1.00	1.21 (0.55-2.66)	1.22 (0.57-2.62)	2.15 (1.05-4.41)	0.05

OR^a de 1.32 (95%IC : 1.00-1.74, p=0.05) pour chaque écart-type de ↓ de 25(OH)D₃ chez ceux cognitivement atteints comparé à ceux cognitivement intacts.

^a ajustés pour: Âge, sexe, éducation, IMC, TA, Clairance estimée de créatinine, Glycémie à jeun, Triglycérides sériques, Cholestérol total, Tabac, Consommation d'alcool, Activités extérieures, Limitation ≥ 1 AVD, Dépression, Site de l'étude

Critique – Article 5

(Chei et al. 2014)

- Bonne puissance stat.
- Validité interne limitée → Recrutement?
- Pas mention de MA → « déclin cognitif » MMSE <18!
- Validité externe discutabile
 - Population quasi-centenaire asiatique
 - Niveau d'éducation

Discussion

Déficiência comparée à suffisance >50nmol/L

1- Littlejohns et al. 2014	Incidence sur 5.6 ans p<0.05	HR: 2.22-2.27 HR: 1.52-1.69	-Risque de développer démence/MA est de 122% chez les participants <25 nmol/L -Risque de 51% chez ceux >25 mais ≤50 nmol/L
2- Hoosmand et al. 2014	Portrait valeur-p??	OR=4.19	Si <50 nmol/L, le risque de déficit cognitif ↑
3- Afzal et al. 2014	Incidence sur 30 ans p=0.03 Ajusté percentile	HR=1.29	- Risque MA ↑ lorsque 25(OH)D est ≤25 ^e percentile comparée à >50 ^e percentile
4- Farid et al. 2012	Portrait p<0.01	Talairach coord.(-14, -42, 63 mm), Montreal Neurology Institute (MNI) coord. (-14, -46, 66 cm)	- Corrélation positive entre le 25(OH)D sérique et le flot sanguin régional (rCBF) pour la MA, au niveau du cortex précuneus gauche
5- Chei et al. 2014	Portrait p=0.05	OR= 1.32	- ↓1 écart-type de 25(OH)D ₃ , le risque d'atteinte cognitive ↑

Discussion

- Existence probable d'un lien entre la vitamine D et le déficit cognitif
 - Preuves ne sont pas toujours statistiquement significatives
 - Mécanismes physiopathologiques communs
-
- Taux sériques ≥ 50 nmol/L = **neuroprotection?**



Discussion (suite)

- Biais et limites:
 - Faible puissance statistique - faible échantillonnage
 - Hétérogénéité des populations étudiées (applicables à Mtl)
 - Méthodes d'analyses et critères diagnostiques des déficits cognitifs n'étaient pas toujours standardisés
 - Sous suppléments?
 - Autres facteurs confondants non élucidés?
 - Relation inverse entre 25(OH)D et MA? Démence entraîne changements alimentaires, ↓ exposition solaire, etc.

Néanmoins, selon moi, un lien existe! Pas de causalité!

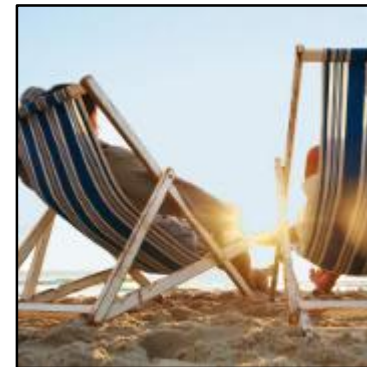
Discussion (suite); C'est beau sauf que...

- Vitamine D ↑ risque de MCV, d'AVC et d'infarctus?
 - Étude observationnelle de cohorte de > **247 000** patients à Copenhague, « *Journal of clinical endocrinology and metabolism* » février **2015**
 - Des taux trop **bas**, et des taux trop **élevés** de 25(OH)D sont associés à une ↑ des risques de **mortalité** par MCV, d'AVC et d'infarctus du myocarde d'une façon non-linéaire
 - HR **2.0** (95%IC:1.8-2.1, p<0.001) pour 25(OH)D ≈ **12.5 nmol/L**; risque hommes (HR 2.5 (95%IC: 2.2-2.9) > femmes (HR 1.7 (95%IC:1.5-1.9) (p<0.001)
 - HR **1.3** (95%IC:1.2-1.4, p<0.001) pour 25(OH)D ≈ **125 nmol/L**; risque similaire homme-femme
 - Taux de 70 nmol/L de 25(OH)D sérique associé au plus bas risque de mortalité. Fourchette optimale entre 50 et 75 nmol/L

Conclusion

- **La déficience en vitamine D a-t-elle un rôle à jouer dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer?**
 - Pas certain! Plusieurs preuves statistiquement significatives...
 - Recension permet d'observer une **association** entre la concentration sérique de 25(OH)D et son implication **potentielle** dans la pathogenèse des maladies dégénératives telle que la maladie d'Alzheimer
 - Ne permet **pas** de confirmer le **taux optimal** à atteindre chez nos patients!

Des ECRs, population multiethnique nombreuse, effectués au Québec et contrôlant tous les facteurs potentiellement confondant seraient utopiques, mais nécessaires.



Références

Articles analysés :

- Afzal, S., Bojesen, S.E., and Nordestgaard, B.G. (2014). *Reduced 25-hydroxyvitamin D and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia*. *Alzheimers. Dement.* 10: 296–302.
- Chei CL, Raman P, Yin ZX, Shi XM, Zeng Y, Matchar DB. *Vitamin D levels and cognition in elderly adults in China*. *J Am Geriatr Soc.* 2014 Nov;62(11):2125-9.
- Farid, K., Volpe-Gillot, L., Petras, S., Plou, C., Caillat-Vigneron, N., and Blacher, J. (2012). *Correlation between serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and regional cerebral blood flow in degenerative dementia*. *Nucl. Med. Commun.* 33: 1048–1052.
- Hooshmand, B., Lökk, J., Solomon, A., Mangialasche, F., Miralbell, J., Spulber, G., Annerbo, S., Andreasen, N., Winblad, B., Cedazo-Minguez, A., Wahlund, L.-O., and Kivipelto, M. (2014). *Vitamin D in Relation to Cognitive Impairment, Cerebrospinal Fluid Biomarkers, and Brain Volumes*. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 69: 1132–1138.
- Littlejohns, T.J. et al. (2014). *Vitamin D and the risk of dementia and Alzheimer disease*. *Neurology* 83: 1–9.

Références (suite)

Autres articles et sites internet utilisés :

- Annweiler, C. and Beauchet, O. (2011). *Vitamin D-Mentia: Randomized clinical trials should be the next step*. Neuroepidemiology 37: 249–258.
- Annweiler C, Dursun E, Féron F, Gezen-Ak D, Kalueff AV, Littlejohns T, Llewellyn DJ, Millet P, Scott T, Tucker KL, Yilmazer S, Beauchet O., [Vitamin D and cognition in older adults': updated international recommendations](#). J Intern Med. 2015 Jan;277(1):45-57.
- Durup D, Lovendahl Jorgensen H, Christensen J, Tjonneland A, Olsen A, Halkjaer J, Lind B, Heegaard A-M, Schwarz P. (2014). A reverse J-shaped association between serum 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease mortality – the CopD-study. J Clin Endocrinol Metab 2015 Feb 24:jc20144551. Epub 2015 Feb 24.
- Johansson, P., Almqvist, E.G., Johansson, J.-O., Mattsson, N., Andreasson, U., Hansson, O., Wallin, A., Blennow, K., Zetterberg, H., and Svensson, J. (2013). *Cerebrospinal fluid (CSF) 25-hydroxyvitamin D concentration and CSF acetylcholinesterase activity are reduced in patients with Alzheimer's disease*. PLoS One 8: e81989.
- Schlogl, M., Holick, MF., *Vitamin D and neurocognitive function*, Clinical Interventions in Aging, 2014; 9:559-568
- Pour la conversion des unités de mesure des concentrations de vitamine D, site consulté en avril 2015 : http://www.endmemo.com/medical/unitconvert/Vitamin_D.php
- Sources d'information, site consulté en décembre 2014 : <http://www.cihr-irsc.gc.ca/f/45554.html>
- Google image pour photos dans la présentation; <http://www.lapassiondusoin.com/>; <http://www.santemagazine.fr/>; www.e-sante.fr; www.lematin.ch; www.psychomedia.qc.ca; www.allo-medecins.fr; www.futura-sciences.com

Remerciements spéciaux

- Aux membres du comité responsable et évaluateur:
 - Dr Dominique Pilon
 - Dre Yasmine Talab
 - Dre Stefania Vandelli (et un chaleureux merci, pour toutes ces heures consacrées à la correction des travaux!)
- À vous, cher public! 😊





Questions?