

# BIBLIODem

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

**Volume 16, numéro 6 Juillet 2019**

Nombre de Références retenues : **10**

**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. Chiesa PA, Cavedo E, Vergallo A, Lista S, Potier MC, Habert MO, et al. **Differential default mode network trajectories in asymptomatic individuals at risk for Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement.* 2019;15(7):940-50. [doi:10.1016/j.jalz.2019.03.006](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.03.006)

### Analyse critique

Les trajectoires différentielles du réseau par défaut chez les individus à risque de maladie d'Alzheimer.

### Synthèse

Une augmentation de la connectivité fonctionnelle au repos a été rapportée dans les stades précoces de maladie d'Alzheimer (MA), et interprétée comme un mécanisme compensatoire. Cependant, l'évolution longitudinale de cette connectivité chez des individus à risque de développer une MA est mal connue. L'objectif de cet article était d'évaluer les changements de connectivité fonctionnelle au repos dans le réseau « default mode network » (DMN) chez des sujets sans trouble cognitif mais à risque de développer une MA, comme ceux ayant une plainte mnésique subjective (PMS). Les participants de l'étude parisienne « Investigation of Alzheimer's Predictors in Subjective Memory Complainers » comprenant des sujets ayant une PMS > 6 mois ont été inclus. L'absence de trouble cognitif objectif était basée sur des performances normales au MMSE, CDR et « Free and cued selective rating test ». Deux IRMf 3T ont été réalisées à 24 mois d'intervalle, et le signal a été traité en utilisant une méthode d'analyse en composantes indépendantes. La différence de connectivité fonctionnelle entre les deux temps d'évaluation a été comparée à l'hypothèse nulle d'absence de changement du DMN en utilisant un test t, avec correction de l'âge. Le statut APOE  $\epsilon 4$  ( $\epsilon 4/\epsilon 4$  ou  $\epsilon 4/\epsilon 3$ ) a également été déterminé, et la présence d'une amyloïdopathie a été évaluée par TEP. Deux cent vingt-quatre sujets ont été inclus. Après 24 mois, une augmentation de la connectivité fonctionnelle dans les régions frontales et postérieures du DMN (cortex cingulaire antérieur et postérieur, cortex frontal médial antérieur, précuneus, hippocampe gauche et parahippocampe) a été observée, ainsi qu'une diminution de la connectivité dans la partie dorsale du précuneus. Les sujets ayant un génotype APO  $\epsilon 4$  avaient une plus lente augmentation de la connectivité fonctionnelle dans les lobes frontaux. Il n'a pas été observé d'effet du statut amyloïde. En conclusion, il existe des changements dans la connectivité fonctionnelle du DMN des sujets à risque de développer une MA, pouvant constituer un biomarqueur radiologique à ajouter aux autres facteurs cliniques, génétiques, épigénétiques, structuraux d'aide à l'identification des patients à risque de passer d'un état « préclinique » à « clinique ».

### Commentaires

Cet article participe à améliorer la compréhension de la physiopathologie de l'apparition des troubles cognitifs dans des populations à risque (ici avec plainte mnésique subjective et génotype APOE  $\epsilon 4$ ), et propose un biomarqueur radiologique pouvant aider à identifier les sujets les plus à risque de basculer vers un état « clinique » avec des troubles objectifs.

Il serait intéressant par la suite, d'évaluer l'effet du niveau d'éducation sur ces modifications de connectivité fonctionnelle dans le DMN, et l'effet d'interventions spécifiques (remédiation cognitive par exemple). L'évolution longitudinale au-delà d'un an, et le retentissement sur les performances aux tests seront également intéressantes.

### Mots-clés

IRM, phase préclinique, Plainte cognitive, réseaux cognitifs

Analysé par Sharmila Sagnier, UNV Pellegrin

2. Herrmann N, Ruthirakuhan M, Gallagher D, Verhoeff N, Kiss A, Black SE, et al. **Randomized Placebo-Controlled Trial of Nabilone for Agitation in Alzheimer's Disease**. Am J Geriatr Psychiatry. 2019. [doi:10.1016/j.jagp.2019.05.002](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.05.002)

### Analyse critique

Nabilone pour l'agitation dans la Maladie d'Alzheimer. Etude clinique contrôlée randomisé contre placebo

### Synthèse

Il s'agit d'une étude clinique randomisée en double insu contre placebo en crossover qui analyse l'efficacité et la sécurité du nabilone, un tétrahydrocannabinol agoniste partiel pour les récepteurs CB1/2, dans la prise en charge de l'agitation chez les patients souffrants d'une maladie d'Alzheimer modérée à sévère. 39 patients institutionnalisés, répondants aux critères DSM 5 pour trouble neurocognitif majeur dû à une maladie d'Alzheimer ou maladie d'Alzheimer et trouble neurocognitif vasculaire, avec un score inférieur ou égal à 24 au MMSE et supérieur ou égal à 3 pour NPI agitation/agression, avec un traitement stable depuis au minimum 3 mois (antidépresseur, antipsychotique, inhibiteur cholinestérasique / memantine) ont été inclus dans l'étude.

Six semaines du traitement par nabilone ont été comparées avec 6 semaines de placebo, avec une semaine en simple insu de phase placebo qui précède la phase de traitement. Le traitement par nabilone a été titré à partir de 0,25 mg/ jour au coucher jusqu'à une dose maximale de 2 mg/ jour puis diminué progressivement lors de la dernière semaine.

Le critère de jugement principal a été l'agitation, mesurée avec l'échelle de Cohen Mansfield CMAI. Les critères secondaires étaient la cognition, le changement dans l'état général et les symptômes neuropsychiatriques, mesurées avec du point de vue cognitif les scores au MMSE, ADAS-Cog/SIB, et au niveau comportement le score total au NPI-NH, et les scores aux domaines NPI- agitation agression. Les autres évaluations comprenaient la CGIc, le MNA-SF pour la nutrition et l'échelle PAINAD pour la douleur.

Des analyses post-hoc ont été réalisées pour établir si l'effet sur le score CMAI est dose-dépendant et s'il y a des différences en fonction de traitement psychotrope utilisé sur le score CMAI entre différentes phases thérapeutiques de l'étude.

Résultats : le traitement par nabilone est supérieur au placebo pour la diminution de l'agitation ( $p=0,003$ ) et supérieur à l'effet des antipsychotiques atypiques dans autres études. Il y a une amélioration des symptômes neuropsychiatriques (NPI agitation/ agression  $b=-1,5$ ,  $p=0,005$ ) et le fardeau pour les aidants, l'effet étant supérieur aux antipsychotiques atypiques et aux antidépresseurs, à l'exception du citalopram. Sur la cognition, les auteurs rapportent une amélioration du sMMSE et une diminution des valeurs de la SIB. L'effet sur la CGIC n'est pas significatif (47% pour nabilone vs 27% pour placebo,  $p=0,09$ ). En ce qui concerne l'état nutritionnel, il y a une amélioration significative du score MNA-SF, sans changements de l'IMC. Le nabilone n'est pas supérieur au placebo pour la douleur. L'effet secondaire le plus récurrent a été la sédation (45% versus 16% pour le placebo,  $p=0,02$ ), sans différence significative pour la sédation nécessitant un arrêt du traitement.

L'effet du nabilone sur l'agitation est, dans cette étude, plus important comparé aux autres cannabinoïdes.

Les auteurs ont conclu que le nabilone peut représenter une alternative thérapeutique pour la prise en charge de l'agitation, offrant un support pour une étude avec un échantillon plus important.

### Commentaires

L'étude a des limites, bien décrites par les auteurs. 1/ prépondérance des patients de sexe masculin .2/ levée de l'insu car les effets secondaires et la CGIC ont été évalués par les mêmes investigateurs. 3/utilisation concomitante des psychotropes qui peut masquer les effets du traitement.

Malgré les limites, l'étude est intéressante et traite des problèmes courants dans la pratique clinique, l'agitation chez les patients souffrant d'une Maladie d'Alzheimer, pour laquelle les options thérapeutiques sont limités, d'où la nécessité de développer des nouvelles stratégies thérapeutiques médicamenteuses.

### Mots-clés

Agitation, Alzheimer, Thérapeutique

Analysé par Anamaria Bogdan, CMRR de Nice

© BiblioDem

3. Leonenko G, Shoai M, Bellou E, Sims R, Williams J, Hardy J, et al. **Genetic risk for alzheimer disease is distinct from genetic risk for amyloid deposition.** Ann Neurol. 2019;86(3):427-35. [doi:10.1002/ana.25530](https://doi.org/10.1002/ana.25530)

### Analyse critique

Le risque génétique de la maladie d'Alzheimer est différent du risque génétique des dépôts amyloïdes.

### Synthèse

Afin de proposer des conduites thérapeutiques les plus précoces possible, identifier les facteurs permettant de différencier les individus qui développeront une maladie d'Alzheimer (MA) de ceux qui resteront non affectés reste encore aujourd'hui un challenge. Depuis peu, des scores de risque polygéniques (PRS) ont été développés afin d'identifier les sujets plus à risque de développer une MA. Toutefois leur capacité prédictive n'a pas été clairement analysée. Les auteurs se proposent d'estimer les qualités prédictives de PRS en comparant des MA à des témoins, des MCI à des témoins, des sujets amyloïde positifs à des sujets amyloïde négatifs ainsi que l'association du PRS avec différentes voies métaboliques.

Les données sont issues de la base ADNI (Alzheimer disease neuroimaging initiative) et le score génétique a été construit à partir des résultats du consortium IGAP. Les analyses étudient l'apport du PRS par rapport à l'ApoE qui reste le prédicteur génétique le plus important. La performance est mesurée par l'AUC (area under the curve).

Globalement, il apparaît que le PRS améliore la discrimination entre MA et témoins, ou entre MCI et témoins, ainsi que l'identification des MCI qui développeront une MA. Par contre, le PRS n'apporte rien sur la prédiction de la conversion vers la MA des sujets MCI amyloïdes positifs. En ce qui concerne les voies métaboliques, le PRS n'apporte pas d'information supplémentaire, sauf dans la voie des complexes lipides-protéines et de la voie de l'organisation des sous-unités lipides-protéines.

### Commentaires

Le score polygénique améliore les performances de classification de la maladie de 8 à 9% par rapport à un modèle incluant l'ApoE. Cependant, le score n'apporte rien sur la classification de la positivité à l'amyloïde, ce qui suggère que l'ApoE aurait une influence sur le dépôt de l'amyloïde et que les autres gènes interviendraient dans la conversion vers la MA. Il reste par conséquent à identifier les facteurs susceptibles de transformer un cerveau fragilisé par l'amyloïde en un cerveau dysfonctionnel.

### Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Diagnostic, Génétique

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

4. Nicoll JAR, Buckland GR, Harrison CH, Page A, Harris S, Love S, et al. **Persistent neuropathological effects 14 years following amyloid-beta immunization in Alzheimer's disease.** Brain. 2019;142(7):2113-26. [doi:10.1093/brain/awz142](https://doi.org/10.1093/brain/awz142)

### Analyse critique

Persistance des effets neuro-pathologiques 14 ans après une immunisation contre a $\beta$  dans la maladie d'Alzheimer

### Synthèse

Dans cet article, les auteurs ont analysé en post-mortem les échantillons de cerveaux de sujets ayant participé à l'essai de phase 1 AN1792. L'essai AN1792, débuté en 2000, avait pour objet d'évaluer la tolérance d'une immunisation active contre a $\beta$ 42 chez 80 patients avec une maladie d'Alzheimer (MA) débutante à modérée (diagnostic clinique). Parmi ceux-ci, 64 patients avaient reçu l'agent actif et 16 un placebo. Pour cet article, des analyses anatomopathologiques ont été réalisées chez 22 sujets, en insu du traitement reçu.

Les analyses ont révélé que :

- Seuls 17 sujets sur 22 (77%) avaient un diagnostic anatomopathologique compatible avec une MA. Parmi eux, 16 avaient reçu l'agent actif.
- Parmi les 16 sujets MA traités, il existait des signes de clairance d'a $\beta$  chez 14 sujets (88%) dont 5 avec une clairance très importante, 4 intermédiaire et 5 très limitée. Etant donné le temps de survie après immunisation relativement long chez certains sujets (entre 4 et 184 mois), les auteurs concluent à une efficacité sur le long terme de l'immunisation active (anticorps produits par l'hôte) et y voient un avantage par rapport à l'immunisation passive (anticorps injectés à l'hôte) ayant fait l'objet des essais cliniques récents. A noter, qu'il existait également une moindre quantité d'anomalies Tau dans les zones « nettoyées des plaques a $\beta$  » que dans les zones où il persistait des dépôts ; ceci sans que le mécanisme explicatif soit connu.
- Néanmoins, malgré ces constats, 15 sujets MA traités sur 16 ont progressé vers une démence au stade sévère Braak V/VI, suggérant que la suppression des plaques ne permet pas de prévenir la propagation de tau et le déclin cognitif. (A noter, le seul patient n'ayant pas atteint le stade sévère est mort quelques mois après l'immunisation).
- Les auteurs ont également étudié certains facteurs ayant pu contribuer à la variabilité des réponses de clairance d'a $\beta$ . Il existait notamment 1/ une corrélation inverse significative entre le taux plasmatique d'anticorps anti-AN1792 après vaccination et la quantité de plaques amyloïdes en post-mortem et 2/ une absence d'infiltrat lymphocytaire significatif chez l'ensemble des sujets (hormis chez un sujet ayant développé une méningo-encéphalite) ; les auteurs en concluent que la suppression des plaques est bien liée à la réponse immune humorale. De plus, il n'existait pas d'association significative entre suppression des plaques et temps de survie après immunisation ou entre suppression des plaques et différents territoires cérébro-vasculaires.

### Commentaires

Cette étude, originale et bénéficiant de données précieuses, montre une efficacité à long terme de l'immunisation active concernant la clairance des dépôts amyloïdes intracérébraux. Néanmoins, le résultat principal de cette étude reste l'inefficacité de la suppression des plaques amyloïdes sur la propagation de Tau et sur la progression du déclin cognitif. Un argument de plus en défaveur des thérapies anti-amyloïdes...

Cette étude réaffirme également (s'il était encore besoin) l'importance des biomarqueurs dans la sélection des sujets participant à l'évaluation d'immunothérapies.

### Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Anatomopathologie, Immunologie

Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

5. Redelmeier DA, Manzoor F, Thiruchelvam D. **Association Between Statin Use and Risk of Dementia After a Concussion**. JAMA Neurol. 2019. [doi:10.1001/jamaneurol.2019.1148](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1148)

### Analyse critique

Association entre l'utilisation de statines et le risque de démence après une commotion cérébrale

### Synthèse

Les statines sont utilisées à la suite de cas de commotion cérébrale afin d'améliorer la récupération neurologique.

L'objectif de cette étude était d'analyser si l'utilisation de statines dans le cas d'une commotion cérébrale est associée à un risque de démence ultérieure.

Les participants étaient des personnes âgées canadiennes recrutées entre 1993 et 2013 et suivies jusqu'en 2016, ayant eu un diagnostic de commotion cérébrale. Étaient exclus ceux avec une commotion ayant entraîné l'hospitalisation, ceux ayant un diagnostic de démence, ceux étant décédés dans les 90 jours suivant le diagnostic. En effet, les statines étaient prescrites durant les 90 jours suivant la commotion. Sur les 28 815 patients ayant eu une commotion, 7 058 personnes ont reçu des statines (exposés) et 21 757 étaient non exposés. Au total, 4 727 sujets ont développé une démence (suivi moyen de 3,9 ans). Cela représente pour les exposés, une incidence de 37 cas pour 1000 patients année (2 fois l'incidence de la population normale) et pour les non exposés, 43 cas pour 1000 patients année (plus de 2 fois l'incidence de la population normale). Ainsi, les patients ayant reçu une statine pendant 90 jours présentaient un risque de démence réduit de 13% par rapport aux patients n'ayant pas reçu de statine (risque relatif: 0,87; IC à 95%: 0,81 à 0,93; P <0,001).

### Commentaires

L'une des forces de l'étude est la taille de l'échantillon.

Notons que des nombreux facteurs d'ajustement importants étaient manquants, comme le statut tabagique, l'exercice physique, l'observance du traitement.

La grande limite de l'étude, bien que ce soit difficile à critiquer, est la durée moyenne de suivi de moins de 4 ans, alors que l'évolution de la démence peut s'étendre sur des décennies de changements infracliniques.

### Mots-clés

Démence, Statines, Traumatisme

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

6. Rippon I, Quinn C, Martyr A, Morris R, Nelis SM, Jones IR, et al. **The impact of relationship quality on life satisfaction and well-being in dementia caregiving dyads: findings from the IDEAL study.** Aging Ment Health. 2019:1-10. [doi:10.1080/13607863.2019.1617238](https://doi.org/10.1080/13607863.2019.1617238)

### Analyse critique

Impact de la qualité de la relation sur la satisfaction de vie et le bien-être dans les dyades aidants/patients atteints de démence : Résultats de l'étude IDEAL

### Synthèse

Cette étude a pour objectif d'étudier l'impact de la qualité perçue de la relation sur la satisfaction de vie et le bien-être, dans des dyades aidants-patients atteints de démence (PAD).

Elle utilise les données recueillies au sein de 1 283 dyades issues de l'étude de cohorte Improving Experience of Dementia and Enhancing Active Life (IDEAL). Les patients sont âgés en moyenne de 76 ans, les aidants de 69 ans, et 81% des aidants sont les conjoints des PAD. La qualité perçue de la relation, la satisfaction de vie et le bien-être sont mesurés par des auto-questionnaires identiques pour les deux membres de la dyade. Les données sont analysées avec un modèle d'équations structurelles, de type Actor-Partner Interdependence Model, permettant d'étudier à la fois l'influence de la qualité perçue de la relation de chacun des membres de la dyade sur leur propre satisfaction de vie et leur propre bien-être (effet acteur) et l'influence de la qualité perçue de la relation de chacun des membres de la dyade sur la satisfaction de vie et le bien-être de leur conjoint (effet partenaire). Les résultats montrent uniquement un effet acteur et aucun effet partenaire, et vont à l'encontre de ceux obtenus dans plusieurs autres études. Les auteurs attribuent cette différence à la modélisation APIM qui permet de prendre en compte l'interdépendance des données. Ils précisent également que des études dyadiques portant sur la satisfaction maritale retrouvent des résultats identiques (effet acteur et absence d'effet partenaire) et attribuent ces résultats au fait que les personnes âgées auraient tendance à ignorer les problèmes avec leur partenaire pour se centrer sur l'aspect positif de la relation en termes de soutien émotionnel. D'un point de vue clinique, ils encouragent la prise en compte des perceptions de chaque individu impliqué dans une dyade aidant/aidé et non celle d'un seul des deux partenaires.

### Commentaires

Il s'agit de la première étude employant une modélisation APIM pour étudier ce type d'influence au niveau dyadique, or la question de la modélisation statistique dans les études dyadiques est fondamentale. En effet, l'utilisation de modélisations ne tenant pas compte de la non-indépendance des données entre membres d'une même dyade ne peut aboutir à des résultats fiables. On observe d'ailleurs que les résultats de cette étude, tout comme ceux d'autres études en méthode APIM, diffèrent des résultats obtenus avec des méthodes non adaptées. Il s'agit par ailleurs de l'une des rares études portant sur un très large échantillon de dyades permettant une puissance statistique satisfaisante. Cela nous paraît souligner l'avantage des études dyadiques utilisant des données de cohortes. Il s'agit néanmoins d'une étude transversale, ne tenant pas compte de l'influence s'exerçant dans le temps, ni des stades ou de l'avancée de la démence. Cela paraît dommage, d'autant plus que les données de cohortes permettent l'analyse longitudinale.

Cette étude pose également la question de la perception des variables mesurées, selon que l'on soit dément ou non. Peut-être cette absence d'effet partenaire, et donc d'interdépendance, traduit-elle le fait que les attentes ne sont pas les mêmes et qu'en réalité on ne mesure pas la même chose. D'un point de vue clinique, la question de la différenciation des besoins, perceptions et attentes est essentielle, et cette étude a le mérite de le souligner.

### Mots-clés

Aidants, Démence, Relations sociales

Analysé par Sybille Ranjeva, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Vergallo A, Megret L, Lista S, Cavedo E, Zetterberg H, Blennow K, et al. **Plasma amyloid beta 40/42 ratio predicts cerebral amyloidosis in cognitively normal individuals at risk for Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement.* 2019;15(6):764-75. [doi:10.1016/j.jalz.2019.03.009](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.03.009)

### Analyse critique

Le ratio plasmatique Amyloïde  $\delta$ -40/42 prédit la charge amyloïde cérébrale chez des individus cognitivement normaux à risque de Maladie d'Alzheimer

### Synthèse

La recherche de biomarqueurs plasmatiques associés au risque de maladie est toujours active, ne serait-ce que pour aider à définir un critère de jugement principal dans les essais cliniques. Le ratio plasmatique amyloïde  $\delta$ -40/42 (A  $\delta$ -40/42) a été associé à la charge amyloïde cérébrale de patients Alzheimer ou MCI, et l'objet de ce travail était d'en évaluer la pertinence dans une population avec plainte mnésique subjective (non malade mais à risque de développer la maladie).

L'analyse a été menée sur 276 participants de la cohorte INSIGHT-preAD (INveStIGation of AlzHeimer's predicTors in Subjective Memory Complainers) ; cohorte française monocentrique dans laquelle les participants ont eu une imagerie PET et sont classés A  $\delta$ + (n=76) ou A  $\delta$ - dès l'inclusion. Les prélèvements sanguins, répétés tous les ans pendant 3 ans, ont permis les mesures des marqueurs plasmatiques A  $\delta$ 40 et 42, de l'activité de la  $\delta$ -secrétase BACE1, un marqueur de neuroinflammation (YKL-40), des dommages de la gaine de myéline (Neurofilament light chain, NfL) et de Tau totale. Deux analyses statistiques (basée sur une hypothèse a priori (courbes ROC), et sans hypothèse a priori (random forest)) ont permis de tester le pouvoir prédictif du panel de biomarqueurs à distinguer les participants A  $\delta$ + des A  $\delta$ -.

Les résultats montrent que le ratio plasmatique A $\delta$ 40-42 est le seul indicateur discriminant les participants selon leur statut PET-amyloïde cérébral, et ceci quelle que soit la méthode statistique utilisée (sensibilité de 78,1% et spécificité de 74,9% avec les courbes ROC). Ces résultats sont indépendants de l'âge des participants, du statut ApoE4, et du sexe. Le suivi auquel le biomarqueur est mesuré (inclusion ou dans les 3 années qui suivent) n'aurait pas d'influence sur ce résultat, mais, l'imagerie PET n'étant pas reproduite au cours du suivi (et donc le nombre de participants devenant A  $\delta$ + étant inconnu), il est difficile de tirer une conclusion définitive sur ce dernier point.

### Commentaires

Cette étude est particulièrement intéressante car elle complète les précédents travaux qui suggéraient la pertinence de l'utilisation du ratio plasmatique A $\delta$ 40-42 comme indicateur discriminant les participants A  $\delta$ + des A  $\delta$ - chez des patients atteints de la maladie à un stade prodromal ou plus avancé mais en focalisant cette fois sur une population non malade et présentant seulement une plainte cognitive subjective.

Les limites de ce travail sont peu nombreuses, et concernent l'effectif relativement faible de l'échantillon d'étude, et le manque de données répétées des marqueurs plasmatiques (seuls 66 participants avaient des données complètes sur les 3 points de suivi). Parmi les forces de ce travail, on peut citer l'utilisation de la technologie SIMOA, qui permet de mesurer des biomarqueurs candidats avec une grande sensibilité et à un coût raisonnable, et le machine learning (sans hypothèse a priori).

Les perspectives de ce travail sont nombreuses : l'utilisation de ces marqueurs uniques (i.e. A $\delta$  40 et Ab42 étant les seuls retenus parmi les nombreux marqueurs testés), à la fois coût et temps-efficaces, semble suffisante pour i) identifier des participants ne nécessitant pas de PETscan, en dehors du diagnostic confirmatoire de la maladie, ii) les études à large échelle s'intéressant à des populations hétérogènes, non malade ou à risque, iii) optimiser les pratiques cliniques et thérapeutiques, et les essais cliniques (par ex sur les anti-A $\delta$  disease modifiants). Pour aller plus loin, il faudrait maintenant étudier les trajectoires de ces biomarqueurs au cours du temps pour évaluer la robustesse de ces substituts périphériques dans les premières phases d'accumulation d'A $\delta$  cérébrale. Avant tout, il faudra aussi répliquer et valider de tels résultats sur des échantillons similaires mais indépendants !

### Mots-clés

A beta, Biomarqueurs, Imagerie, PET, Plasma

Analysé par Catherine Féart, Inserm U1219 Bordeaux Population Health



8. Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, Handels R, Bos I, van der Flier WM, et al. **Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype.** *Alzheimers Dement.* 2019;15(7):888-98. [doi:10.1016/j.jalz.2019.04.001](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.04.001)

### Analyse critique

Durée des stades préclinique, prodromal, et démence de la maladie d'Alzheimer en lien avec l'âge, le sexe, et le génotype ApoE.

### Synthèse

La compréhension des durées spécifiques à chaque stade de la maladie d'Alzheimer (MA) est importante pour informer les patients, aidants et cliniciens. L'objectif de cette étude était d'estimer la durée de la maladie pour chaque stade de la MA en fonction de l'âge, du cadre (clinique ou recherche), du sexe, du génotype ApoE et des taux à l'inclusion de t-tau dans le liquide cébro spinal (LCS).

Les participants âgés de 50 ans et plus avec une présence d'accumulation de protéine amyloïde de 3 cohortes de cliniques mémoire (ADC, DESCRIPA et ICTUS) et 3 cohortes recherche (ADNI, AIBL et Gothenburg H70) ont été sélectionnés pour cette étude. La maladie d'Alzheimer a été catégorisée en 4 stades : MA préclinique, MA prodromale, démence MA légère et démence MA modérée (CDR  $\geq$ 2). Pour estimer la durée de la MA, un modèle multi-état a été établi avec les 4 stades de la MA et le décès. Différents ajustements ont été réalisés afin d'analyser l'effet de l'âge, du sexe, du type d'études, de l'ApoE et du taux de t-tau dans le LCS sur les durées de la maladie.

Un total de 3 268 participants a été inclus à partir des 6 cohortes combinées, avec un âge moyen de 73 ans à l'inclusion et une durée de suivi moyenne de 2,8 ans (0,3 à 20 ans). La progression à au moins un état consécutif était présent chez 981 participants. Tous les taux de transition étaient significativement influencés par l'âge à part la mortalité chez les sujets au stade préclinique et la progression du stade MA prodromale au stade démence MA légère. Les données des cohortes cliniques étaient associées à un taux de conversion supérieur entre stades préclinique et prodromal, entre stades prodromal et démence légère et entre démence légère et modérée. Le taux de mortalité chez les déments modérés était plus faible chez les femmes (HR=0,60 (0,46-0,80)) avec une durée en démence plus longue. Les sujets porteurs de l'ApoE e4 avaient un taux de progression du stade préclinique au stade prodromal et du stade prodromal au stade démence légère plus élevé que les non porteurs. Un taux de t-tau anormal à l'inclusion était associé aux stades précoces mais pas aux stades démences de la MA. La durée totale de la MA variait entre 12 et 25 ans, le stade préclinique entre 2 et 15 ans, et stade prodromal entre 3 et 7 ans, le stade démence légère entre 2 et 6 ans et le stade démence modérée entre 1 et 7 ans. Les estimations des analyses excluant les différentes cohortes ainsi que restreintes aux individus avec toutes les covariables ne différaient pas.

Ces résultats pourront être utiles pour établir le design des essais cliniques et pour aider à modéliser l'effet d'interventions dans les stades précoces de la maladie d'Alzheimer.

### Commentaires

Etude intéressante qui combine différentes cohortes cliniques et en population afin d'évaluer la durée des différentes phases de la maladie d'Alzheimer incluant les phases précoces à l'aide de modèles multi-états prenant en compte le décès. Combiner différentes études conduit à de l'hétérogénéité, avec par exemple des sujets issus des cohortes cliniques potentiellement plus avancés dans la maladie. Un effectif plus important serait nécessaire pour évaluer les effets des différents facteurs sur chaque transition. De plus, certains facteurs n'étaient pas disponibles pour chaque étude. La définition des différentes phases précoces était basée sur les anciens critères de définitions de la MA.

### Mots-clés

Alzheimer, Démence, Préclinique, Prodromal

Analysé par Leslie Grasset, CMRR Nouvelle Aquitaine

9. Wingo TS, Cutler DJ, Wingo AP, Le NA, Rabinovici GD, Miller BL, et al. **Association of Early-Onset Alzheimer Disease With Elevated Low-density Lipoprotein Cholesterol Levels and Rare Genetic Coding Variants of APOB**. JAMA Neurol. 2019;76(7):809-17. [doi:10.1001/jamaneurol.2019.0648](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.0648)

### Analyse critique

Association entre la maladie d'Alzheimer précoce et des niveaux élevés de cholestérol LDL et des variants génétiques rares de l'ApoB.

### Synthèse

La maladie d'Alzheimer précoce (MAp) se manifeste avant 65ans et reste encore peu explorée. Si des gènes causaux ont été identifiés (APP, PSEN1 et 2), ils n'expliquent que moins de 10% des cas de MAp. Des niveaux élevés de cholestérol ont été associés à un risque plus important de MA. L'ApoE4 augmente les niveaux circulants de cholestérol, en particulier par l'élévation du LDL-C. Les auteurs évaluent si le cholestérol total, le LDL et l'ApoB (principale protéine du LDL) est associé à la MAp. Les données sont issues de 29 centres ADRC (Alzheimer Disease Research Centers) des Etats-Unis regroupant 2 125 cas et témoins.

Une analyse génétique a permis d'identifier une mutation causale chez 3,4% des sujets qui ont été exclus des analyses. L'ApoE4 est très associée à la MAp. Des niveaux élevés de LDL sont retrouvés chez les sujets MAp, indépendamment du statu ApoE4. Des mutations rares ont été identifiées dans le gène de l'ApoB et une association entre ApoB et MAp a été trouvée indépendamment de l'ApoE4. Chez les sujets non porteurs de mutation de l'ApoB, des niveaux élevés de LDL étaient plus fréquemment observés chez les MAp.

Des niveaux élevés de LDL contribueraient au risque de MAp.

### Commentaires

Au contraire de l'ApoE, l'ApoB n'est pas présent dans le cerveau et n'apparaît qu'en périphérie. Les modalités d'action seraient par conséquent différentes, et il faudrait se retourner vers le cholestérol, sous toutes ces formes, pour mieux appréhender la relation entre ApoB, LDL et MAp.

### Mots-clés

Apolipoprotéine E, Cholestérol, Démence

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

10. Yang T, Dang Y, Ostaszewski B, Mengel D, Steffen V, Rabe C, et al. **Target engagement in an alzheimer trial: Crenezumab lowers amyloid beta oligomers in cerebrospinal fluid.** Ann Neurol. 2019;86(2):215-24. [doi:10.1002/ana.25513](https://doi.org/10.1002/ana.25513)

### Analyse critique

Cible dans un essai Alzheimer : le crenezumab diminue les oligomères a $\beta$  dans le liquide cébrospinal (LCS)

### Synthèse

Le Crenezumab, anticorps humanisé anti-a $\beta$ , a une affinité particulière pour les formes solubles oligomériques de l'a $\beta$  et peut, in vitro, bloquer l'agrégation des monomères et induire la désagrégation des formes déjà agrégées. Ces formes oligomériques seraient particulièrement toxiques. Cette étude a mesuré, dans le LCS de 98 patients inclus dans 2 essais de phase II avec le Crenezumab (essais ABBY et BLAZE) les taux d'oligomères à l'inclusion et après 68 semaines de traitement dans 3 groupes : Crenezumab sous-cutané (SC, n=35), Crenezumab IV (n=35), et placebo (n=28). Dans les 2 bras Crenezumab, les taux d'oligomères diminuent significativement (médiane du pourcentage de changement : -48% dans le bras SC ; -43% dans le bras IV), avec 89% (bras SC) et 86% (bras IV) de patients avec des niveaux plus bas à 69 semaines qu'à l'inclusion, alors qu'aucune diminution significative n'est observée dans le groupe placebo (-13%, NS). Parallèlement, les taux de monomères à 69 semaines étaient augmentés chez 73% et 69% des patients des groupes Crenezumab SC et IV respectivement, et seulement chez 25% dans le groupe placebo.

La diminution des taux d'oligomères pourrait être due soit à une augmentation de leur clearance, soit à une inhibition de leur formation. Cette 2ème hypothèse est en accord avec l'augmentation concomitante observée des monomères ; cependant il n'y avait pas de corrélation entre les pourcentages de changements entre oligomères et monomères.

### Commentaires

Les auteurs discutent le fait que le dosage des oligomères dans le LCS est délicat en raison de son caractère hydrophobe et de taux très bas, contrairement aux monomères. Ils ont cependant développé un test qui semble sensible et spécifique.

Cette étude montre que les anticorps anti-a $\beta$  semblent bien atteindre leur cible, les oligomères a $\beta$ , et le dosage de ces derniers pourrait représenter un biomarqueur de suivi dans de futurs essais. Néanmoins dans cette étude les effectifs étaient trop faibles pour analyser si la diminution des oligomères était corrélée à la cognition.

Malgré ces résultats, le Crenezumab (comme les autres anti-a $\beta$ ) n'a pour l'instant pas démontré son intérêt clinique, avec notamment les essais CREAD arrêtés pour futilité en janvier 2019. A suivre avec les essais en cours, sur des stades plus précoces en amont de la phase clinique.

### Mots-clés

A beta, Alzheimer, Antiamyloïde

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health



**Analyse critique** : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une composante immune et la maladie d'Alzheimer. L'**Analyse critique** de ces cinq 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. Calvo-Perxas L, Belchi O, Turon-Estrada A, Van Eendenburg C, Linares M, Vinas M, et al. **Incidence and characteristics of uncommon dementia subtypes: Results from 10 years of clinical surveillance by the Registry of Dementia of Girona**. *Alzheimers Dement*. 2019;15(7):917-26. [doi:10.1016/j.jalz.2019.03.017](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.03.017)

**Mots-clés** : Démence, Incidence

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

2. Chandler MJ, Locke DE, Crook JE, Fields JA, Ball CT, Phatak VS, et al. **Comparative Effectiveness of Behavioral Interventions on Quality of Life for Older Adults With Mild Cognitive Impairment: A Randomized Clinical Trial**. *JAMA Netw Open*. 2019;2(5):e193016. [doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.3016](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.3016)

**Mots-clés** : Essai contrôlé randomisé, Personnes âgées, Qualité de vie, Troubles cognitifs

**Analysé par Roxanne Villeneuve, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

3. Kakutani S, Watanabe H, Murayama N. **Green Tea Intake and Risks for Dementia, Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Cognitive Impairment: A Systematic Review**. *Nutrients*. 2019;11(5). [doi:10.3390/nu11051165](https://doi.org/10.3390/nu11051165)

**Mots-clés** : Déficit cognitif, Démence, MCI, Nutrition

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

4. Lee EB, Kinch K, Johnson VE, Trojanowski JQ, Smith DH, Stewart W. **Chronic traumatic encephalopathy is a common co-morbidity, but less frequent primary dementia in former soccer and rugby players**. *Acta Neuropathol*. 2019;138(3):389-99. [doi:10.1007/s00401-019-02030-y](https://doi.org/10.1007/s00401-019-02030-y)

**Mots-clés** : Alzheimer, Anatomopathologie, Démence, Encéphalopathie, Traumatisme

**Analysé par Sophie Pilleron, Department of Public Health, University of Otago, Wellington, New Zealand**

5. Zakarias JK, Jensen-Dahm C, Norgaard A, Roos P, Gasse C, Phung TKT, et al. **Geographical Variation in the Diagnostic Rate and Quality of Dementia Diagnoses**. *J Alzheimers Dis*. 2019;69(2):513-20. [doi:10.3233/JAD-190030](https://doi.org/10.3233/JAD-190030)

**Mots-clés** : Démence, Diagnostic, Evaluation, Prévalence, Incidence

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