

Effet du niveau d'éducation sur la progression de la maladie d'Alzheimer

Adeline Gallini
UMR 1027 Epidémiologie et Analyses en santé publique



Inserm



UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER



Université
de Toulouse

Démence et maladie d'Alzheimer

2

- Prévalence de la démence : 35,6 millions de cas dans le monde en 2010
 - Projection : triplement d'ici 2050
 - Maladie d'Alzheimer : étiologie la plus fréquente de démence
- Maladie neurodégénérative
 - Lésions typiques: plaques amyloïdes, dégénérescences neurofibrillaires
 - Perte neuronale et synaptique

Histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer

3

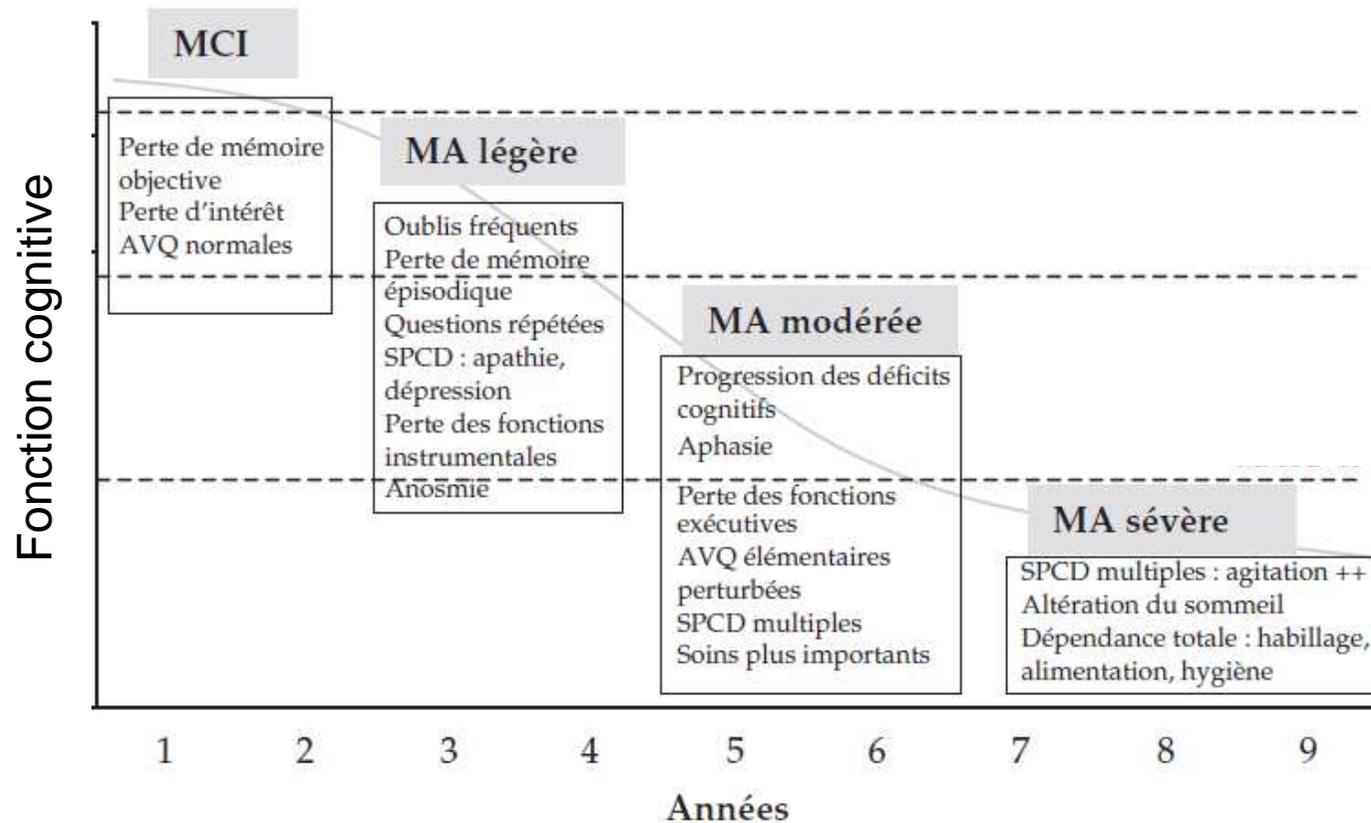


Figure 11.1 : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (d'après Feldman et Woodward, 2005)

MMSE : Mini Mental State Examination ; MCI : Mild Cognitive Impairment ; MA : Maladie d'Alzheimer ; AVQ : Activités de la vie quotidienne ; SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences

INSERM. Expertise collective sur la maladie d'Alzheimer, 2007

Déterminants de la maladie d'Alzheimer

4

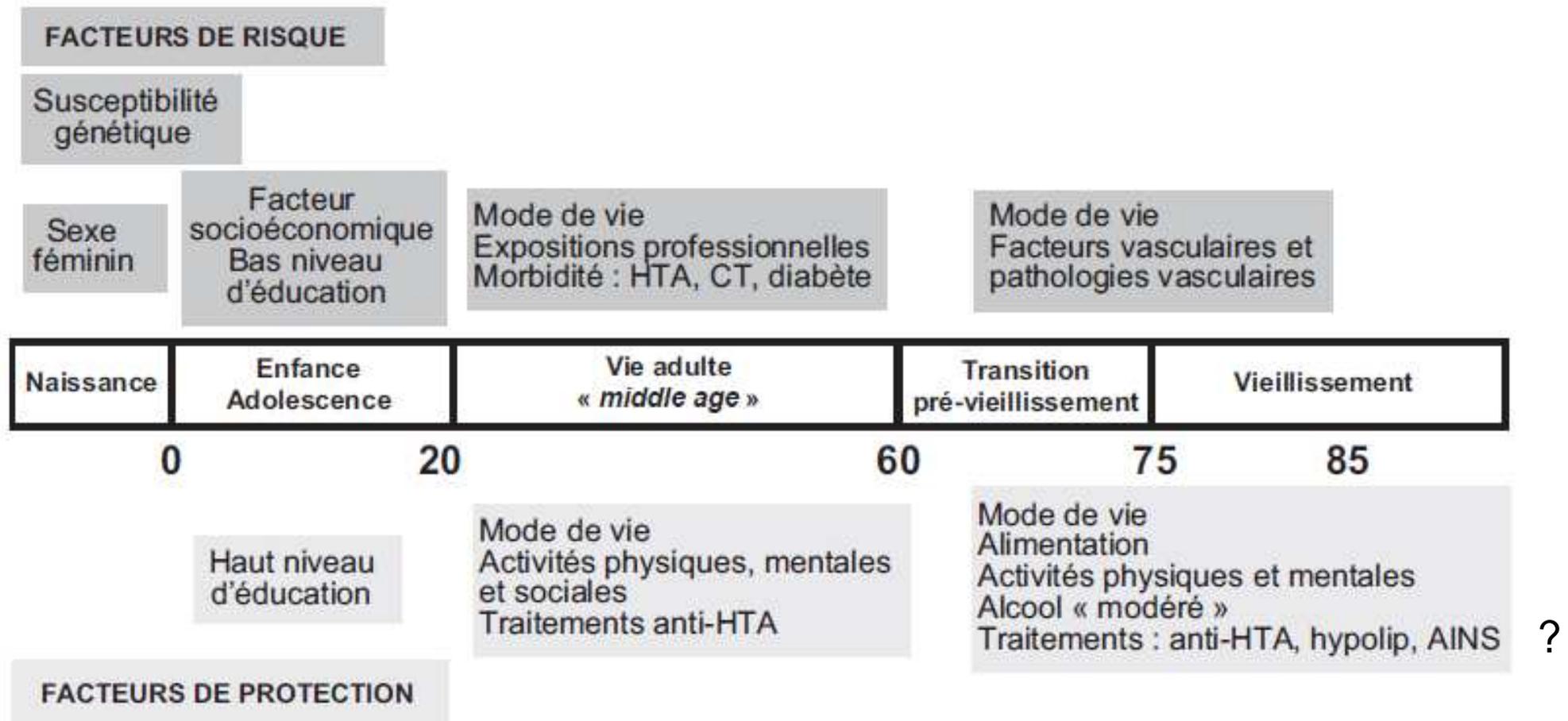


Figure 16.1 : Schéma étiologique proposé pour la maladie d'Alzheimer (d'après Fratiglioni et coll., 2004)

HTA : hypertension artérielle ; CT : cholestérol total ; hypolip : hypolipidémiant ; AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

INSERM. Expertise collective sur la maladie d'Alzheimer, 2007

Niveau d'éducation et mal. d'Alzheimer

5

- Sur le développement de la maladie d'Alzheimer
 - Haut niveau d'éducation = facteur protecteur (retardateur ?)
 - Concept de « réserve cognitive » (Stern Y, Lancet neurol 2012)
- Sur le déclin cognitif
 - Discuté
 - Déclin plus rapide chez les sujets ayant un niveau d'éducation élevé ?

AD pathology begins to advance before changes in memory performance are observed. Decline is seen later in individuals with high cognitive reserve because pathology is tolerated longer than by people with low cognitive reserve. The figure shows a hypothetical point at which pathology is so severe that memory performance is nil. This point is the same for individuals with high and low reserve. The rate of decline, however, differs between groups, and is more rapid in individuals with high reserve than in those with low reserve. According to this model, the differential rate of decline is seen irrespective of whether individuals have been diagnosed as having AD before memory has begun to decline. AD=Alzheimer's disease.

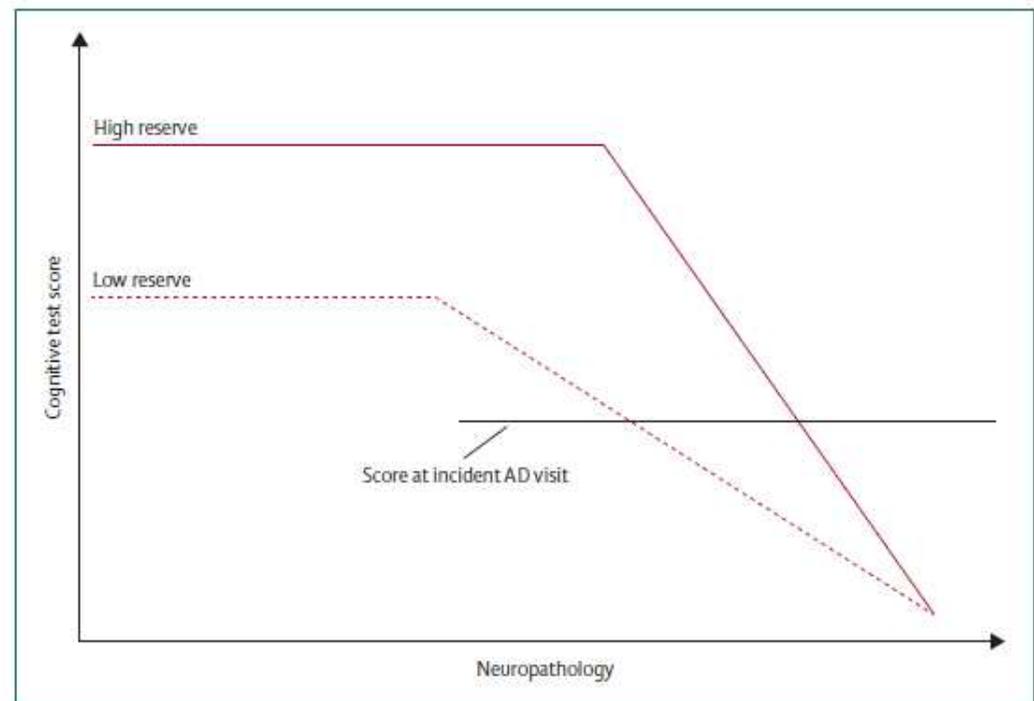


Figure 1: Hypothesised change in memory function over time in individuals with high and low cognitive reserve

Niveau d'éducation et mal. d'Alzheimer

6

- Sur la progression de la maladie et le recours aux soins
 - Très peu étudié
 - Déclin fonctionnel
 - Incidence des troubles neuropsychiatriques et comportementaux
 - Fardeau de l'aidant
 - Recours aux aides formelles
 - Entrée en institution
 - Pas de vision globale de l'effet du niveau d'éducation sur les différents aspects liés à la maladie d'Alzheimer

Objectifs du travail

7

- Etudier l'effet du niveau d'éducation sur la progression de la maladie d'Alzheimer à 2 ans
 - Au niveau cognitif (déclin cognitif)
 - Au niveau fonctionnel (perte d'autonomie)
 - Au niveau psycho-comportemental (incidence des troubles du comportement)
- Etudier l'effet du niveau d'éducation des sujets atteints de maladie d'Alzheimer sur
 - Le fardeau ressenti par l'aidant
 - Le recours à l'aide formelle
 - L'incidence de l'institutionnalisation

Objectifs de la présentation

8

- Travail en cours...
- Présenter les questionnements méthodologiques rencontrés jusqu'ici
 - Education
 - Modélisation des trajectoires de déclin cognitif



**NO RESULTS
AVAILABLE**
Please check again later

La cohorte ICTUS (Reynish et al. Neuroepidemiology 2007;29:29-38)

9

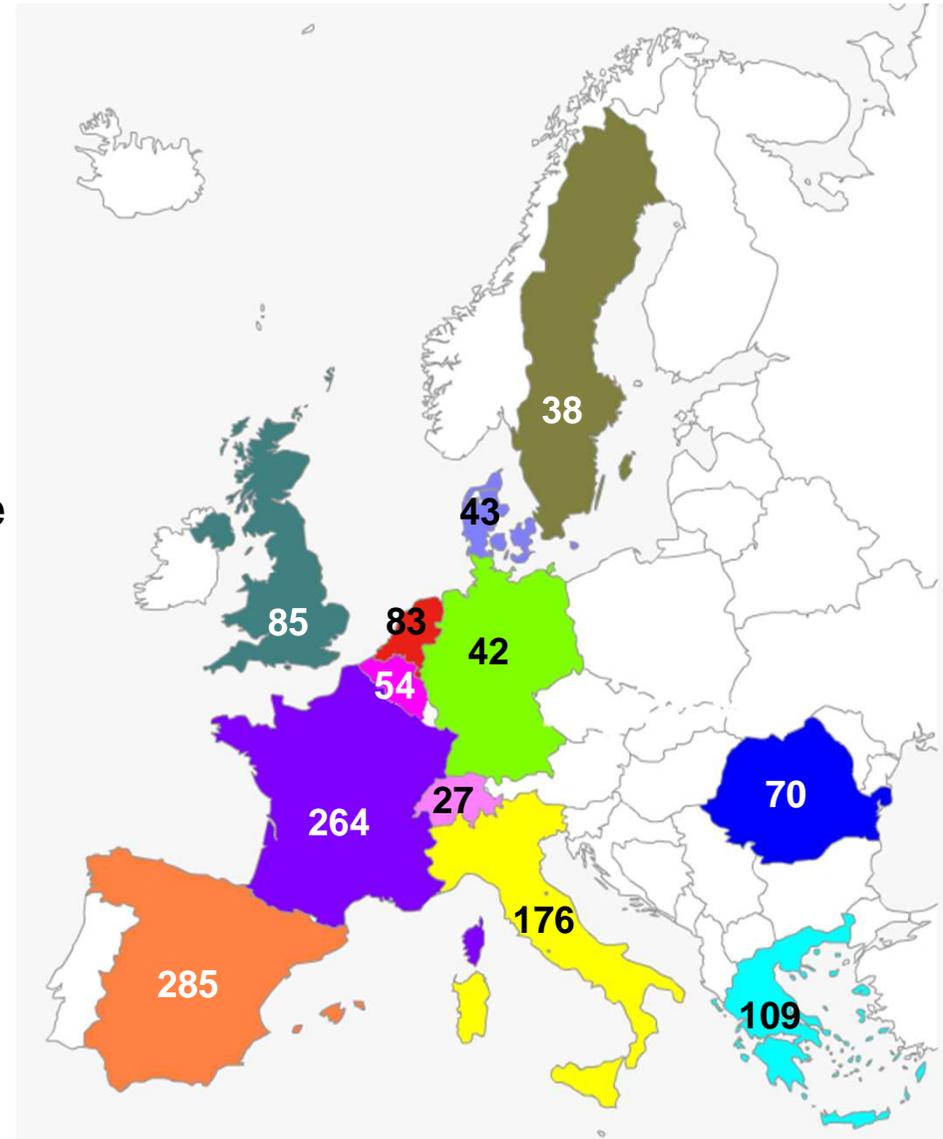
- Etudier l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer
- 1375 sujets
 - Stade léger à modéré de la MA
 - Vivant à domicile à l'inclusion
 - Aidant informel
- Recrutement en centres experts dans 12 pays européens entre 2003 et 2005
- Suivi = 2 ans (tous les 6 mois)



La population d'étude

10

- N=1276 (diagnostic récent)
- 826 femmes (64,7 %)
- Age moyen: 76,3 ans \pm 7,6
 - Extrêmes: 40-96 ans
- Mode d'habitation: domicile
 - avec conjoint (53 %), seul (20 %), avec proche (25 %)
- Ancienneté des symptômes
 - Moins d'1 an (34 %), 4 ans ou plus (24 %)
- MMSE moyen: 20,5 \pm 3,9
- 91 % traités par anticholinestérasique
- 725 ont fait la visite des 2 ans (57 %)



Les données – Niveau d'éducation

11

- Donnée recueillie



Year of birth:

Sex: Male
Female

Number of years of formal education: including primary school

Patient's chief occupation (followed for the longest time) _____

Is the patient still working: yes
no

if no, year of retirement:

Marital status

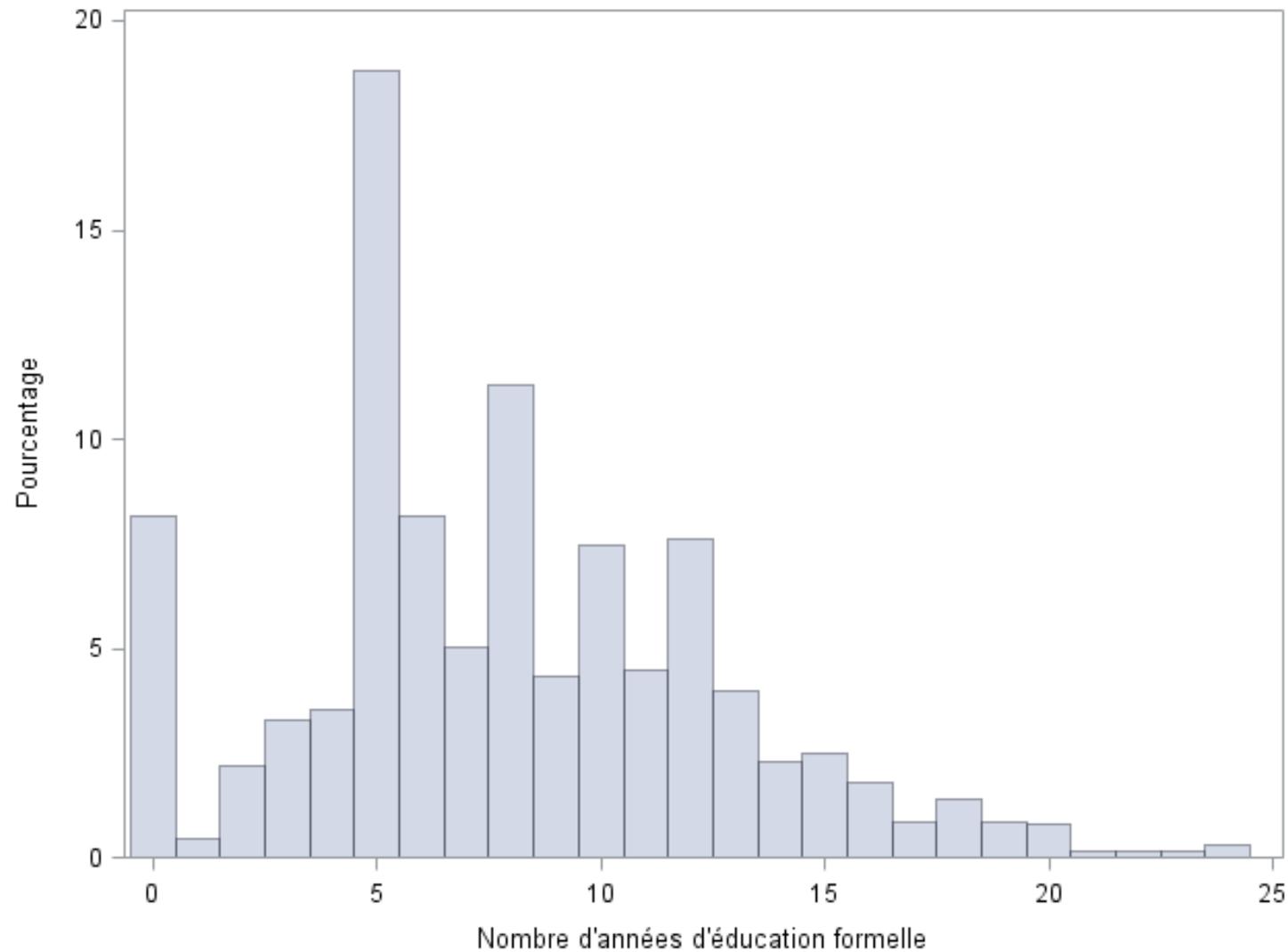
Married
Widowed
Separated/divorced
Never married
Unknown

Living arrangements (more than one answer possible)

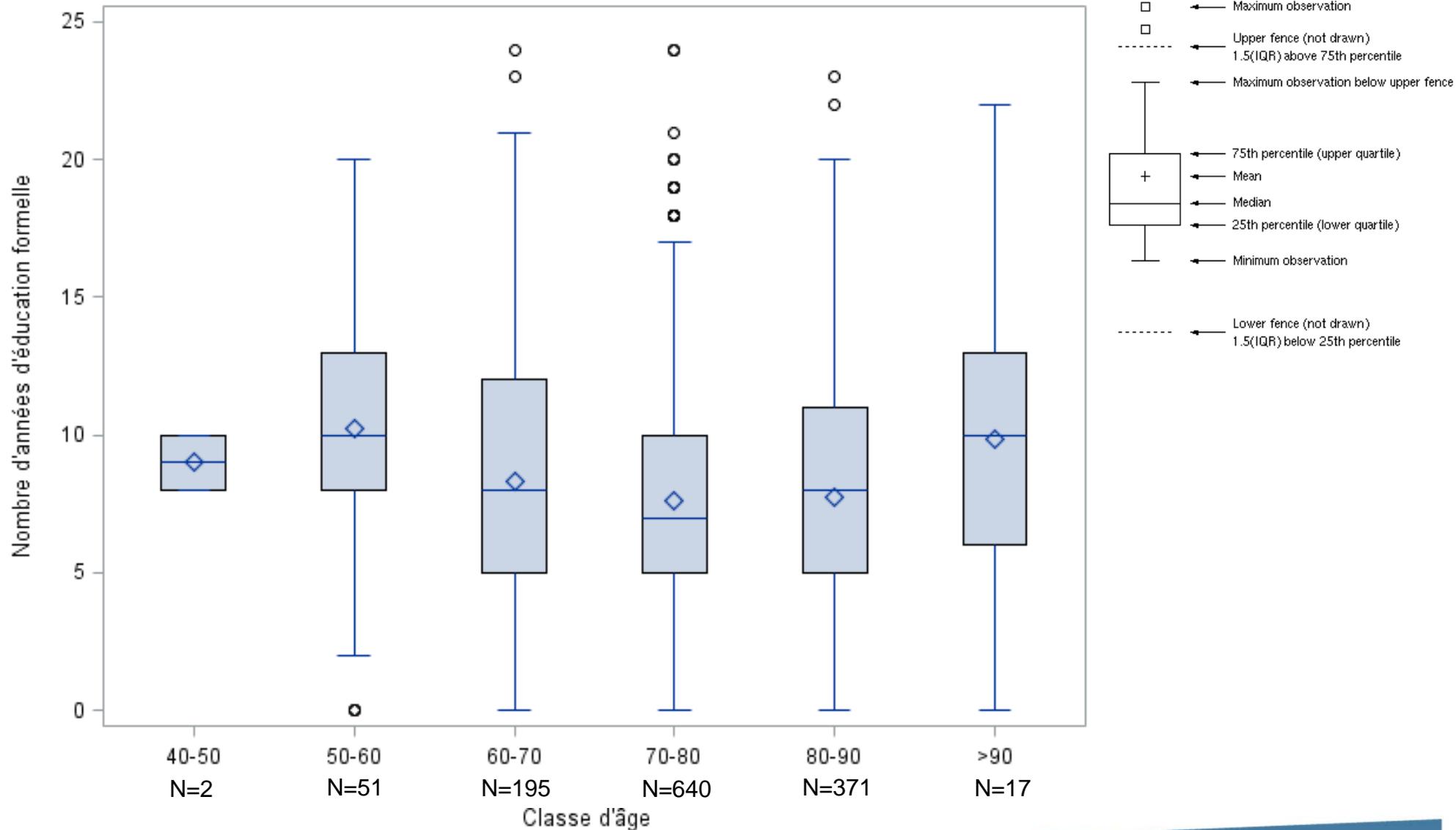
-lives alone
-lives with caregiver
-lives with relative or friend (other than caregiver)
-resides in a senior residence
-other , specify: _____

Années d'étude

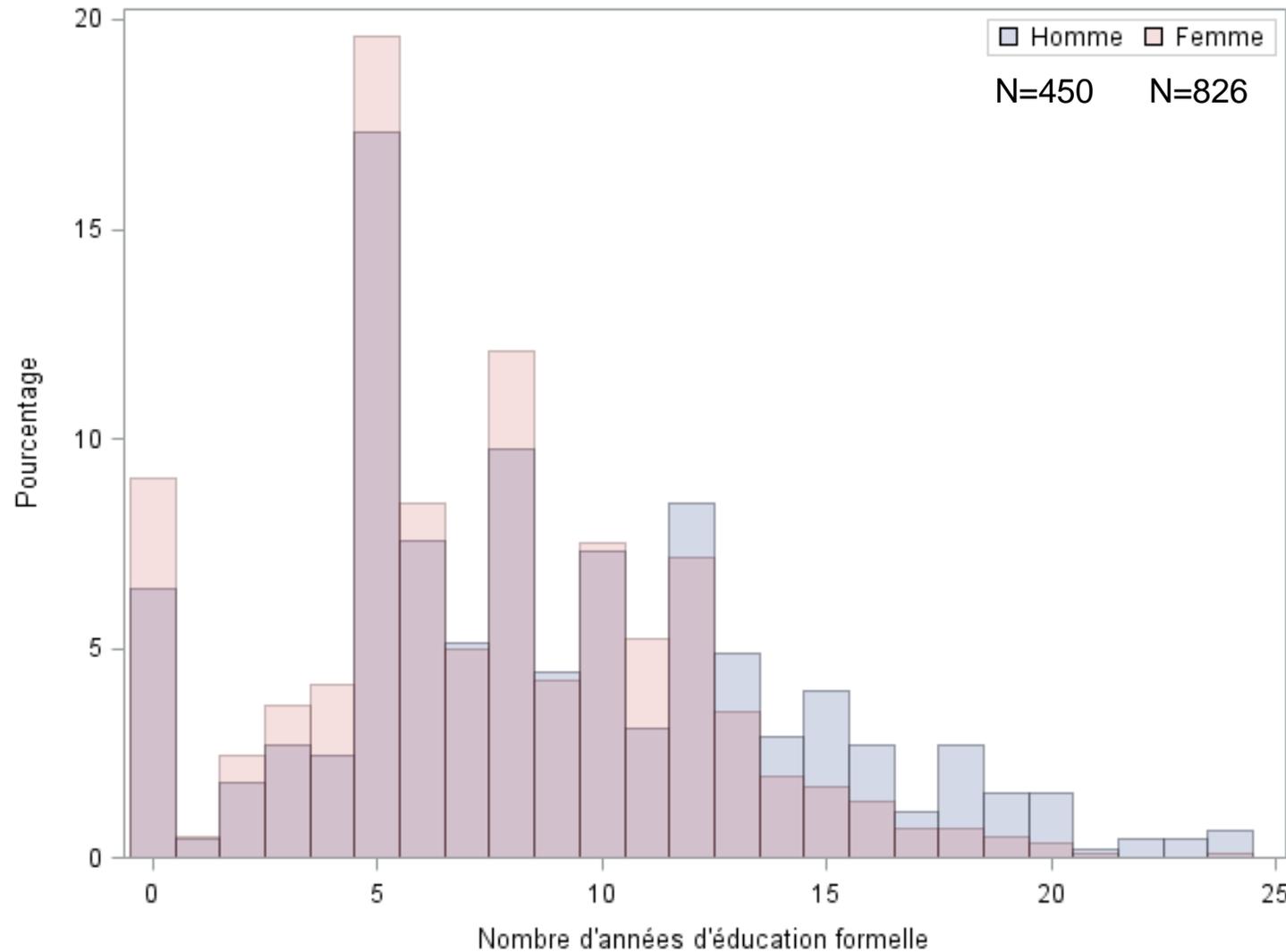
12



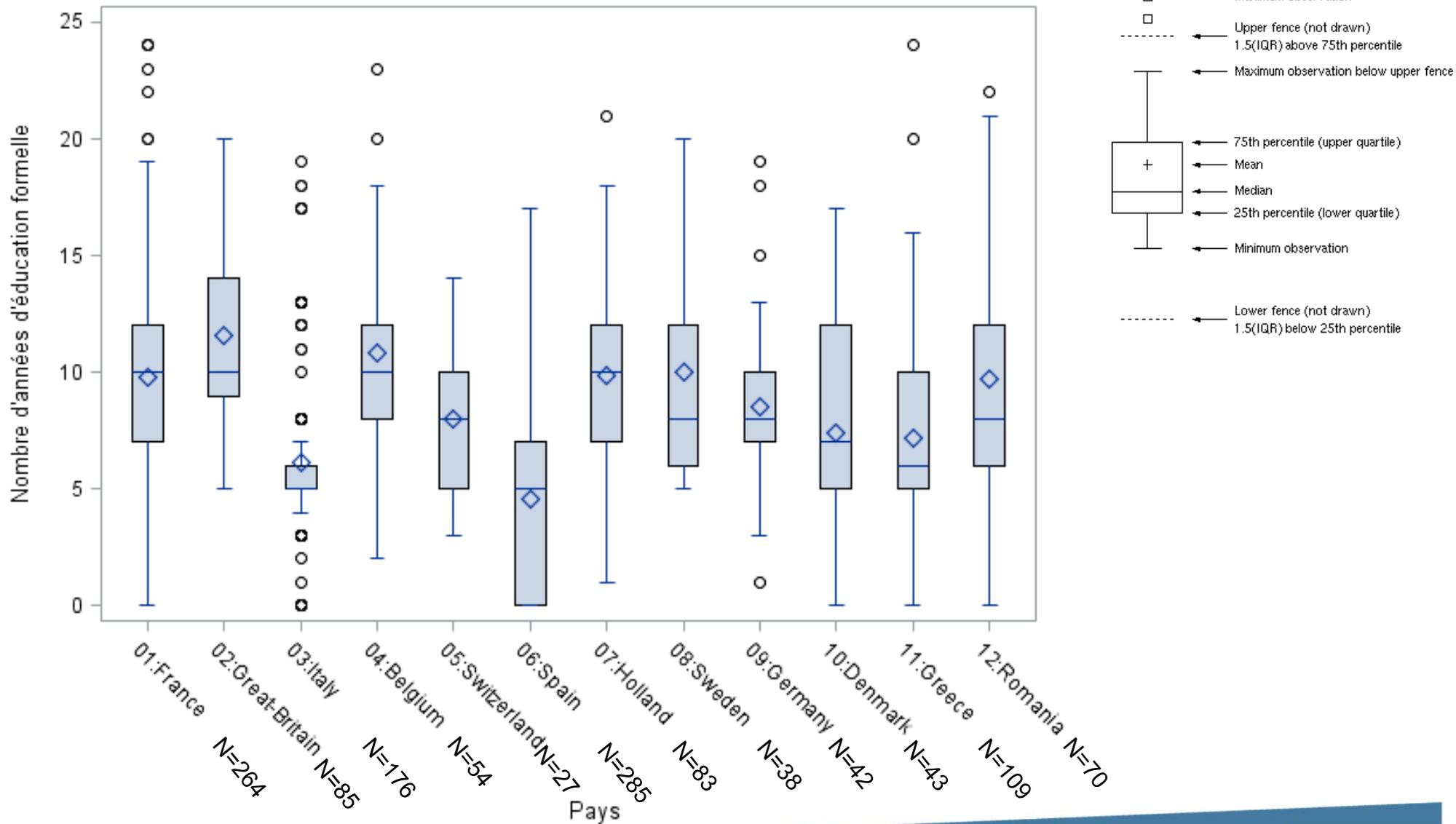
Années d'étude selon l'âge



Années d'étude selon le sexe



Années d'étude selon le pays



Années d'étude → Niveaux d'éducation

16

- International standard classification of education (ISCED) de l'UNESCO
 - 1976, 1997, 2011
 - V2011: 9 niveaux

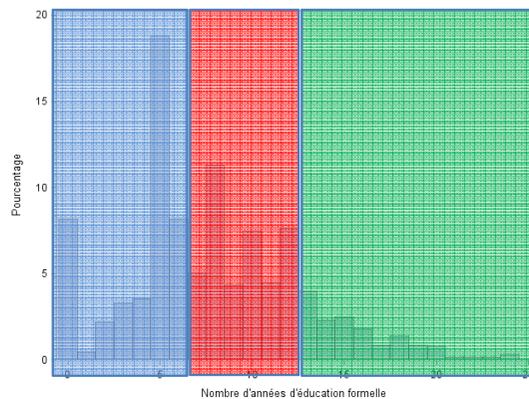
Level	Highest education program	Typical duration	
0	Early childhood education		0-6 ans
1	Primary education	6 years	
2	Lower secondary education	3 years	7-12 ans
3	Upper secondary education	3 years	
4	Post-secondary non-tertiary education		>12 ans
5	Short-cycle tertiary education		
6	Bachelor's or equivalent level		
7	Master's or equivalent level		
8	Doctoral or equivalent level		

Années d'étude → Niveaux d'éducation

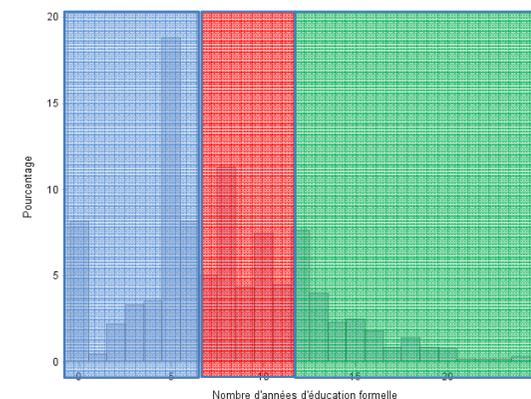
17

- **Classes retenues**

- Compromis standards vs. effectifs
- Consistance des trajectoires
- Proches de celles retenues dans les études antérieures

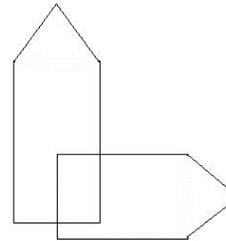


Classe	Effectif	%
0-6	569	44,6
7-12	512	40,1
>12 ans	195	15,3

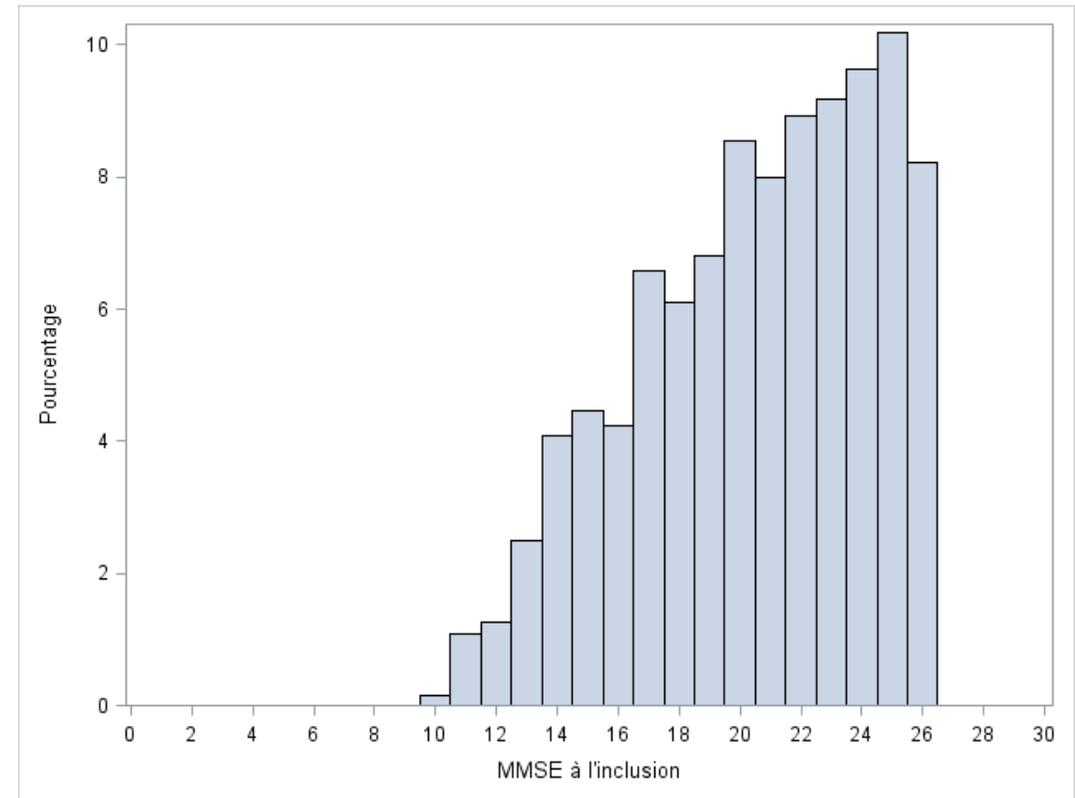
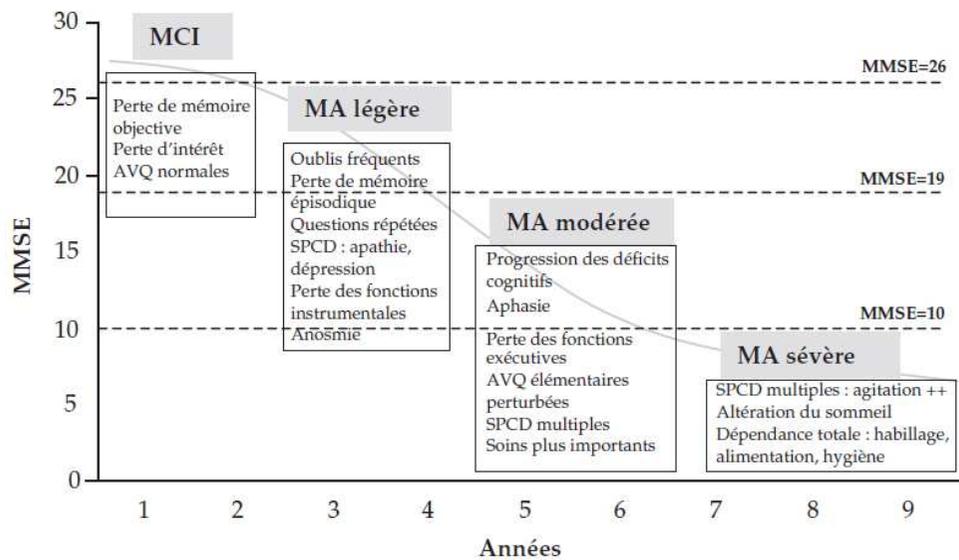


Classe	Effectif	%
0-6	569	44,6
7-11	415	32,5
>11 ans	292	22,9

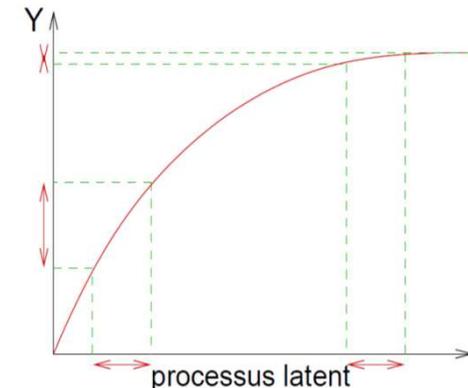
- Déclin cognitif à 2 ans mesuré par l'évolution du score Mini-Mental State Examination (MMSE)
 - **MMSE** (Folstein MF et al. J Psychiatr Res 1975;12:189-98)
 - Evaluate
 - Orientation temporelle et spatiale
 - Apprentissage de mots
 - Attention et calcul
 - Rappel des mots
 - Langage
 - Praxies constructives
 - Score de 0 à 30



Les données – Outcome



- Recours à un outil psychométrique (évolution du MMSE) mesurant le processus biologique d'intérêt (déclin cognitif)
 - Problèmes associés à la modélisation du déclin cognitif
Proust-Lima C et al. Am J Epidemiol 2011;174:1077-1088
 - Erreur
 - Effets plancher / plafond
 - Variable discrète modélisée comme une variable continue
 - Curvilinéarité
 - Conséquences potentielles dans un modèle linéaire mixte standard
 - Fausses associations (risque d'inflation de l'erreur de 1^{ère} espèce)
 - Confusion entre les effets sur la pente et l'intercept
- Recours à un modèle linéaire mixte à processus latent



- **Modèle linéaire mixte**

$$Y_i(t) = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 X_i + \beta_3 X_i t + u_{0i} + u_{1i} t$$

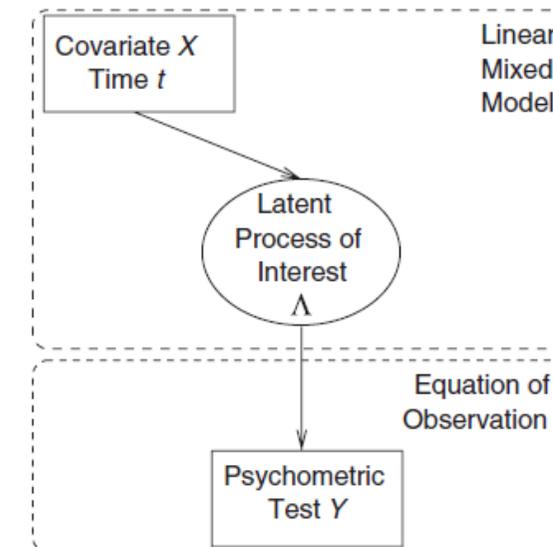
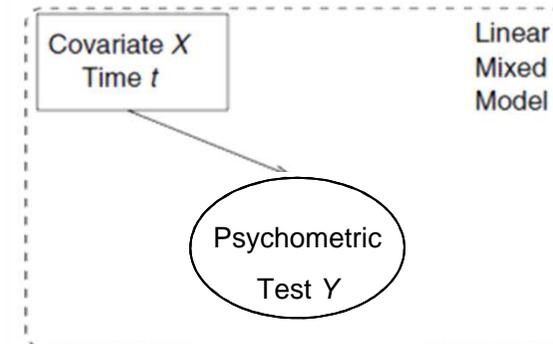
- **Modèle linéaire mixte à processus latent**

- 1. Définition du processus latent relatif au test Y

$$\Lambda_i(t) = \beta_0 + \beta_1 t + \beta_2 X_i + \beta_3 X_i t + u_{0i} + u_{1i} t$$

- 2. Détermination d'une fonction de lien

$$H(Y_{ij}, \eta) = \Lambda_i(t_{ij}) + \varepsilon_{ij}$$



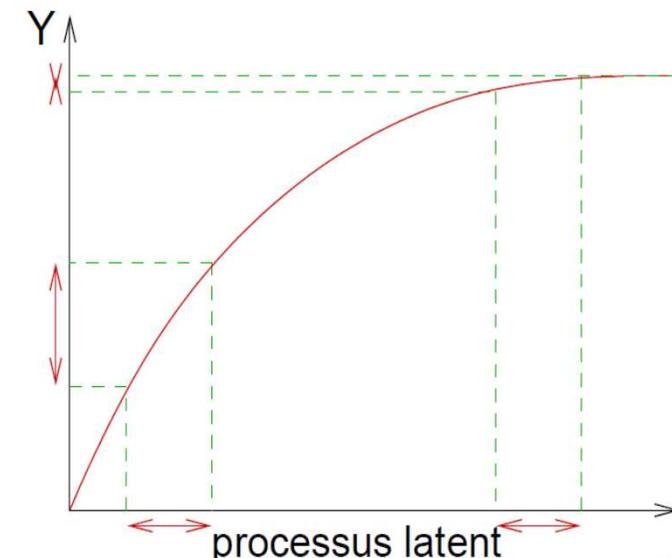
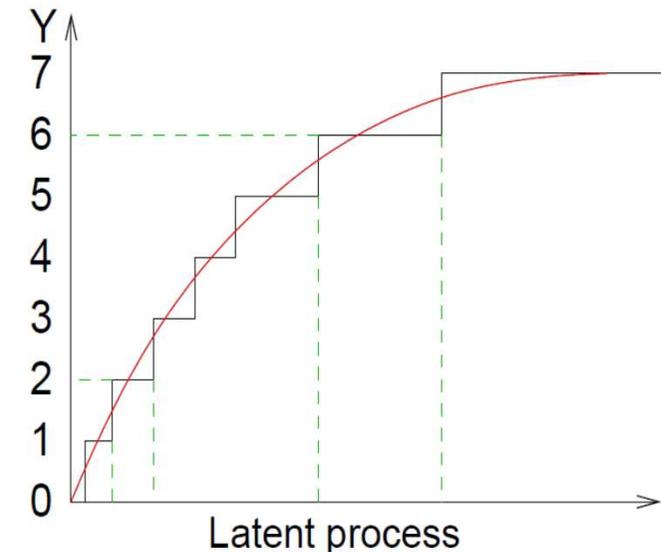
Adapté de Proust-Lima C et al. Am J Epidemiol 2011;174:1077-1088

Avec $j = 1, \dots, n_i$, et n_i correspond au nombre de mesures observées dans le temps sur le patient i
 ε_{ij} : les erreurs de mesure indépendantes suivant des lois normales centrées réduites (variance résiduelle)

$H(\cdot, \eta)$: famille de fonctions croissantes monotones

On fixe $\beta_0=0$ et $\text{var}(\varepsilon_{ij})=1$ par contrainte d'identifiabilité

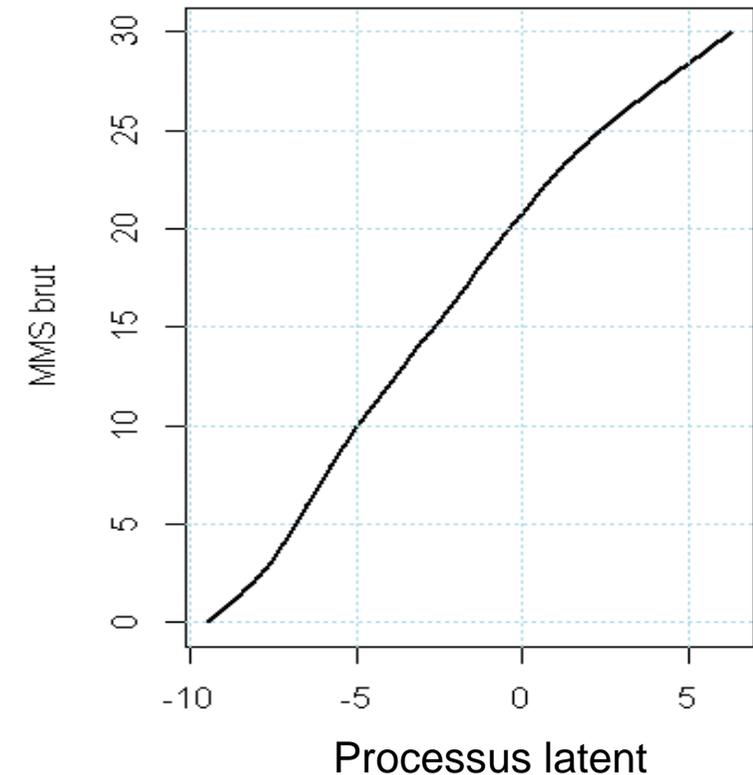
- Transformation en escalier
 - Pour Y ordinal, curvilinearité
 - Pour chaque Y, intervalle de valeurs de Λ
 - Transformation la plus adéquate, mais...
 - Temps de calcul très importants
 - Peu utilisée
- Autres transformations non-linéaires
 - Pour Y continu, curvilinearité
 - Transformation Beta
 - Immédiat
 - Transformation I-splines
 - Détermination du nombre et de la valeur des nœuds



Choix de la transformation optimale

- 22 transformations -> choix sur l'AIC

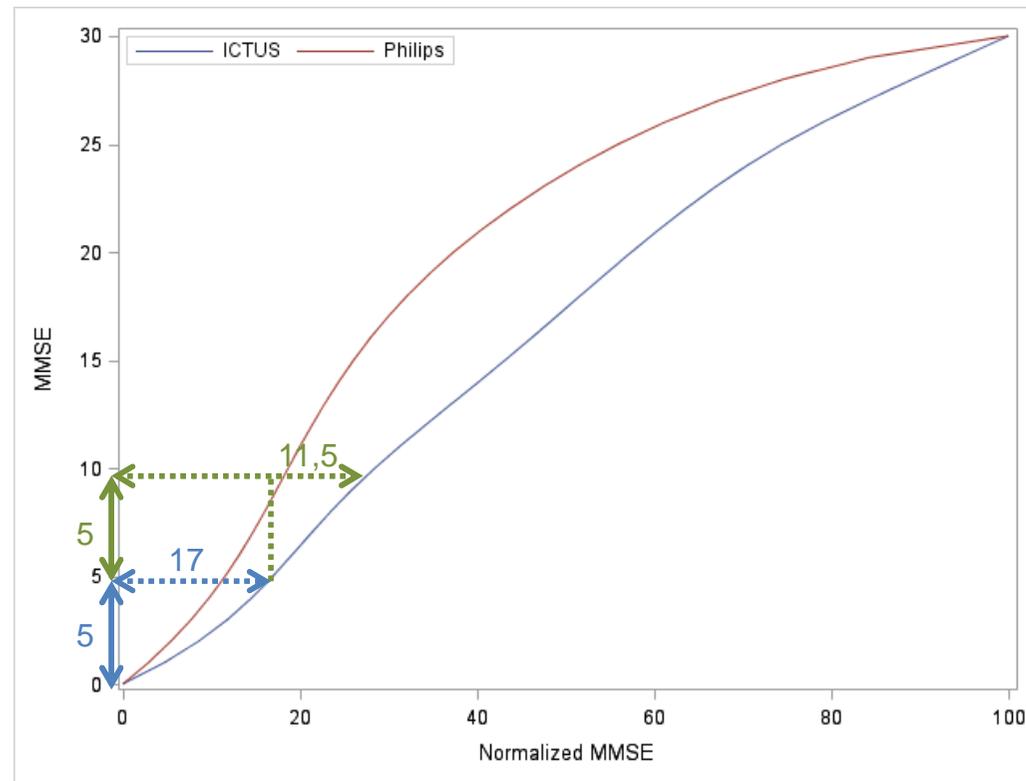
	AIC	AIC.discret	Nb_Parm	Noeuds
Linear	24834.23	24907.02	10	<NA>
Beta	24609.80	24683.58	12	<NA>
3-equi-splines	24609.80	24667.40	13	0 15 30
4-equi-splines	24602.59	24666.15	14	0 10 20 30
5-equi-splines	24590.32	24656.85	15	0 7.5 15 22.5 30
6-equi-splines	24591.15	24658.70	16	0 6 12 18 24 30
7-equi-splines	24589.73	24654.74	17	0 5 10 15 20 25 30
8-equi-splines	24592.67	24658.70	18	0 4.3 8.6 12.9 17.1 21.4 25.7 30
9-equi-splines	24594.38	24660.74	19	0 3.8 7.5 11.2 15 18.8 22.5 26.2 30
10-equi-splines	24594.40	24663.50	20	0 3.3 6.7 10 13.3 16.7 20 23.3 26.7 30
3-quant-splines	24603.98	24663.27	13	0 20 30
4-quant-splines	24609.98	24702.82	14	0 17 22 30
5-quant-splines	24605.23	24663.56	15	0 16 20 23 30
6-quant-splines	24604.83	24663.93	16	0 15 19 21 24 30
7-quant-splines	24597.29	24652.78	17	0 14 17 20 22 24 30
8-quant-splines	24600.32	24655.68	18	0 14 17 19 21 23 25 30
9-quant-splines	24598.51	24654.46	19	0 13 16 18 20 22 23 25 30
10-quant-splines	24598.67	24655.21	20	0 13 16 17 19 21 22 24 25 30
7-manual_6_9_15_22_25	24589.42	24652.14	17	0 6 9 15 22 25 30
7-manual_6_9_15_22_24	24589.63	24653.34	17	0 6 9 15 22 24 30
7-manual_6_9_15_22_26	24591.20	24654.59	17	0 6 9 15 22 26 30
threshold	24630.04	24630.04	38	<NA>



- Transformation pour utiliser un modèle mixte standard avec une variable facile à interpréter
 - Proposée par Philips et al. (Neuroepidemiology 2014;43:15-25)

$$Y_{new} = \frac{100 * (\widehat{H}(Y) - \widehat{H}(0))}{\widehat{H}(30) - \widehat{H}(0)}$$

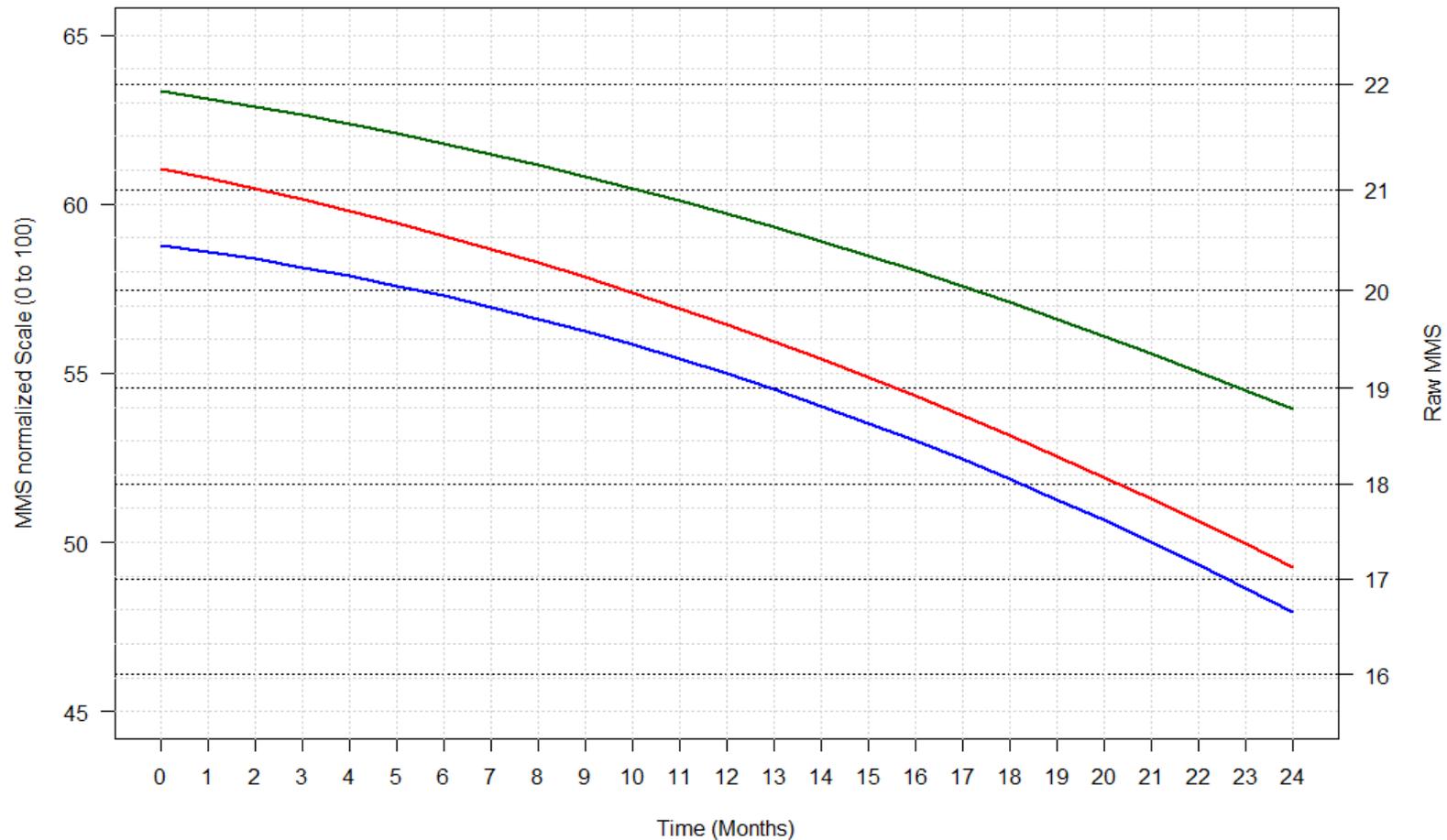
- Nouveau score MMSE transformé allant de 0 à 100



- A noter: transformation « clé en mains » proposée par Philips (Neuroepidemiology 2014;43:15-25)
 - Développée par un modèle mixte à processus latent en tenant compte de covariables (sexe, éducation, âge, cohorte, ApoE4)
 - Sur les données PAQUID, 3Cités et les sujets déments de PAQUID et 3Cités

Effet du niveau d'éducation sur déclin cognitif (univarié)

26

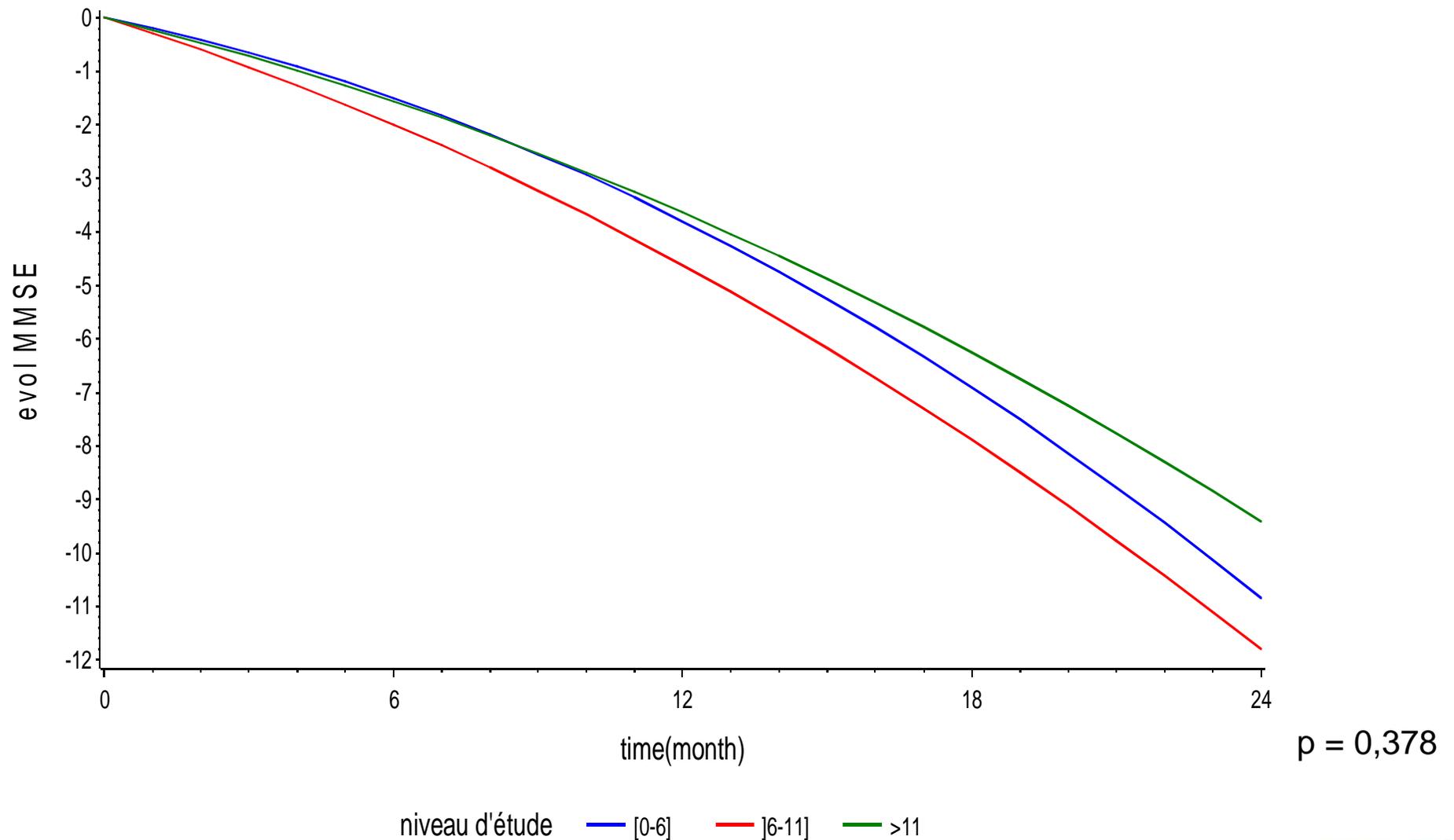


Modèle à 3 niveaux
(visite, sujet, pays)

niveau d'étude — [0-6] — [6-11] — >11

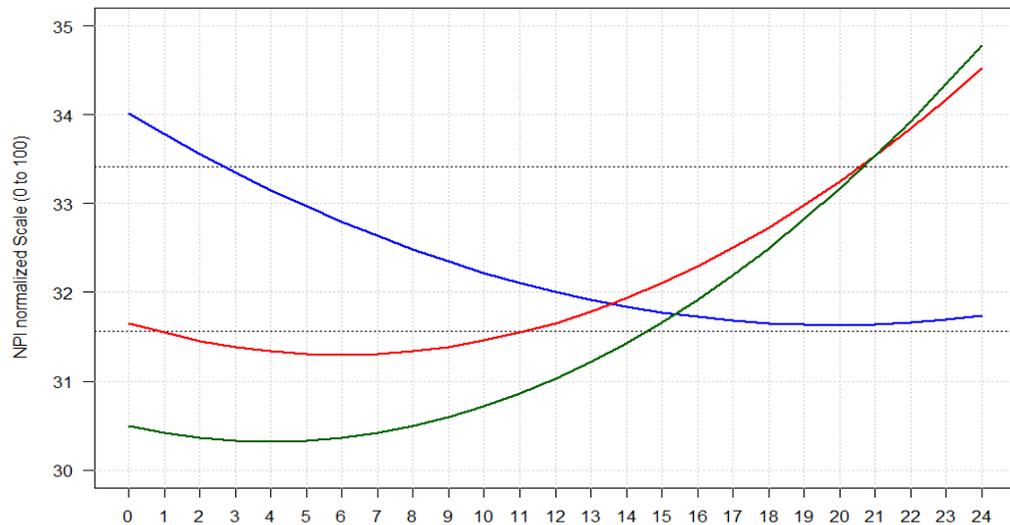
Effet du niveau d'éducation sur déclin cognitif (univarié)

27



Premiers résultats sur autres dimensions

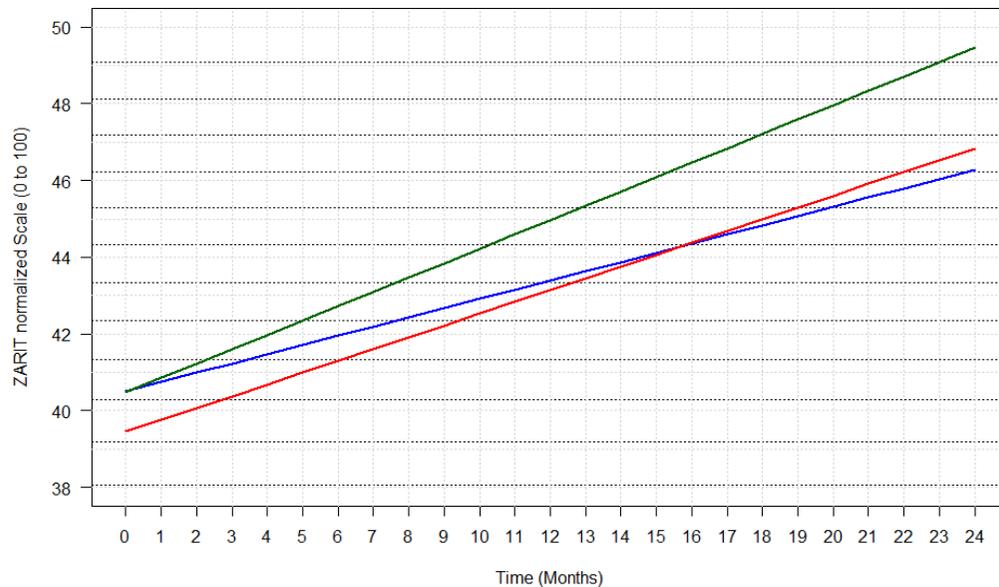
28



niveau d'étude [0-6]]6-11] >11

Raw NPI

Troubles du comportement (fréquence*gravité)



Raw ZARIT

Fardeau de l'aidant

- **Modèle à 3 niveaux**
 - Intercept et pente aléatoires pour tenir compte de la corrélation entre sujets
 - Intercept aléatoire pour tenir compte de la corrélation entre sujets d'un même pays
- **Ajustement**
 - Age, sexe, profession
 - Type d'aidant
 - Traitement de la maladie d'Alzheimer
 - Clinical dementia rating (CDR)

