

# BIBLIODem

## Bulletin bibliographique critique sur la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés

**Volume 16, numéro 5 Mai 2019**

Nombre de Références retenues : **14**

**La veille bibliographique** est réalisée chaque semaine à partir de la base de données bibliographique PubMed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) qui répertorie la littérature scientifique internationale.

**Les bulletins BiblioDem** sont archivés sur les pages de la Bibliothèque virtuelle de l'ISPED : <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem/bulletins.aspx>

**Accès aux documents** (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les articles présentés sont disponibles sur demande à : [coralie.thore@u-bordeaux.fr](mailto:coralie.thore@u-bordeaux.fr)

**Format des références** (liste présentée par ordre alphabétique d'auteur)

Auteur(s). **Titre**. Source.

**Analyse critique** (titre traduit, Synthèse, Commentaires)

**Mots-clés**

**Analysé par** (lecteur de l'article)

1. Coley N, Ngandu T, Lehtisalo J, Soininen H, Vellas B, Richard E, et al. **Adherence to multidomain interventions for dementia prevention: Data from the FINGER and MAPT trials.** *Alzheimers Dement.* 2019. doi:10.1016/j.jalz.2019.03.005

## Analyse critique

Adhésion aux interventions multidomaines dans le cadre de la prévention de la démence : données issues des essais FINGER et MAPT

## Synthèse

La démence étant de nature multifactorielle, et les facteurs de risque étant de mieux en mieux identifiés, les études d'interventions intègrent de plus en plus de composantes et domaines différents. L'objectif est d'augmenter l'effet préventif comparativement aux interventions ciblant un seul facteur de risque. C'est le cas des essais finlandais et français, FINGER et MAPT, qui proposent une intervention intensive sur 2 et 3 ans respectivement, concernant l'alimentation, l'exercice physique, l'entraînement cognitif, et les facteurs de risque vasculaires. Compte tenu de l'efficacité limitée et controversée de ce type d'interventions, les auteurs se sont intéressés à l'adhésion des participants aux différentes composantes des interventions proposées : en effet, les recommandations faites au sujet des comportements de santé, des habitudes de vie, sont généralement moins suivies à long terme que celles relatives à un changement de médication. Au-delà des caractéristiques des participants, l'adhésion peut aussi dépendre de la nature, de l'intensité, et de la démarche des interventions proposées. Ainsi, sur la base de la participation et du suivi observés dans ces deux essais, les auteurs ont mis en évidence :

- Une diminution de l'adhésion en fonction de la complexité et de l'intensité des interventions proposées
- Une adhésion plus importante pour certaines composantes, notamment les consultations cardio-vasculaires, et les conseils nutritionnels
- Une adhésion moins importante pour le programme d'entraînement cognitif informatisé
- Certaines caractéristiques associées à une adhésion moins importante : le fait de fumer, et les symptômes dépressifs.

Les auteurs préconisent des interventions plus personnalisées, avec des contacts en face à face, qui restent plus adaptés à la population âgée, qui tiennent compte de la lourdeur que peut représenter ce type d'interventions pour certains participants, et des caractéristiques de chacun.

## Commentaires

Un article intéressant et utile pour la mise en place d'interventions à visée préventive. On retrouve des éléments connus dans la littérature sur les interventions non médicamenteuses : l'intérêt d'interventions individuelles et personnalisées, l'adaptation des programmes aux besoins et attentes de chacun, le respect du rythme de chacun, les difficultés liées au manque de disponibilité des personnes, et celles liées à l'utilisation du numérique chez les personnes âgées aujourd'hui. Il est essentiel de s'intéresser à l'adhésion et au suivi des interventions proposées et de savoir qui cela concerne. Pour aller plus loin, il aurait été intéressant de prendre en compte le pourcentage de refus de participation, au-delà de l'adhésion aux interventions proposées : le refus de participation aux interventions de façon générale (à combien de personnes ces interventions ont été proposées ? Combien ont refusé ? Pour quelles raisons ? Ces personnes ont-elles un profil/des caractéristiques différents de celles qui ont accepté de participer ?) ; le refus de participation à chaque type d'intervention : multidomaines versus témoin (le nombre de refus est-il différent en fonction de l'intervention proposée, celles-ci n'engageant pas le participant de la même façon, en termes de temps et d'effort notamment...).

## Mots-clés

Essai clinique, Intervention non médicamenteuse, Prévention

Analysé par Valérie Bergua, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Egan MF, Kost J, Voss T, Mukai Y, Aisen PS, Cummings JL, et al. **Randomized Trial of Verubecestat for Prodromal Alzheimer's Disease**. N Engl J Med. 2019;380(15):1408-20. doi:10.1056/NEJMoa1812840

### Analyse critique

Essai randomisé du Verubecestat dans l'Alzheimer prodromal

### Synthèse

Le Verubecestat (Vb) est un inhibiteur des béta sécrétases, enzyme qui coupe le précurseur de la protéine amyloïde et conduit à la formation de cette protéine. Il a été testé en phase III sans succès dans la maladie d'Alzheimer (MA) légère à modérée. Les résultats d'un essai randomisé comparant deux doses de Vb (12 mg et 40 mg) avec un placebo dans la MA prodromale sont présentés. L'essai a porté sur 1454 patients dans 22 pays et 235 centres avec un suivi sur deux ans. Les critères d'inclusions étaient basés sur la batterie RBAN et la positivité au PET amyloïde chez des sujets non déments. Le critère de jugement principal était la CDR-SB. L'essai a été interrompu pour futilité alors que 234 patients, 231 patients et 239 patients des trois groupes avaient complété l'essai.

Le groupe traité par 42 mg avait une évolution plus mauvaise que les patients sous placebo pour la plupart des critères. Le groupe traité par 12 mg était comparable au placebo bien que légèrement plus mauvais.

Le Verubecestat administré pendant deux ans est donc inefficace au stade prodromal de la maladie.

### Commentaires

Une nouvelle désillusion avec le traitement anti-amyloïde, mais cette fois au stade prodromal...

C'est très ennuyeux car s'il faut traiter avant le stade prodromal, c'est toute l'organisation des essais qui est remise en cause. La solution est peut-être dans l'association de traitements comme dans beaucoup de maladies. Mais qui se lancera dans de tels essais.

### Mots-clés

Amyloïde, Essai clinique, Traitement

**Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux**

3. 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. doi:10.1136/bmj.l1495

### Analyse critique

Inactivité physique, maladie cardiométabolique et risque de démence : une méta-analyse sur données individuelles

### Synthèse

L'objectif de cette méta analyse était d'examiner si l'inactivité physique est un facteur de risque de démence, avec un focus particulier sur le rôle des maladies cardiométaboliques dans cette association et sur le biais de causalité inverse résultant de modifications de l'activité physique au cours de la phase préclinique (prodromale) de la démence. Cette méta analyse a réuni 19 études de cohortes observationnelles prospectives, dont les données individuelles des participants pouvaient, et ont été récupérées. L'exposition recherchée était l'inactivité physique, l'événement principal était la démence toutes causes confondues et la MA, l'événement secondaire était la maladie cardiométabolique incidente (diabète, maladie coronarienne, AVC). Les résultats ont été obtenus grâce à une méta analyse à effets aléatoires. Au total 404 840 sujets ont été étudiés dans ce travail (45,5 ans en moyenne et 57,7% de femmes), sans démence initialement, et mesure de l'activité physique à l'inclusion dans leur cohorte. 2044 cas de démences toutes causes confondues et 1602 cas de MA ont été dénombrés. Mesuré moins de 10 ans avant le diagnostic de démence (e.g. le stade préclinique de la démence), l'inactivité physique était associée à une incidence accrue de démence toutes causes confondues (HR 1,40, IC 95%: [1,23 ; 1,71] et de MA (HR 1,36, IC 95% [1,12 ; 1,65]).

Lorsque le potentiel biais de causalité inverse a été considéré, en évaluant l'activité physique  $\geq 10$  ans avant l'apparition de la démence, aucune association n'a été trouvée entre la démence et l'activité physique. L'inactivité physique était systématiquement associée à un risque accru de diabète incident (HR 1,42, IC 95% [1,25 ; 1,61]), de maladie coronarienne (HR 1,24, IC 95% [1,13 ; 1,36]) et d'AVC (HR 1,16, IC 95% [1,05 ; 1,27]). Chez les personnes chez qui la maladie cardiométabolique a précédé la démence, l'inactivité physique n'a pas été associée de manière significative à la démence. Pour confirmer ces résultats, les auteurs suggèrent aux futures études à grande échelle, d'évaluer la quantité cumulative d'activité physique à l'aide de mesures répétées idéalement objectives, grâce à des accéléromètres portables par exemple, et prolonger le suivi de la démence jusqu'à la vieillesse ou le décès pour tous les participants.

### Commentaires

Travail sur une très large population. Les auteurs ont utilisé les données individuelles des participants, et non pas les résultats de chacune des cohortes, ce qui constitue un important travail et qui permet d'avoir une rigueur certaine et une maîtrise des données utilisées. La démence était diagnostiquée à partir des dossiers médicaux, ce qui a permis d'obtenir l'information de tous, et pas seulement de ceux qui ont participé aux examens de suivi. Les auteurs estiment cependant qu'ils ont pu passer à côté de certains cas de démence moins graves que ceux répertoriés dans les dossiers médicaux. Une seule mesure auto déclarative de l'activité physique a été reportée, dont la donnée recueillie est sujette au biais de déclaration, permet aux auteurs de suggérer en fin d'article de mesurer objectivement l'activité physique de l'individu.

### Mots-clés

Alzheimer, Activité physique, Démence, Maladie vasculaire, Méta-analyse

Analysé par **Hermine Pelly, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

4. Knopman DS, Petersen RC, Jack CR, Jr. **A brief history of "Alzheimer disease": Multiple meanings separated by a common name.** *Neurology*. 2019 doi:10.1212/wnl.0000000000007583

### Analyse critique

Une brève histoire de la maladie d'Alzheimer. De nombreuses manières de penser une maladie.

### Synthèse

Pour bien comprendre de quoi l'on parle quand on parle de la maladie d'Alzheimer, les auteurs balayent les cinquante dernières années depuis les années 70 où la MA était considérée comme une maladie du présénium jusqu'au diagnostic ici et maintenant de maladie biologique. Les connaissances et surtout l'orientation des recherches vont dépendre des modèles dans lesquels on s'inscrit. Pour les auteurs, les critères de 1984 « clinicopathologiques » permettaient d'identifier des tableaux d'amnésie progressive modifiant l'autonomie. Le modèle, que l'on peut qualifier de pathobiologique, associe alors un tableau clinique et deux lésions : le dépôt de protéine bêta amyloïde et des DNF (protéine Tau). La valeur prédictive positive (VPP) du diagnostic clinique bonne (81%) est tout de même à tempérer par la fréquence des pathologies associées si une étude anatomo-pathologique a lieu. Dans cette mouvance, le « concept » de trouble cognitif léger amnésique a été inventé afin de repérer plus vite l'installation de la maladie avec grosso modo et selon les études dans le cas des MCI-A, une VPP à 71%. Peu à peu le terme Alzheimer est venu remplacer celui de « démence » et pour les auteurs, on rentra ainsi dans un modèle vernaculaire (ou générique) de la maladie ce qui en clair suppose pour eux que l'on amplifia la fréquence de la maladie en tant que telle (mais bien entendu pas celles des patients « présentant une maladie »... modifiant leur mémoire et leur autonomie). L'ère moderne est désormais celle du modèle pathobiologique ante-mortem avec la possibilité d'arbre diagnostique reposant sur des profils de biomarqueurs ; la négativité de chacun d'entre eux avec toutes les combinaisons de méthodes disponibles conduit à réfuter le diagnostic biologique de la maladie : les malades souffrant d'une autre maladie pour le moment « non identifiable » antemortem.

### Commentaires

Cet article fait partie du TOP 5 des articles à lire. D'abord les trois signataires font eux-même partie de l'histoire de la maladie : il s'agit de David S. Knopman, Ronald-C Petersen et Clifford R. Jack. Il est intéressant de lire un article rédigé par ceux-là même qui firent cette histoire ; a contrario, il ne comporte aucun regard critique. L'histoire contée est celle de la maladie d'Alzheimer et l'enseignement peut-être le plus intéressant de cet article est ce focus. Le sous-titre pourrait-être : comment on a introduit les maladies apparentées auprès de la maladie d'Alzheimer, pour les confondre et comment on a changé de posture et on les a évacuées et désignées comme : « ce n'est pas une MA ». Il faudrait aussi souligner comment depuis 1984, la MA est dans les représentations, le prototype d'une maladie qui rend amnésique alors qu'elle ne fait pas que cela voire qu'elle modifie d'autres fonctions que la mémoire. Cela pourrait être aussi le déroulé linéaire de la maladie d'Alzheimer présénile versus les démences tardives (avec en France le livre éponyme de Delay et Brion, en 1962) puis celle de la confusion dans le terme maladie d'Alzheimer de la MA et des maladies apparentées et le retour à une maladie biologique, la seule, la vraie ! Pour le clinicien ancien, il peut y avoir une relative perplexité face au diagnostic biologique, là où dans la consultation, il demeure, une personne qui se plaint, modifie son autonomie, du fait de troubles de mémoire progressifs (mais pas que) pour qui le terme de troubles neurocognitifs majeurs du DSM V a remplacé celui de démence du DSMIII-R. Le diagnostic clinique s'arrête là avec un projet d'accompagnement à prescrire que la clinique guide, quel que soit le « statut » biologique de la maladie en cause. On comprend que la biologie guide les pistes pharmacologiques à chercher mais attention à se rappeler qu'à biologie égale, l'expression d'une maladie reste différente et influencée par l'environnement du sujet. Il reste à comprendre ce que sont les sujets identifiés dans les cohortes de suivi de sujets sains ou paucisymptomatiques pour qui un « diagnostic biologique » positif est posé mais qui cliniquement ne sont pas malades... voire ne le deviennent pas après un long suivi.

### Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, Diagnostic

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, Lyon

5. Kwok JYY, Kwan JCY, Auyeung M, Mok VCT, Lau CKY, Choi KC, et al. **Effects of Mindfulness Yoga vs Stretching and Resistance Training Exercises on Anxiety and Depression for People With Parkinson Disease: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Neurol. 2019 doi:10.1001/jamaneurol.2019.0534

### Analyse critique

Effet du yoga en pleine conscience versus des exercices d'étirement et de résistance, sur l'anxiété et la dépression chez des patients ayant une maladie de Parkinson.

### Synthèse

La détresse psychologique contribue beaucoup à la détérioration de la qualité de vie des patients ayant une maladie de Parkinson (PK). Actuellement seuls des programmes d'exercices physiques conventionnels constituent les recommandations complémentaires à la pharmacothérapie. Cette étude a pour but d'évaluer une nouvelle approche intégrative psycho-corporelle le Mindfulness Yoga (MY) comparativement à une technique conventionnelle, exercices de Stretching et Resistance Training (SRTE) chez des patients avec PK, sur la détresse psychologique, la santé physique, le bien-être spirituel, et la qualité de vie.

Il s'agit d'un essai multicentrique randomisé en 2 bras MY vs groupe témoin SRTE avec 8 semaines d'intervention, 1 séance 90'/semaine MY vs 1 séance 60'/semaine SRTE, additionné de recommandations de pratiques à la maison 2X par semaine. L'intervention MY comprenait 12 postures basiques de yoga, 15' de pratique de la respiration, 15' de méditation Mindfulness. Les exercices aérobies SRTE étaient composés d'échauffement, d'exercices de résistance avec objets et d'étirements. Le critère de jugement principal était les mesures de la symptomatologie anxieuse et dépressive (HADS), et les critères secondaires incluaient la sévérité des symptômes moteurs (MDS-UPDRS), la mobilité, le bien être spirituel en terme de difficulté perçue et équanimité perçue et la qualité de vie (HRQOL). Les évaluations ont été réalisées à T0, T1 (fin d'intervention) et T2 (3 mois post intervention). Les patients étaient en phase « on » du traitement levodopa, et classés sur échelle Hoehn et Yahr du stade 1 (maladie unilatérale) au stade 3 (maladie unilatérale légère à modérée avec une certaine instabilité posturale, physiquement autonome). Sur 187 patients (vivant au domicile) présélectionnés, 138 ont été inclus (âge moyen 63,6 ans, 52,9% de femmes), dont 71 randomisés dans le groupe MY et 67 dans le groupe SRTE.

Les résultats des analyses en intention de traiter mettent en évidence une amélioration significativement supérieure dans le groupe MY vs SRTE à T1 mais aussi à T2, pour le niveau d'anxiété et de dépression, les items difficulté et équanimité perçue, et la qualité de vie, amélioration considérée cliniquement significative. Par contre, le bénéfice est le même pour les 2 groupes sur les symptômes moteurs et mobilité.

### Commentaires

L'étude est intéressante, bien menée sur le plan méthodologique avec un échantillon relativement important. Le recours additionnel au Mindfulness Yoga est préconisé pour une prise en charge plus holistique dans le programme de réhabilitation des patients atteints de la maladie de Parkinson au stade léger à modéré, en particulier pour la gestion du stress et de l'humeur dépressive.

Le programme Mindfulness semble varier du programme MBSR (mindfulness based stress reduction) classique (Kabat-Zinn) avec une prédominance de postures physiques de yoga, sur les temps de méditation seule mais les auteurs ne donnent pas d'informations à ce sujet, ni sur une adaptation éventuelle des postures au vu du stade de sévérité de la maladie des participants (2/3 en stade 3).

Les outils de mesure de certaines variables peuvent faire l'objet de quelques remarques. En effet, l'échelle anxiété/dépression HARS est une échelle courte (7 items par cluster) conçue pour des patients hospitalisés, par ailleurs le bien-être est opérationnalisé par deux items seulement.

Le terme de « spiritual well-being » nous paraît discutable. Que recouvre-t-il ? Les items mesurés peuvent faire référence à un état de stabilité émotionnelle et d'équilibre mental, ce qui nous suggère davantage un concept de « bien-être psycho-émotionnel ». Du fait du contexte culturel (asiatique), on peut aussi imaginer que ces derniers n'étaient pas novices dans la pratique psycho-corporelle.

### Mots-clés

Anxiété, Démence, Dépression, Essai contrôlé randomisé, Thérapie non médicamenteuse

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Nouvelle Aquitaine

© BiblioDem

6. Lleo A, Alcolea D, Martinez-Lage P, Scheltens P, Parnetti L, Poirier J, et al. **Longitudinal cerebrospinal fluid biomarker trajectories along the Alzheimer's disease continuum in the BIOMARKAPD study**. *Alzheimers Dement*. 2019 doi:10.1016/j.jalz.2019.01.015

### Analyse critique

Trajectoires de biomarqueurs du liquide cébrospinal dans la maladie d'Alzheimer : l'étude BIOMARKAPD.

### Synthèse

Cette étude porte sur 467 sujets issus de la cohorte multicentrique BIOMARKAPD. A l'inclusion, l'examen clinique classifie 11 sujets MA, 128 sujets MCI, 75 avec un déclin cognitif subjectif (DCS) et 154 sujets témoins. Au cours du suivi, 95% des participants présentent au plus deux ponctions lombaires (temps médian entre deux examens=2 ans ; écart interquartile=0,2 ; 6,2 ans). Les niveaux de A $\beta$ 1-42, A $\beta$ 1-40 et A $\beta$ 1-38 ont été collectés à l'inclusion, et les niveaux de t-Tau, p-Tau, YKL-40 et neurofilaments à l'inclusion et au cours du suivi. Les trajectoires des biomarqueurs longitudinaux ont été analysées dans les 4 groupes (MA, MCI, DCS, témoins) en fonction : (i) de l'âge sans stratification particulière et (ii) du temps depuis l'entrée dans l'étude en comparant les l'ApoE  $\epsilon$ 4+ et ApoE  $\epsilon$ 4- d'une part, et les A $\beta$ + et A $\beta$ - à l'inclusion d'autre part. Une analyse a aussi été menée chez les sujets en phase préclinique de MA uniquement (DCS et témoins) classifiés en : stade 0 (A $\beta$ 1-42- et t-Tau, p-Tau normaux), stade 1 (A $\beta$ 1-42+ et t-Tau, p-Tau normaux), stades 2-3 (A $\beta$ 1-42+ et t-Tau, p-Tau élevés ou A $\beta$ 1-42+ et déclin cognitif subtil ou troubles cognitifs) et SNAP (A $\beta$ 1-42- et t-Tau, p-Tau élevés).

Comme attendu les groupes MA et MCI ont des niveaux de t-Tau, p-Tau, neurofilaments et YKL-40 plus élevés que les autres groupes à l'inclusion. Globalement, les trois marqueurs de lésion neuronale et la protéine astrocytaire (YKL-40) étudiée augmente avec l'âge. Seul le groupe MA se différencie des tendances du vieillissement normal avec une diminution des niveaux de t-Tau et p-Tau (1% par unité d'âge). D'autre part, les résultats montrent que les niveaux moyens de t-Tau et p-Tau restent stables au cours du suivi tandis que les niveaux de neurofilaments et YKL-40 augmentent, quel que soit le sous-groupe, le statut A $\beta$  initial et ApoE $\epsilon$ 4. En phase préclinique, les biomarqueurs n'ont pas montré de tendances particulières en fonction du stade.

### Commentaires

Les principaux atouts de cette étude résident dans la disponibilité de données longitudinales de biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) sur un échantillon relativement grand et la considération d'un sous-ensemble de participants en phase préclinique de MA à l'inclusion. De plus, cette étude multicentrique mène toutes ses analyses dans un laboratoire commun avec les mêmes lots de tests et des techniciens ayant une longue expérience de la manipulation de ces biomarqueurs. Cependant, les protocoles cliniques n'étaient pas harmonisés entre les centres, ce qui explique qu'ils n'ont pas pu évaluer les changements cliniques au cours du temps. De même, les comorbidités et des données d'imagerie structurale n'ont pas été collectées.

D'autre part, et comme le spécifient les auteurs, la période de suivi peut-être encore trop courte pour détecter des changements significatifs dans les marqueurs de lésion neuronale dans le LCS au cours de l'évolution de la MA. D'autre part, bien que les biomarqueurs jouent un rôle majeur dans la caractérisation des différents stades de la maladie dans la pratique clinique et dans les essais cliniques, il faudrait aussi pouvoir tenir compte du changement potentiel de statut au cours du suivi – non discuté ici.

### Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Inflammation, Liquide cébrospinal, tau

Analysé par Maude Wagner, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Maillard P, Fletcher E, Singh B, Martinez O, Johnson DK, Olichney JM, et al. **Cerebral white matter free water: A sensitive biomarker of cognition and function.** *Neurology.* 2019 doi:10.1212/wnl.0000000000007449

### Analyse critique

L'eau libre de la substance blanche cérébrale : un biomarqueur sensible aux performances cognitives et fonctionnelles

### Synthèse

Il a été décrit que l'intégrité microstructurale de la substance blanche, évaluée par les paramètres du tenseur de diffusion (DTI), tels que la fraction d'anisotropie (FA) et la diffusivité moyenne (MD), était altérée des années avant l'apparition des hypersignaux de la substance blanche (HSB) liés aux facteurs de risque cardio-vasculaires. Cependant, ces paramètres sont susceptibles d'être contaminés par l'eau libre (EL) extracellulaire non restreinte à son microenvironnement local, et il a été montré que la mesure de cette EL permettait d'améliorer la spécificité des paramètres DTI. L'objectif de ce travail était d'évaluer la valeur prédictive de l'EL sur les performances cognitives et fonctionnelles en population générale (Université de Californie). Une évaluation clinique a été réalisée annuellement et comprenait une évaluation des fonctions exécutives, et de la mémoire épisodique pour l'évaluation cognitive, et l'échelle « Clinical Dementia Rating » (CDR). Une IRM 1,5T a été réalisée pour la mesure du contenu moyen en EL, de la FA et la MD corrigées de l'EL dans la substance blanche globale, et du volume des HSB. Une IRM de suivi a été réalisée chez 224 sujets et des modèles mixtes ont été utilisés par les analyses longitudinales. Au total, 312 sujets ont été inclus (âge moyen  $77,7 \pm 7,7$ , 52,6% de femmes). Un plus grand contenu en EL et un plus grand volume d'HSB étaient associés à de moins bonnes performances cognitives, et à un score CDR plus élevé, avec un effet plus important de l'EL sur le CDR (risque de  $CDR \geq 1$  par rapport à 0, pour l'EL : OR 3,14, IC 95% 1,89-5,55,  $p < 0,001$  ; pour les HSB : OR 1,61, IC 95% 1,04-2,56,  $p = 0,035$ ). De même, l'EL et les HSB étaient associés à un déclin plus rapide des performances cognitives, et à un risque plus élevé de passer vers un score CDR plus sévère. Chez les patients ayant eu une IRM de suivi, seuls les changements du contenu en EL étaient associés à un déclin cognitif ( $\beta = -0,34$ ,  $p < 0,001$  et  $\beta = -0,38$ ,  $p < 0,001$  pour la mémoire épisodique et les fonctions exécutives, respectivement). Aucun paramètre IRM n'était associé aux changements du CDR. Des analyses supplémentaires consistant à ajouter le volume de l'hippocampe en covariable, et à exclure les patients les plus sévères, n'ont pas modifié les résultats. Des analyses de médiation ont également été réalisées montrant que l'effet des HSB sur les scores cliniques était médié par l'EL, avec un fort effet direct de l'EL sur les scores cliniques ( $p < 0,01$ ). Pour conclure, parmi les paramètres IRM analysés, le contenu en EL était le marqueur le plus prédictif des performances cognitives et du CDR dans une population de sujets âgés.

### Commentaires

Cet article est très intéressant puisqu'il met en avant un biomarqueur pronostique encore peu utilisé dans les études portant sur la cognition. En plus d'élargir la compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans le déclin cognitif, il interroge sur la pertinence à continuer à mesurer l'intégrité microstructurale de la substance blanche avec les paramètres DTI les plus couramment utilisés (FA, MD), par rapport au contenu en EL qui apparaît être un marqueur plus spécifique. Les auteurs suggèrent de corriger ces paramètres par l'EL. De plus, des analyses complémentaires ont été réalisées dans la substance blanche d'apparence normale, ne modifiant pas les résultats. Il pourra être intéressant dans le futur, d'évaluer s'il existe des moyens d'interventions pouvant avoir un impact sur l'intégrité microstructurale de la substance blanche, afin de retarder l'apparition des anomalies macrostructurales et le déclin cognitif.

### Mots-clés

Biomarqueurs, IRM, Tenseur de diffusion, Pronostic

Analysé par Sharmilla Sagnier, Unité Neuro-Vasculaire Bordeaux



8. Mattsson N, Cullen NC, Andreasson U, Zetterberg H, Blennow K. **Association Between Longitudinal Plasma Neurofilament Light and Neurodegeneration in Patients With Alzheimer Disease.** JAMA Neurol. 2019 doi:10.1001/jamaneurol.2019.0765

### Analyse critique

Association entre l'évolution longitudinale des neurofilaments à chaîne légère dans le plasma et la neurodégénérescence chez des patients Alzheimer.

### Synthèse

Les neurofilaments à chaîne légère (Neurofilament Light ; NfL) du liquide cébrospinal (LCS) représentent un biomarqueur sensible des lésions neuroaxonales. L'objectif de cette étude était d'examiner l'évolution longitudinale des NfL dans le plasma en relation avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA) et les biomarqueurs validés de la MA.

L'étude porte sur 1 583 participants (âge moyen à l'inclusion 72,9 [7,1] ans ; 45,2% de femmes) de l'étude multicentrique américaine ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study) bénéficiant d'un recueil annuel d'échantillons plasmatiques (jusqu'à près de 11 ans après l'inclusion) : 401 participants ne présentaient pas de troubles cognitifs (témoins), 855 des troubles cognitifs légers (MCI), 327 une maladie d'Alzheimer.

Les auteurs ont testé l'évolution des NfLs dans plusieurs modèles linéaires à effets mixtes (LME, ajustés sur âge, sexe) avec comme variable réponse les niveaux longitudinaux de NfL et comme variables explicatives : (1) le groupe diagnostique ; (2) les biomarqueurs du LCS à l'inclusion ( $A\beta$ , t-tau, p-tau) ; (3) les biomarqueurs de neuroimagerie à l'inclusion (volume hippocampique, épaisseur corticale temporale, lésions de la substance blanche, FDG-PET) ; (4) les performances aux tests cognitifs à l'inclusion (MMSE, ADAS-COG à 11 items, CDR-SB) ; (5) de la même façon en stratifiant selon le groupe diagnostique, puis selon la classification A/T/N (pathologie amyloïde/tau/neurodégénérative) ; (6) Ils ont également évalué les corrélations entre les niveaux longitudinaux de NfL et les niveaux longitudinaux des autres biomarqueurs (plus précisément entre leurs pentes aléatoires estimées par LME). Les tests ont été corrigés pour comparaisons multiples (procédure Benjamini-Hochberg/FDR)

Les niveaux moyens de NfL à l'inclusion différaient entre les groupes : témoins (32,1 ng/L) < MCI (37,9 ng/L) < MA (45,9 ng/L) ; ainsi que leur augmentation au cours du temps: témoins (2,4 ng/L/an) < MCI (2,7 ng/L/an) < MA (4,9 ng/L/an). Toutes les variables testées étaient associées aux niveaux de NfL à l'inclusion et à son évolution au cours du temps. Les niveaux de NfL à l'inclusion et son évolution au cours du temps étaient supérieurs chez les N+ (système classification ATN).

### Commentaires

Dans l'ensemble, les résultats suggèrent que les niveaux plasmatiques de NfL augmentent au cours du développement de la MA et pourraient représenter un biomarqueur non invasif de neurodégénérescence indépendant de la pathologie amyloïde (les plus faibles évolutions de NfL étant observées chez les T- N-, indépendamment du statut  $A\beta$ ).

Jusqu'ici pas d'étude sur l'évolution longitudinale des NfL dans le plasma dans la MA (seulement des études transversales en accord avec les résultats obtenus ici à l'inclusion).

Davantage d'études sur des populations différentes (notamment avec un sexe-ratio non inversé) sont nécessaires pour répliquer ces résultats et pour définir et standardiser des seuils applicables en clinique ; mais peu d'études doivent disposer de telles données, notamment de données répétées pour NfL, de multiples biomarqueurs validés de MA... (à noter que les PET tau et amyloïde sont les deux absents de ce riche panel de biomarqueurs).

### Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueur, Plasma

Analysé par Sophie Lefevre Arbogast, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ, Jack CR, Boyle PA, Arfanakis K, et al. **Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report.** Brain. 2019. doi:10.1093/brain/awz099

## Analyse critique

Consensus d'un groupe de travail sur l'encéphalopathie à TDP-43 de prédominance limbique (LATE)

## Synthèse

Des études récentes ont mis en évidence une nouvelle entité clinico-pathologique appelée LATE (pour Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy).

Cette revue a pour objectif de décrire et promouvoir cette entité qui paraît sous-estimée. Le contexte global est celui de la reconnaissance d'une multiplicité de lésions neuropathologiques chez le sujet de plus de 80 ans, où les comorbidités sont la règle plutôt que l'exception. La revue décrit successivement les aspects neuropathologiques, cliniques et génétiques de cette entité, mais aussi les frontières avec les autres entités.

Très brièvement, on retient les éléments suivants. Une neuropathologie de type LATE est associée le plus souvent à un syndrome amnésique progressif du sujet âgé voire très âgé, qui ressemble à celui d'une maladie d'Alzheimer (MA), et d'évolution plutôt lente. Chez les sujets très âgés, cette protéinopathie est souvent associée à une sclérose hippocampique (SH), mais sans les signes cliniques habituels de Démence Fronto Tempotale (DFT) ou Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA). Une LATE peut s'accompagner de troubles cognitifs même sans neuropathologie associée. Il est possible à l'inverse d'avoir des lésions neuropathologiques de LATE sans symptômes cliniques, ce qui pourrait être un stade pré-clinique de la maladie. Les sujets associant MA et LATE évolueraient plus rapidement. Sur le plan neuropsychologique, une atteinte sévère de la mémoire épisodique avec une fluence verbale relativement préservée est évocatrice de LATE. Les signes comportementaux associés sont encore mal décrits.

Sur le plan des biomarqueurs, cette entité serait à l'origine de certains SNAP (Suspected non tau pathology) et des profils A+, T- et N+, et A-, T- N+ de la classification de Jack (2016). Il n'y a pas encore de biomarqueur spécifique de TDP-43.

L'analyse des données neuropathologiques suggère une progression des lésions de l'amygdale, à l'hippocampe puis aux gyri frontaux médians. Le groupe de consensus propose que ces trois régions soient toujours examinées pour rechercher un LATE à l'autopsie. La SH n'est présente que dans un sous-groupe de LATE, et n'est ni spécifique ni suffisante pour son diagnostic.

L'atrophie en IRM est prédominante dans les structures temporales mésiales, et plus importante que celle attendue en cas de MA. Elle peut s'associer à une atrophie des structures frontales.

Sur le plan génétique, LATE est associée à 5 gènes : GRN, TMEM106B, ABCC9, KCNMB2, ApoE, ce qui suggère à la fois une pathogénie liée à MA et DFT, mais aussi des mécanismes spécifiques.

## Commentaires

L'article est très complet, notamment sur les aspects neuropathologiques, clair mais difficilement résumable.

En l'absence de biomarqueurs pour cette nouvelle entité, l'impact clinique est pour le moment limité. Les auteurs reconnaissent qu'il n'est pas possible de faire un diagnostic pré-mortem. De nombreuses questions restent posées, notamment sur les poids respectifs des neuropathologies associées (MA, DFT, mais aussi corps de Lewy, grains argyrophiles...) sans parler de l'atteinte vasculaire.

Ceci dit, les études clinicopathologiques qui ont été la base de ce travail sont aussi indispensables que passionnantes pour comprendre ce vaste domaine des démences du sujet âgé. Ce LATE ne vient pas simplifier les choses, certes, mais l'article est très utile pour la compréhension de cette complexité.

Sur le plan clinique, LATE contribue à rendre compte d'un certain nombre de patients dont les MA sont atypiques cliniquement dans leur tableau ou leur évolution, et pour lesquelles les biomarqueurs de MA sont négatifs à la surprise du clinicien.

De plus, trouver des thérapeutiques ne pourra survenir que sur des patients bien caractérisés.

## Mots-clés

Biomarqueur, Démence, Neuropathologie, TDP-43

Analysé par **Sophie Auriacombe, CMRR Nouvelle Aquitaine**

10. Pontecorvo MJ, Devous MD, Kennedy I, Navitsky M, Lu M, Galante N, et al. **A multicentre longitudinal study of flortaucipir (18F) in normal ageing, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia.** Brain. 2019 doi:10.1093/brain/awz090

### Analyse critique

Étude longitudinale multicentrique de la TEP-Tau (18F-Flortaucipir) dans le vieillissement, le trouble cognitif léger et la maladie d'Alzheimer.

### Synthèse

Le développement récent de la TEP-Tau offre désormais la possibilité d'étudier in vivo le développement de la taupathie en fonction de l'âge, de l'amyloïdopathie et de l'apparition des troubles cognitifs en lien avec la maladie d'Alzheimer (MA). Les auteurs rapportent ici une étude multicentrique longitudinale incluant 202 participants de plus de 50 ans, dont 57 sans trouble cognitif, 97 avec un trouble cognitif léger et 48 avec une MA cliniquement possible ou probable selon les critères de McKhann. A l'inclusion, un bilan neuropsychologique était réalisé, ainsi qu'une TEP-amyloïde et une TEP-Tau. Après 9 mois et 18 mois de suivi, la plupart des participants ont eu une nouvelle TEP-Tau et un nouveau bilan neuropsychologique. Les auteurs ont observés : (1) une augmentation significative de la charge lésionnelle Tau (Flortaucipir SUVr) au cours du temps chez les patients amyloïdes positifs seulement, corrélée avec la charge lésionnelle à l'inclusion et inversement corrélée à l'âge ; (2) une évolution régionale sur 18 mois de la taupathie dépendante de la charge initiale : dans le groupe avec un faible SUVr initial, le développement de la taupathie se fait essentiellement dans les cortex temporaux inférieurs et latéraux ainsi que le cingulum postérieur, alors qu'il se fait vers les cortex pariéto-occipitaux pour les charges lésionnelles initiales modérées et vers le cortex frontal pour les sujets les plus atteints initialement ; (3) une corrélation inverse entre la charge lésionnelle tau (initiale et son évolution au cours du temps) et les performances au MMSE et à l'ADAS.

### Commentaires

Il s'agit de la deuxième étude rapportant une analyse longitudinale en TEP-Tau dans la MA, après celle de Jack et al. (Brain, 2018. Voir aussi Hanseeuw et al, 2019, chez des sujets âgés sains). Malgré les différences sur le recrutement et les méthodes d'analyse, ces deux études rapportent des résultats similaires concernant l'augmentation longitudinale de la charge lésionnelle tau (même taille d'effet) qui ne s'observe que chez des sujets amyloïdes positifs, ce qui suggère que la dissémination de la taupathie au-delà du cortex temporal (Braak III/IV vers V/VI) n'est possible qu'en présence de lésions amyloïdes néocorticales. Ces deux études s'accordent également sur le fait que la progression de la taupathie est d'autant plus sévère chez les sujets jeunes, ce qui pourrait expliquer la progression plus rapide de la maladie souvent observée cliniquement chez ces patients. Enfin, ces études supportent une théorie « prion-like » de dissémination de la taupathie et offre une démonstration in vivo de la pertinence des stades de Braak en montrant que l'évolution régionale de la taupathie dépend de sa sévérité initiale et de sa localisation initiale, avec une atteinte limbique et temporale s'étendant ensuite dans les régions corticales associatives. Sur le plan pratique, ces études montrent qu'il serait pertinent d'utiliser la TEP-Tau pour « enrichir » les essais cliniques en déclineur rapide et augmenter leur puissance. De plus, cette dernière étude suggère que le processus pathologique le plus pertinent à stopper pour bloquer l'évolution de la MA serait la dynamique d'évolution de la taupathie (contrairement à l'amyloïdopathie qui reste relativement stable au cours du temps) : les immunothérapies anti-tau sont actuellement en phase II. Affaire à suivre...

Notons pour finir que tous les auteurs de cette étude (sauf un) font parti du laboratoire possédant le brevet du radiotracteur (Avid/Lilly)...

### Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, PET, tau, Vieillesse

Analysé par Vincent Planche, CMRR Nouvelle Aquitaine

11. Rabinovici GD, Gatsonis C, Apgar C, Chaudhary K, Gareen I, Hanna L, et al. **Association of Amyloid Positron Emission Tomography With Subsequent Change in Clinical Management Among Medicare Beneficiaries With Mild Cognitive Impairment or Dementia.** *Jama.* 2019;321(13):1286-94. doi:10.1001/jama.2019.2000

### Analyse critique

Association entre TEP-amyloïde et modifications de la prise en charge clinique chez les bénéficiaires Medicare ayant des troubles cognitifs légers ou une démence

### Synthèse

Cette étude a été réalisée dans un contexte américain où le PET-amyloïde est remboursé pour son utilisation en pratique clinique (sous réserve du respect des critères d'utilisation) mais où les assurances santé Medicare et Medicaid ont décidé en 2013 que les preuves de son utilité n'étaient pas suffisantes pour continuer à le rembourser et qu'il fallait mettre en place des études évaluant son intérêt. L'étude IDEAS a été mise en place dans ce contexte, pour évaluer 1/ si le PET-amyloïde modifiait la prise en charge clinique des patients ; 2/ et s'il modifiait le devenir des patients. Seul le 1er objectif est reporté ici.

Plus de 11 000 patients, MCI et déments, ont été inclus par près de 950 spécialistes de la démence. Tous les patients ont eu une évaluation pré-PET, un PET-amyloïde (avec l'un des 3 marqueurs), et une évaluation post-PET à 90 jours. L'objectif était d'étudier les changements de prise en charge clinique entre l'évaluation pré et post-PET sur un indicateur combiné incluant : 1/ les modifications de traitements anti-démenciels ; 2/ les modifications d'autres traitements ; 3/ les modifications de conseils sur la sécurité et la planification de l'avenir.

En pré-PET, le diagnostic étiologique était une MA pour 77% des patients ; 34% des MCI et 59% des déments prenaient un traitement anti-cholinestérasique. Le PET était positif chez 55% des MCI et 70% des déments. Après connaissance du PET des changements sur le critère composite de prise en charge sont rapportés pour plus de 60% des patients (60,2% des MCI et 63,5% des déments). Et en cas de changements les médecins estiment que le PET a contribué de manière substantielle à ce changement. Ces changements concernent notamment les anti-cholinestérasiques dont la prescription augmente de façon importante chez les patients PET + (de 40% à 81% pour les MCI et de 63% à 91% pour les déments). Ces changements concernent beaucoup plus les patients PET +, tandis que chez les patients PET – la diminution de prescription des anti-cholinestérasiques était modérée (de 27% à 24% chez les MCI et de 50% à 43% chez les déments).

Après PET, le diagnostic étiologique passait de MA à non-MA chez 25% des patients et de non-MA à MA chez 10%

### Commentaires

Enorme étude avec plus de 11 000 patients inclus sur une période relativement courte de 19 mois, qui montre un impact important de la connaissance d'une positivité PET sur la prescription d'anti-cholinestérasiques avec plus de 90% de déments sous anti-cholinestérasiques quand ils sont PET +. Mais il faut aussi noter une prescription très importante chez les MCI avec 1/3 traités avant PET et 80% des MCI PET + traités, alors que les essais n'ont pas démontré d'effet à ce stade.

Par contre la connaissance du PET semble aussi entraîner une diminution des explorations, notamment neuropsychologiques (les résultats détaillés ne sont pas présentés dans le papier) : c'est évidemment dommage car bien utile pour le suivi clinique des patients.

L'éditorial associé à ce papier souligne bien la déconnexion entre le diagnostic étiologique clinique et les résultats du PET, avec plus d'1/3 des patients ayant un diagnostic de MA incorrect (PET -). Cela peut avoir des implications importantes pour l'inclusion dans de futurs essais.

La suite de cette étude, si elle montre un impact sur des indicateurs de santé des patients, sera bien sûr très intéressante, apportant un argument sur l'efficacité d'une prise en charge adaptée à l'étiologie. Néanmoins dans un contexte de restriction budgétaire et en l'absence de traitements vraiment spécifiques, on peut s'interroger sur le réel intérêt du PET-amyloïde pour la prise en charge.

### Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, PET, Prise en charge

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

12. Scheepers L, Jacobsson LTH, Kern S, Johansson L, Dehlin M, Skoog I. **Urate and risk of Alzheimer's disease and vascular dementia: A population-based study.** *Alzheimers Dement.* 2019 doi:10.1016/j.jalz.2019.01.014

## Analyse critique

Uricémie et risque de maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire.

## Synthèse

L'acide urique est connu pour ses propriétés antioxydantes ; certaines études suggèrent ainsi qu'une faible concentration sanguine en acide urique serait associée à une augmentation du risque de démence. D'un autre côté, l'hyperuricémie est également associée à un risque cardio-vasculaire élevé et donc potentiellement à une augmentation du risque de démence, notamment vasculaire. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'association entre la concentration sanguine en acide urique à « midlife » et l'incidence de la démence toute cause puis selon les sous-types de démence. Dans cette cohorte suédoise, débutée en 1968-1969, 1462 femmes âgées de 38 à 60 ans (moyenne = 47 +/- 6 ans) ont été suivies durant 44 ans (moyenne=33 +/- 11 ans). Une mesure de l'uricémie était disponible à l'inclusion (n=1447, 233,8 +/- 75 mmol/L) et 24 ans après l'inclusion (n=806, 271,3 +/- 73 mmol/L). Une uricémie plus élevée était associée à un âge plus avancé et à un moins bon profil métabolique (IMC, tension, cholestérol, triglycérides élevés et moindre débit de filtration glomérulaire). Durant le suivi, 320 cas de démence ont été diagnostiqués (dont 151 MA, 52 démences vasculaires et 91 démences mixtes). Les diagnostics de démence ont été réalisés soit à partir de dossiers médicaux ou de registres d'hôpitaux (n=84), soit après un examen clinique du participant et/ou interview d'un informant proche (n=129), soit les deux (n=97). Des modèles de Cox ont été réalisés pour étudier l'association entre uricémie et incidence de la démence, en tenant compte du risque compétitif de décès. Après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion (âge, IMC, HTA, triglycérides, cholestérol, alcool, tabac, débit de filtration glomérulaire, niveau socio-économique, éducation), une uricémie élevée était associée à un risque diminué de démence et de MA (aHR 0,83 [0,72–0,96], aHR 0,77 [0,63–0,94]) et il existe une association protectrice à la limite de la significativité pour la démence vasculaire (aHR 0,69 [0,47–1,00]). Lorsque l'uricémie était divisée en catégories (bas, moyen, haut), il persistait un risque augmenté de démence chez les sujets avec une concentration haute (vs basse) tandis que les associations avec la MA et la démence vasculaire étaient à la limite de la significativité (aHR 0,64 [0,38-1,08] et aHR 0,51 [0,25-1,02]). Les auteurs concluent que l'acide urique pourrait avoir un rôle protecteur dans le développement de la démence, ceci quel que soit le type de démence.

## Commentaires

Cette étude pose la question intéressante de la place des antioxydants dans la prise en charge thérapeutique de la MA, et plus largement de la démence.

Elle bénéficie de données de qualité traitées par des méthodes statistiques appropriées. A noter, tout de même, quelques limites : échantillon uniquement féminin, mesure de l'uricémie assez précoce par rapport à la date de diagnostic de démence (en moyenne 16 ans d'écart +/- 10 entre uricémie et diagnostic de démence).

Plusieurs éléments restent également à approfondir pour conclure à un effet bénéfique d'une concentration élevée d'acide urique sur la prévention de la démence. En effet, cette étude ne semble pas pouvoir étudier correctement un éventuel effet néfaste de l'hyperuricémie sur la démence étant donné les pourcentages faibles de sujets présentant une hyperuricémie (> 404 mmol/L) : 1,9% et 5,7% des sujets à l'inclusion et à 24 ans respectivement. D'autre part, ces résultats nécessitent d'être répliqués car seules 2 études longitudinales sur le sujet existent : la Dutch Rotterdam Study en faveur d'un effet protecteur de l'acide urique pour la MA et l'étude des Trois Cités en faveur d'un risque augmenté de démence – particulièrement vasculaire ou mixte – chez les sujets avec une uricémie élevée. Les mécanismes sous-jacents seraient également à mieux élucider.

## Mots-clés

Antioxydants, Démence, Marqueurs sanguins

Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

13. Stern RA, Adler CH, Chen K, Navitsky M, Luo J, Dodick DW, et al. **Tau Positron-Emission Tomography in Former National Football League Players**. N Engl J Med. 2019  
doi:10.1056/NEJMoa1900757

### Analyse critique

Tomographie à émission de positons de Tau chez d'anciens joueurs professionnels de football américain.

### Synthèse

L'encéphalopathie traumatique chronique (ETC) est une maladie neurodégénérative associée à une exposition répétée à des impacts au niveau cérébral qui sont observés en particulier dans les sports de contact. La maladie se caractérise au niveau neuropathologique par des dépôts de filaments hélicoïdaux liés à la protéine Tau dans les neurones ou les astrocytes. Les agrégats de Tau sont observés initialement dans le cortex frontal, temporal et pariétal, et dans les stades plus avancés de la maladie, la distribution de Tau s'étend aux lobes médio temporaux, au diencephale et au tronc cérébral. Cette distribution se distingue des autres maladies neurodégénératives, incluant d'autres taupathies telles que la maladie d'Alzheimer (MA) et certaines formes de dégénérescence fronto temporales. Contrairement à la MA, le dépôt de plaques amyloïdes ne s'observe qu'à des stades avancés. Bien que les personnes ayant un tableau neuropathologique de ETC expriment des troubles cognitifs, de l'humeur et comportementaux, il n'est pas évident de déterminer si ces caractéristiques sont associées à des dépôts régionaux de Tau, une dégénérescence neuronales liée à Tau ou aux autres conséquences des traumatismes crâniens. Comme le diagnostic d'ETC est essentiellement neuropathologique (post-mortem), l'identification de la maladie durant la vie pourrait permettre d'en préciser l'épidémiologie, les facteurs de risque et le devenir, et pourrait permettre la mise en place d'essais de traitement ou de prévention. Les auteurs se propose d'évaluer la TEP Tau pour comparer le cerveau de joueurs professionnels de Football américain ayant des symptômes cognitifs, d'humeur ou comportementaux à des cerveaux de sujets asymptomatiques sans antécédents de traumatismes crâniens.

L'échantillon était constitué de 26 anciens joueurs professionnels et 31 sujets témoins. Une TEP Tau au flortaucipir et Abeta au florbetapir ont été effectuées. La TEP Tau révélait un marquage plus important chez les joueurs dans les régions frontales supérieures bilatérales, médial temporales bilatérales et pariétales gauches, qui sont les régions atteintes dans les études neuropathologiques. Même si les tests neuropsychologiques étaient altérés chez les joueurs, ceux-ci ne montraient pas davantage de marquage ABeta que les témoins

### Commentaires

L'utilisation de la TEP Tau marque les mêmes régions que celles identifiées par les études neuropathologiques et suggèrent que cette technique peut être utilisée du vivant du sujet pour établir un diagnostic, d'autant plus que la TEP amyloïde se révèle non pertinente dans ce groupe de sujets.

### Mots-clés

Diagnostic, Encéphalopathie, TEP, tau

**Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

14. Wittenberg R, Knapp M, Hu B, Comas-Herrera A, King D, Rehill A, et al. **The Costs of Dementia in England**. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 doi:10.1002/gps.5113

### Analyse critique

Les coûts de la démence en Angleterre

### Synthèse

Cette étude est une estimation des coûts de la démence en Angleterre en 2015 (coût annuel global, et coût moyen par habitant), à partir de données nationales actualisées, issues de sources multiples: données de prévalence par niveaux de sévérité et classe d'âge, utilisation de ressources médicales et sociales et leurs coûts unitaires, autres services restant à charge. Ces données ont été entrées dans un modèle de macrosimulation fine.

Environ 690 000 personnes sont atteintes de démence en Angleterre, dont 565 000 (82%), ambulatoires ou en établissement, reçoivent des soins autofinancés. Le coût global annuel de la démence en Angleterre est estimé à 24,2 milliards de £ en 2015, environ 8% de plus que modélisé en 2013, dont 42% (£ 10,1 milliards) non pris en charge par l'Etat. Les coûts sociaux (10,2 milliards de livres) sont trois fois plus élevés que les coûts médicaux (3,8 milliards de £). Le coût global annuel est de 3,2 milliards de £ au stade léger (24 400£ par personne) 6,9 au stade modéré (27 450£) et 14,1 au stade sévère (46 050£). L'Etat prend en charge 39,4% des coûts sociaux, le reste étant à la charge des patients ou de leur famille. Les coûts, en particulier sociaux, étaient plus élevés dans la tranche d'âge 35-64 ans qu'après 65 ans.

L'impact économique de la démence est donc majeur sur les patients, leur entourage, et l'ensemble de la société, et, comme déjà démontré dans d'autres études, croît avec la durée et la sévérité de la maladie.

### Commentaires

Les coûts totaux par patient sont comparables à ceux rapportés antérieurement<sup>1</sup>, le Royaume Uni étant alors l'un des trois pays européens engageant la plus forte dépense par patient souffrant de démence (médicale + sociale). Dans la mesure où l'estimation présente semble surtout basée sur l'utilisation de services, elle ne prend pas en compte les coûts indirects, comme par exemple le coût de l'aide informelle, qui pourrait constituer 82 à 86% du total des coûts<sup>2</sup>. L'extrapolation d'un pays à un autre doit être prudente (répartitions très différentes des postes de dépense même au sein de l'UE1).

<sup>1</sup>Gustavsson A & coll. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology* (2011) 21,718-9

<sup>2</sup>Gustavsson A & coll. Costs of care in a mild-to-moderate Alzheimer clinical trial sample : Key resources and their determinants. *Alzheimer's & Dementia* 7(2011) 466-473

### Mots-clés

Coûts, Démence, Prise en charge

Analysé par Sandrine Harston, MSPB Bagatelle



**Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une composante immune et la maladie d'Alzheimer. L'analyse critique de ces trois articles supplémentaires est présentée dans la base BiblioDem et non dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé. <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.**

1. D'Onofrio G, Sancarlo D, Raciti M, Burke M, Teare A, Kovacic T, et al. **MARIO Project: Validation and Evidence of Service Robots for Older People with Dementia.** J Alzheimers Dis. 2019;68(4):1587-601. doi:10.3233/jad-181165

**Mots-clés**

Dépression, Démence, Qualité de vie, Relations sociales

**Analysé par Leslie Grasset, CMRR Nouvelle Aquitaine**

2. Liu Y, Mitsuhashi T, Yamakawa M, Sasai M, Tsuda T, Doi H, et al. **Physical activity and incident dementia in older Japanese adults: The Okayama study.** Int J Geriatr Psychiatry. 2019. doi:10.1002/gps.5135

**Mots-clés**

Activité physique, Démence

**Analysé par Perrine André, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

3. Roe CM, Stout SH, Rajasekar G, Ances BM, Jones JM, Head D, et al. **A 2.5-Year Longitudinal Assessment of Naturalistic Driving in Preclinical Alzheimer's Disease.** J Alzheimers Dis. 2019; 68(4):1625-33. doi:10.3233/jad-181242

**Mots-clés**

Alzheimer, Conduite automobile, Neuropsychologie, PET

**Analysé par Sylviane Lafont, Umrestte, Ifsttar/UCBL Lyon**