

BIBLIODem

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

Volume 17, numéro 1, Janvier 2020

Nombre de Références retenues : **11**

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

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. Andrews SJ, Goate A, Anstey KJ. **Association between alcohol consumption and Alzheimer's disease: A Mendelian randomization study.** *Alzheimers Dement.* 2020;16(2):345-53. doi:10.1016/j.jalz.2019.09.086

Analyse critique

Association entre la consommation d'alcool et la maladie d'Alzheimer. Une étude de randomisation mendélienne.

Synthèse

Plusieurs études observationnelles ont observé un risque plus faible de démence chez les consommateurs modérés d'alcool. Deux méta-analyses concluent à un risque plus faible de 25% à 38% alors qu'une troisième ne montre pas d'association. Les auteurs se proposent de mener une étude de randomisation mendélienne afin d'évaluer si l'alcool joue un rôle causal dans le développement d'une démence. Le principe de la randomisation mendélienne (RM) est d'utiliser les variants génétiques comme des variables instrumentales reflétant les expositions environnementales, ce qui permet d'estimer une relation causale entre la maladie et l'exposition, éliminant ainsi l'effet de variables de confusion potentielles. Dans un premier temps, les auteurs ont sélectionné à partir de différents GWAS, les variants génétiques associés à la consommation d'alcool (consommation d'alcool, dépendance à l'alcool ou score AUDIT (Adult Use Disorder Identification Test)) ou à la maladie d'Alzheimer ainsi que les variants associés à l'âge d'apparition de la maladie. Différentes analyses ont été menées afin d'éliminer d'éventuels écarts aux hypothèses de la RM.

Les résultats indiquent que l'alcool n'est pas associé causalement à la maladie d'Alzheimer (aucune des 3 expositions considérées) mais la consommation d'alcool était associée à un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer à un âge plus jeune.

Les auteurs concluent que la RM n'apporte pas d'éléments en faveur d'un rôle causal de la consommation d'alcool et qu'un contrôle plus important d'éventuels facteurs de confusion est à prévoir.

Commentaires

L'utilisation de la RM exige de respecter différents critères stricts (voir Bandres-Ciga et al, *JAMA Neurology*, 2020 ;77 :7-8) avec en particulier une excellente puissance des études GWAS permettant de sélectionner les variants et les auteurs ont tout fait pour mettre en œuvre la technique dans les meilleures conditions. Par conséquent, le résultat s'avère fiable, ce qui rejoint de précédents commentaires dans *Bibliodémence* sur les doutes quant à la prise en compte de facteurs de confusion dans la relation démence - alcool. Les auteurs discutent du résultat significatif, à savoir un âge plus précoce de la démence chez les buveurs, et l'expliquent par un possible biais de sélection, rendant les hypothèses de la RM moins valides. Au final, il en résulte qu'il ne faut pas conseiller de consommer de l'alcool aux non consommateurs et que les sujets engagés dans une consommation modérée et maîtrisée peuvent continuer à se faire plaisir, sauf en cas d'interaction avec les traitements médicamenteux.

Mots-clés

Alcool, Démence

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Cavedo E, Lista S, Houot M, Vergallo A, Grothe MJ, Teipel S, et al. **Plasma tau correlates with basal forebrain atrophy rates in people at risk for Alzheimer disease.** *Neurology*. 2020;94(1):e30-e41. [doi:10.1212/wnl.00000000000008696](https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000008696)

Analyse critique

La concentration en protéine tau plasmatique est corrélée avec le taux annualisé d'atrophie du système cholinergique basal chez des sujets à risque de développer une maladie d'Alzheimer

Synthèse

Les études anatomopathologiques ont montré que la mort neuronale dans le noyau basal de Meynert était un phénomène très précoce et médié par la tauopathie dans la maladie d'Alzheimer (MA). Les auteurs ont voulu savoir in vivo si l'atrophie du système cholinergique basal était corrélé avec la concentration plasmatique en protéine tau totale ou bien avec d'autres biomarqueurs au stade préclinique de la MA.

L'étude a porté sur 276 sujets de la cohorte parisienne INSIGHT, incluant des sujets avec une plainte cognitive isolée, dont 73 (26%) étaient amyloïde-positifs à l'inclusion. Une IRM à l'inclusion et 2 ans plus tard était réalisée pour mesurer le volume du système cholinergique basal, ainsi que son taux annualisé d'atrophie. Les auteurs ont déterminé la concentration plasmatique en protéine tau et en neurofilament (NFL) à l'inclusion pour chaque participant, ainsi que le génotype ApoE.

Le taux annualisé d'atrophie du système cholinergique était bien corrélé à la concentration en protéine tau plasmatique à l'inclusion, en prenant en compte différents facteurs de confusion. Il n'y avait par contre pas d'association entre cette progression de l'atrophie et le statut amyloïde du participant ou bien son génotype ApoE. Il n'y avait pas non plus de corrélation avec la concentration en neurofilaments.

Commentaires

Les auteurs ont donc montré un lien entre la dégénérescence du système cholinergique et un marqueur plasmatique de mort neuronale, à un stade potentiellement très précoce de MA, puisque les sujets de la cohorte ne présentaient aucun trouble cognitif mesurable à l'inclusion. L'absence d'association avec le statut amyloïde et le génotype ApoE montre une fois de plus que ce processus neurodégénératif précoce et plutôt lié à la tauopathie et non à l'amyloïdopathie. Une autre interprétation possible est que la mort neuronale dans le système cholinergique est aspécifique de la MA dans cette cohorte de sujets relativement âgés (76 ans à l'inclusion).

Mots-clés

Alzheimer, Atrophie cérébrale, Biomarqueurs, tau

Analysé par Vincent Planche, CMRR Nouvelle Aquitaine

3. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K, Peterson V, Dinan TG. **The gut microbiome in neurological disorders**. *Lancet Neurol.* 2020;19(2):179-94. [doi:10.1016/s1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(19)30356-4)

Analyse critique

Le microbiome intestinal dans les troubles neurologiques.

Synthèse

Le rôle du microbiote intestinal dans les maladies neurodégénératives (axe « intestin-cerveau ») a largement émergé ces dernières décennies bien qu'encore principalement étudié chez le modèle animal.

Dans cette revue de la littérature, les auteurs rapportent les études s'étant intéressées au lien entre microbiote et maladies neurodégénératives, en commençant par les troubles où il y a actuellement le plus de preuves pour finir par la description des champs naissants, soit dans l'ordre : sclérose en plaque, troubles du spectre autistique, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, AVC et lésions cérébrales, et enfin épilepsie/sclérose latérale amyotrophique/maladie de Huntington.

Lorsqu'on focalise sur la démence, les auteurs rapportent 4 études en lien avec la maladie d'Alzheimer et 1 étude en lien avec le déficit cognitif léger (MCI).

Globalement, les études sont assez hétérogènes (sélection des cas et des témoins, méthodes de séquençage, prise en compte de facteurs de confusion...) et s'appuient sur des effectifs relativement faibles et un design transversal pour 4 des 5 études.

Le seul essai contrôlé randomisé réalisé chez des sujets atteints d'Alzheimer, comparant l'effet de la prise de probiotique pendant 12 semaines, a montré une augmentation du score MMSE, une diminution du stress oxydant (Malondialdéhyde), de l'inflammation (CRP) et du taux de triglycérides dans le groupe probiotique. Concernant les 4 autres études observationnelles, il est globalement observé une diminution dans la richesse et la diversité du microbiome, ainsi qu'une composition du microbiote différente, et notamment pro-inflammatoire, chez les patients Alzheimer et MCI comparés aux contrôles, avec des résultats parfois contradictoires (ex : augmentation des Bacteroidetes dans une étude versus diminution dans une autre). Cela soulève de nombreuses questions encore sans réponses : à quel point cette différence dans la composition du microbiote est-elle importante pour la santé (composition différente mais « normale » ou doit-on parler de « dysbiose ») ? Quelle est la cause et quelle est la conséquence (études transversales) ? Qu'est-ce qu'un microbiote « sain » ? ...

Les auteurs concluent également en soulignant que l'un des principaux facteurs modulateurs du microbiote est l'alimentation. Ainsi, comprendre le rôle (causal ?) du microbiote dans la relation entre nutrition et maladies neurodégénératives représente une perspective de recherche importante dans les années à venir.

Commentaires

Cette revue met en évidence la pauvreté mais aussi la complexité de la recherche sur le microbiote et les nombreuses opportunités de recherche qu'il reste à mener dans la compréhension de l'axe « intestin-cerveau », en insistant sur l'importance de la relation avec le mode de vie et l'alimentation.

Les auteurs mettent ainsi en avant les limites principales des études et le besoin grandissant d'essais contrôlés randomisés et d'études longitudinales pour identifier le sens de la relation entre microbiote et maladie d'Alzheimer, afin d'identifier de potentiels levier d'action.

La recherche n'étant qu'à ses prémices, les preuves d'un lien microbiote-cerveau restent à ce jour trop faibles pour avoir un impact majeur dans la pratique clinique.

Un petit bémol serait que cette revue ne semble pas être purement objective (les associations non significatives rapportées par les études ont tendance à être beaucoup moins mises en évidence dans la revue) probablement dans l'objectif de rester concis malgré la grande quantité d'information.

Mots-clés

Alzheimer, Microbiote

Analysé par Perrine André, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Fett AJ, Velthorst E, Reichenberg A, Ruggero CJ, Callahan JL, Fochtmann LJ, et al. **Long-term Changes in Cognitive Functioning in Individuals With Psychotic Disorders: Findings From the Suffolk County Mental Health Project.** JAMA Psychiatry. 2019 Epub. [doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.3993](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.3993)

Analyse critique

Modifications à long terme du fonctionnement cognitif chez des personnes psychotiques : résultats du projet santé mentale Suffolk County

Synthèse

L'atteinte cognitive fait partie du tableau clinique des psychoses, mais on connaît mal leur évolution dans le temps. Certaines études ont retrouvé une stabilité des scores à 10 ans, mais peu d'études à plus long terme existent. Les différences d'évolution cognitive selon les psychoses sont aussi mal connues, ainsi que le retentissement fonctionnel des troubles.

Les auteurs ont inclus 445 patients (sur 628 éligibles) de 12 hôpitaux psychiatriques d'un Comté de l'état de New York, ayant de 15 à 60 ans à l'inclusion, lors de leur première admission. Six domaines cognitifs ont été étudiés : mémoire verbale, mémoire visuelle, attention, vitesse, fonctions exécutives et fluence verbale. A l'inclusion 399 ont passé l'ensemble de tests, puis 241 sujets 20 ans plus tard. Un groupe témoin apparié a été ajouté au bilan à 20 ans. Les groupes de diagnostics étaient schizophrénie (N = 211), trouble affectif avec psychose (trouble bipolaire et dépression avec symptômes psychotiques) (N= 164) et autres psychoses (N=70)

Résultats :

Le groupe schizophrénie avait à l'inclusion de moins bonnes performances cognitives que les autres groupes, mais à 20 ans, le déclin relatif ne différait pas selon les groupes. Globalement, à l'exception de la fluence verbale et du vocabulaire, tous les tests déclinaient à 20 ans, avec une taille d'effet léger à modéré. Un âge plus élevé à l'inclusion était associé à de moins bonnes performances, par contre le déclin n'était pas associé à l'âge initial sauf pour le Stroop (inhibition), le test des codes (attention/vitesse) et la fluence verbale.

Une corrélation entre aggravation des tests, perte d'emploi et aggravation des symptômes négatifs était retrouvée, et au contraire amélioration cognitive et le fait de retrouver un emploi étaient corrélés.

A 20 ans, tous les groupes de patients avaient des scores inférieurs à ceux des témoins appariés.

Les résultats suggèrent un déclin plus marqué que ne voudrait l'âge.

Commentaires

Les auteurs reconnaissent quelques limites comme l'attrition de la cohorte (inévitable sur 20 ans !), l'absence de témoins en longitudinal, certains facteurs non explorés (comme le rôle des traitements, par exemple).

L'étude est cependant remarquable par le nombre de sujets inclus et suivis, au regard d'une littérature très peu abondante. Le bref résumé ci-dessus ne rend pas compte de tous les résultats obtenus et rapportés (et notamment ceux sur les symptômes psychiatriques), mais on retiendra que les performances cognitives de ces patients tendent à baisser avec le temps (à l'exception du vocabulaire, ce qui conforte la validité des résultats), et surtout la corrélation du déclin des performances avec l'employabilité, qui souligne le lien entre cognition et fonction. Ces résultats incitent à progresser encore dans l'évaluation systématique de ces patients et à proposer des interventions de remédiations et d'adaptation des traitements.

Mots-clés

Cognition, Troubles neuropsychiatriques

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Nouvelle Aquitaine

5. Hanseeuw BJ, Scott MR, Sikkes SAM, Properzi M, Gatchel JR, Salmon E, et al. **Evolution of anosognosia in alzheimer's disease and its relationship to amyloid**. Ann Neurol. 2020;87(2):267-80. [doi:10.1002/ana.25649](https://doi.org/10.1002/ana.25649)

Analyse critique

Évolution de l'anosognosie dans la maladie d'Alzheimer et relation avec l'amyloïde

Synthèse

L'anosognosie ou l'ignorance des déficits de mémoire est une manifestation de la maladie d'Alzheimer qui affecte négativement la sécurité comme la prise de décision des patients. Cependant, il y a un manque de consensus concernant la présence, ainsi que l'évolution, de la conscience altérée de la fonction de mémoire à travers les stades précliniques et prodromiques de la MA. L'objectif de l'étude était de caractériser le changement dans la conscience des capacités de mémoire et de leur relation avec bêta-amyloïde (A β), dans une cohorte de 1070 individus âgés de 55 à 94 ans au sein de la cohorte ADNI.

Le dépôt A β a été mesuré à l'inclusion par imagerie PET florbetapir. La conscience des capacités de mémoire a été évaluée au cours du temps (nombre moyen de visite = 4,3), à l'aide du « memory functioning subtest of the Everyday Cognition (ECog) » chez les sujets et leurs partenaires. C'est l'écart entre les scores obtenus au sein du binôme qui a été utilisé dans la suite des analyses. Un score négatif indiquait une surestimation du fonctionnement de la mémoire du sujet par rapport à ce que le partenaire percevait. Un score positif indiquait une sous-estimation du fonctionnement de la mémoire, signifiant que la personne pensait que ses performances cognitives fonctionnaient moins bien que ce que son partenaire avait évalué. La charge A β était associée à une diminution progressive de la conscience des déficits de mémoire, atteignant l'anosognosie environ 3 ans avant le diagnostic de démence. Les sujets ayant une charge A β initiale élevée avaient une conscience de l'état de mémoire qui diminuait plus rapidement que les autres. Chez les sujets à statut cognitif initial normal et qui évoluaient vers un statut MCI, une conscience accrue de la mémoire était observée jusqu'à 1,6 ans avant le diagnostic du MCI, puis elle diminuait jusqu'au diagnostic (-0.08 points de divergence/an). Chez les sujets initialement MCI et qui évoluaient vers la démence, la conscience de l'état de mémoire était initialement faible et continuait de diminuer (-0.23 points de divergence/an), atteignant l'anosognosie 3,2 ans avant le début de la démence.

Commentaires

La durée du suivi est relativement courte, ce qui n'a pas permis d'identifier beaucoup de sujets avec un statut cognitif initial normal et évoluant vers la démence. Les auteurs discutent de l'utilisation d'un score de divergence entre l'auto-évaluation des sujets et l'évaluation de leurs partenaires, indiquant qu'aucun consensus n'est pour le moment établi pour évaluer de manière optimale l'anosognosie dans la MA. Ils suggèrent également de travailler sur d'autres fonctions cognitives non évaluées ici et pour lesquelles les sujets exprimaient des plaintes (comme le langage, la fonction exécutive etc).

Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Anosognosie, Personnes âgées

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

6. Howard R, Zubko O, Bradley R, Harper E, Pank L, O'Brien J, et al. **Minocycline at 2 Different Dosages vs Placebo for Patients With Mild Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Neurol. 2019 Epub. [doi:10.1001/jamaneurol.2019.3762](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3762)

Analyse critique

Essai clinique randomisé : Minocycline (à 2 doses) vs placebo chez les sujets atteints de Maladie d'Alzheimer de faible intensité

Synthèse

L'essai clinique randomisé MADE (Minocycline in Alzheimer Disease Efficacy) s'intéresse au potentiel bénéfique d'un traitement par minocycline pendant 24 mois sur le déclin cognitif et fonctionnel liés à la maladie d'Alzheimer (MA).

La minocycline est un antibiotique avec des propriétés anti-inflammatoires. Les études précliniques ont mis en évidence des effets protecteurs sur différents mécanismes impliqués dans la MA, notamment sur l'inhibition de la microglie pro-inflammatoire, l'accumulation d'amyloïde β , la mort cellulaire et la phosphorylation de Tau.

Cet essai multicentrique inclue 544 sujets avec un diagnostic de MA possible ou probable de faible intensité (MMSE \geq 24) recrutés dans des centres mémoires en Angleterre et Ecosse. La randomisation était stratifiée sur le centre, la durée des symptômes avant randomisation (<6 ou \geq 6 mois), le MMSE (24-26 ou 27-30) et l'âge (50-65, 65-74, \geq 75).

Dans cet essai en double insu à 3 bras (400 mg/jour et 200 mg/j de minocycline vs placebo pendant 24 mois), 2 critères de jugement principaux ont été étudiés sur 24 mois de suivi : le déclin cognitif (MMSE) et des capacités fonctionnelles (Bristol Activities of Daily Living Scale ; BADLS). Les données ont été recueillies à l'inclusion et à 9 visites de suivi (à 2 semaines, à 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 et 24 mois).

L'analyse a été réalisée en intention de traiter, si le participant avait pris au moins une dose. L'effet du traitement (400 ou 200 mg/j vs placebo, et 400 vs 200 mg/j) sur le déclin des scores MMSE et BADLS a été étudié par modèle de régression en utilisant les données recueillies à l'ensemble des visites de suivi.

Cet essai n'a pas permis de mettre en évidence un effet de la minocycline sur le déclin cognitif ou des capacités fonctionnelles. Le déclin cognitif moyen sur 24 mois était de -4,1 points de MMSE chez les patients traités (-3,3 et -4,7 points respectivement pour les groupes 400 et 200 mg/j) et de -4,3 points dans le groupe placebo (p=0,90). De même, il n'y avait pas de différence pour le déclin du score BADLS sur 24 mois (p=0,57).

De plus, un nombre important de sujets ont arrêté le traitement au cours des 24 mois de suivi. L'arrêt du traitement était associé à la présence d'effets indésirables, notamment des problèmes gastro-intestinaux, dermatologiques ou vertiges. Les abandons étaient significativement plus nombreux dans le groupe 400 mg/j (seulement 28,8% des sujets ont suivi le traitement pendant des 24 mois) que dans les groupes 200 mg/j et placebo (61,1% et 63,7%, respectivement), indiquant une mauvaise tolérance du traitement à forte dose.

Les analyses de sensibilité, réalisées pour évaluer les potentiels biais liés à la perte importante de sujets au cours du suivi, ne modifiaient pas les résultats obtenus, à savoir, l'absence d'effet du traitement sur le déclin cognitif et fonctionnel.

Commentaires

Essai clinique bien mené avec un nombre important de sujets et un suivi de 2 ans qui est malheureusement un nouvel échec dans la recherche de traitements permettant de ralentir le déclin (cognitif et fonctionnel) dans le cadre de la MA considérée à un state relativement précoce (faible intensité avec MMSE \geq 24).

Malgré l'intérêt de la minocycline au vu des essais précliniques, ces résultats montrent une mauvaise tolérance du traitement à forte doses, et sont en accord avec les essais cliniques menés dans le cadre d'autres maladies neurodégénératives, comme la sclérose latérale amyotrophique ou la maladie de Huntington, qui se sont eux aussi révélés négatifs.

Mots-clés

Agent infectieux, Alzheimer, Essai contrôlé randomisé, Traitement

Analysé par Aline Thomas, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Joe E, Ringman JM. **Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention.** Bmj. 2019;367:l6217. [doi:10.1136/bmj.l6217](https://doi.org/10.1136/bmj.l6217)

Analyse critique

Troubles cognitifs de la Maladie d'Alzheimer : conduite à tenir et prévention

Synthèse

Les auteurs présentent un article de synthèse de la littérature, indépendant de l'industrie pharmaceutique, sur la conduite à tenir devant une maladie d'Alzheimer et sur sa prévention. Ils présentent en particulier une synthèse des connaissances sur les traitements symptomatiques avec notamment un point sur l'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur, la tolérance, le moment d'initiation des traitements, la durée de traitement, l'arrêt des traitements, les prédicteurs d'une bonne réponse au traitement, le changement de molécules, la combinaison de molécules. L'article comporte également un commentaire sur les « guidelines » dans divers pays dont la France.

Commentaires

Cet article de synthèse, semble-t-il indépendant de conflits d'intérêt, publié dans le British Medical Journal, une revue très proche de la médecine générale, est particulièrement éclairant. Espérons qu'il soit lu par les médecins généralistes éclairés et les membres d'instances nationales appelés à juger ces traitements...

Mots-clés

Alzheimer, Prévention, Traitement

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Nouvelle Aquitaine

8. Lowe VJ, Lundt ES, Albertson SM, Min HK, Fang P, Przybelski SA, et al. **Tau-positron emission tomography correlates with neuropathology findings**. *Alzheimers Dement*. 2019 Epub. doi:10.1016/j.jalz.2019.09.079

Analyse critique

La tomographie par émission de positrons (TEP)-Tau est corrélée aux données neuropathologiques.

Synthèse

Il existe peu de données comparant la TEP-tau aux données anatomopathologiques. L'objectif de cet article était d'évaluer l'association entre la TEP-tau marquée au flotaucipir et la pathologie tau diagnostiquée sur des données autopsiques. Les participants étaient issus d'études de population (avec ou sans troubles cognitifs) ou sur la maladie d'Alzheimer (MA) menées à la Mayo Clinic. Les évaluations TEP ont été réalisées dans les trois ans précédant le décès (15 mois en moyenne). Le signal a été mesuré dans une région d'intérêt incluant l'amygdale, le cortex entorhinal, fusiforme, parahippocampique, le gyrus temporal inférieur et moyen, ainsi que dans une région d'intérêt comprenant uniquement le cortex entorhinal. Les analyses immunohistochimiques ont été réalisées selon les recommandations NIA-AA (utilisation des stades de Braak notamment). Vingt-six sujets ont été analysés (16 hommes, âge moyen $79 \pm 11,2$ ans), dont 11 avait un diagnostic neuropathologique de MA, 1 des lésions de vieillissement pathologique (du spectre de la MA mais ne répondant pas complètement aux critères de MA), 3 une tauopathie primaire liée à l'âge, 1 une tauopathie globulaire gliale, 9 une maladie à corps de Lewy, et 1 une sclérose hippocampique liée à une pathologie TDP-43. Les sujets MA avaient les TEP-tau les plus positives. Des corrélations fortes ont été observées entre les résultats TEP et les quantifications anatomopathologiques de la tauopathie (coefficients rho entre 0,61 et 0,7, $p \leq 0,002$). Visuellement, un sujet avec maladie à corps de Lewy avait un signal TEP élevé au-delà des régions d'intérêts analysées, dans les régions temporales, cingulaires postérieures, et pariéto-occipitales. Le sujet avec sclérose de l'hippocampe avait un signal élevé (mais non significatif) focalisé dans la région temporale droite. Le sujet avec la tauopathie globulaire gliale avait un signal élevé dans les lobes temporaux et frontaux, avec une atteinte de la substance blanche. En conclusion, la TEP-tau est un biomarqueur fiable pour l'évaluation de la tauopathie dans la MA, qui est bien corrélé aux données anatomopathologiques. Dans d'autres pathologies (maladie à corps de Lewy, tauopathie globulaire gliale), elle permet d'identifier la coexistence de la tauopathie dont la topographie est visuellement différente.

Commentaires

Un article très intéressant qui montre la fiabilité de la TEP-tau dans la MA, basé sur des corrélations avec les analyses anatomopathologiques. Chez les patients avec des lésions débutantes, les données sont cependant moins convaincantes, dû au plus petit nombre de patients (1 à 3), au seuil de positivité utilisé, ou encore à l'analyse du signal TEP en région d'intérêt.

Dans la maladie à corps de Lewy, il était intéressant d'observer la coexistence de différentes pathologies avec une part significative de la tauopathie dans les régions analysées, mais aussi au-delà de ces régions sur les évaluations visuelles.

Ces résultats montrent que la TEP-tau est un biomarqueur fiable pour l'identification de cibles thérapeutiques dans les essais cliniques.

Mots-clés

Alzheimer, Anatomopathologie, PET, tau

Analysé par Sharmila Sagnier, UNV Bordeaux

9. Lucca U, Tettamanti M, Tiraboschi P, Logroscino G, Landi C, Sacco L, et al. **Incidence of dementia in the oldest-old and its relationship with age: The Monzino 80-plus population-based study.** *Alzheimers Dement.* 2019 Epub. doi:10.1016/j.jalz.2019.09.083

Analyse critique

Incidence de la démence chez les très vieux et sa relation avec l'âge : l'étude en population Monzino 80+

Synthèse

Cette étude avait pour objectif d'étudier la relation entre l'incidence de la démence et l'âge au sein d'une population de sujets très âgés.

L'étude Monzino 80+ comprend 2506 participants de 80 ans et plus de la province de Varese en Italie. Parmi les 1371 participants éligibles, 1294 personnes ont été incluses dans cette étude d'incidence. Neuf suivis ont été réalisés pendant un total de 15 ans. Le diagnostic de démence était réalisé par un comité d'experts (un neurologue, un neuropsychologue et un psychologue) selon les critères DSM-IV. Les taux d'incidence par 5 années d'âge ont été calculés comme le nombre de cas divisés par le nombre de personne-années et exprimés en taux annuels par 100 personne-années. Les intervalles de confiance ont été estimés sur la base d'une distribution de poisson. Les taux d'incidence étaient ensuite standardisés et des ratios de taux d'incidence ont été calculés pour le sexe et le niveau d'études. Une analyse prenant en compte le risque compétitif de décès a été réalisée.

La population d'étude était constituée de 70% de femmes avec un âge moyen de 88 ans ; 40% de la population vivait seul et 5% vivait en institution. 584 cas incident ont été diagnostiqués. Le taux d'incidence global standardisé était de 7,9 pour 100 personne-années. Le taux d'incidence augmentait avec l'âge (de 6,2% entre 80-84 ans à 48,2% entre 105 et 108 ans et 21,9% chez les plus de 100 ans), et était supérieur globalement chez les femmes, bien que non significativement pour les taux âge-spécifique. Le niveau d'études n'était pas associé à l'incidence après ajustement sur l'âge et le sexe. Le ratio de taux d'incidence augmentait avec l'âge (IRR=1,06 (1,05-1,08)). Comparé au 80-84 ans, l'IRR était de 1,62 (1,31-2,01) pour les 85-89 ans, de 1,94 (1,55-2,42) chez les 90-94 ans, de 2,64 (1,90-3,69) chez les 95-99 ans, et de 2,52 (1,71-3,73) chez les plus de 100 ans. Les taux d'incidence doubleraient tous les 9,7 ans chez les femmes et tous les 12,8 ans chez les hommes. Chez les personnes vivant après 100 ans, les hommes avaient un meilleur profil cognitif et fonctionnel que les femmes centenaires. La prise en compte du risque compétitif de décès a conduit à une plus faible augmentation du risque de démence avec l'âge que pour les taux ne prenant pas en compte la compétition. Cette étude met en évidence des taux d'incidence de la démence qui continuent à augmenter dans les âges très élevés.

Commentaires

Etude intéressante du fait du manque de données d'incidence disponible chez les très âgés. L'étude Monzino 80+ possède un nombre de participants suffisant y compris aux âges extrêmes et la population est suivie pendant de nombreuses années avec une recherche active des cas de démence. Elle montre notamment que le ralentissement du risque de démence après 90 ans est en partie dû à la survie sélective d'individus à risque de démence moindre du fait de l'augmentation du risque compétitif de décès avec l'âge. Cependant, la forte fréquence de comorbidités chez les très âgés peut être une source potentielle d'erreurs de classification. L'effet de différents facteurs sur l'incidence de la démence chez les très âgés nécessite davantage d'investigation.

Mots-clés

Démence, Incidence, Vieillesse

Analysé par Leslie Grasset, CMRR Nouvelle Aquitaine

10. Rosenberg A, Solomon A, Jelic V, Hagman G, Bogdanovic N, Kivipelto M. **Progression to dementia in memory clinic patients with mild cognitive impairment and normal beta-amyloid.** *Alzheimers Res Ther.* 2019 11(1):99. [doi:10.1186/s13195-019-0557-1](https://doi.org/10.1186/s13195-019-0557-1)

Analyse critique

Progression vers la démence chez des patients avec un MCI et un taux d'A β normal dans le liquide cérébro-spinal en clinique

Synthèse

Les auteurs ont étudié rétrospectivement 318 sujets âgés en moyenne de 64,8 ans présentant un MCI avec un taux d'A β normal dans le liquide cérébro-spinal (LCS) selon le seuil internationalement recommandé, ayant consulté à la Consultation mémoire de l'Hôpital Universitaire Karolinska en Suède. Ils ont été suivis pendant au moins un an et en moyenne pendant trois ans environ. 121 patients ont développé une démence (38,1%) dont 91 une maladie d'Alzheimer (MA) (75 % des démences incidentes).

Les prédicteurs de la progression vers la démence sont le taux bas d'A β , le taux élevé de tau total et de tau phosphorylé, sans que les taux proches du seuil expliquent cette valeur prédictive élevée. Les autres prédicteurs sont les performances cognitives basses, le gène ApoE4, la pression artérielle systolique élevée, un Indice de Masse Corporelle bas, mais pas le score CAIDE de risque vasculaire. Les auteurs concluent que la MA ne peut être exclue avec un taux normal d'A β dans le LCS en cas de MCI.

Commentaires

Cet article confirme les résultats de l'étude de BM Tijms et al dans *Annals of Neurology* en 2017. Les MCI classés non MA sur la valeur de l'A β développent une MA quatre fois sur dix dans les trois ans qui suivent. C'est beaucoup ! Ces résultats sont très importants car ils montrent qu'on ne peut pas exclure une MA sur un taux normal d'A β dans le LCS. De plus, il est tout à fait possible que les anti-amyloïdes soient efficaces dans ces cas là...

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, MCI

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Nouvelle Aquitaine

11. Wessels AM, Tariot PN, Zimmer JA, Selzler KJ, Bragg SM, Andersen SW, et al. **Efficacy and Safety of Lanabecestat for Treatment of Early and Mild Alzheimer Disease: The AMARANTH and DAYBREAK-ALZ Randomized Clinical Trials.** JAMA Neurol. 2019 Epub. [doi:10.1001/jamaneurol.2019.3988](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.3988)

Analyse critique

Efficacité et innocuité du Lanabecestat pour le traitement de la maladie d'Alzheimer précoce et légère

Synthèse

Le Lanabecestat est un inhibiteur de BACE1 humain (non sélectif pour BACE1 vs BACE2) qui a montré pouvoir réduire les niveaux d'A β 1-40 et A β 1-42 dans le cerveau, le liquide cérébro-spinal (LCS) et le plasma dans plusieurs modèles animaux, ainsi que dans le LCS et le plasma humain. A partir des données de phase 1, il a été estimé que la réduction moyenne d'A β 1-42 dans le LCS était d'environ 55% et 75% avec Lanabecestat 20 mg, et Lanabecestat 50 mg, respectivement.

L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer l'efficacité du Lanabecestat 20 mg et 50 mg contre un placebo pour ralentir le déclin cognitif de la maladie d'Alzheimer mesuré par l'ADAS-Cog13. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'efficacité du Lanabecestat sur les activités instrumentales de la vie quotidienne, des activités fonctionnelles, les fonctions cognitives par rapport au placebo.

Les auteurs ont sélectionné un échantillon de patients âgés entre 55 et 85 ans, atteints de la maladie d'Alzheimer participant à deux essais cliniques, AMARANTH et DAYBREAK-ALZ, de phases 2/3 et 3 respectivement, randomisés, en double-insu et contre placebo.

Les analyses d'efficacité ont été réalisées en intention de traiter chez tous les patients randomisés ayant au moins 2 mesures ADAS-Cog13 dont une à l'inclusion. L'innocuité a été évaluée chez les patients qui ont reçu au moins une dose de traitement.

L'étude a été arrêtée prématurément après analyse des données intermédiaires qui ont lieu environ 2 ans après le début de AMARANTH et 1,5 ans après le début de DAYBREAK-ALZ. Le Lanabecestat ne ralentissait pas le déclin cognitif ou fonctionnel associés à la maladie d'Alzheimer. Les résultats suggéraient une potentielle dégradation cognitive dans le bras traitement. Les événements indésirables psychiatriques apparus au cours du traitement étaient plus nombreux, avec une logique dose-dépendante, dans les groupes de traitement que dans le groupe placebo. L'exposition au Lanabecestat était également associée à des changements de la couleur des cheveux et à une perte de poids. Dans AMARANTH, le Lanabecestat a réduit de façon notable la concentration de LCS A β 1-40 et A β 1-42. De plus, dans AMARANTH, le Lanabecestat (20 mg et 50 mg) a été associé à une plus grande réduction de la densité des plaques neuritiques β -amyloïde, ainsi qu'à une plus grande perte de volume hippocampique par rapport au placebo. Le nombre de décès était similaire dans chacun des groupes, avec un décès dans chaque étude associé au Lanabecestat par l'investigateur. Aucun autre profil relatif aux signes vitaux, aux valeurs biologiques ou aux paramètres ECG potentiellement significatif sur le plan clinique n'a été observé dans les deux études.

Commentaires

Avec le vieillissement de la population et l'augmentation du nombre de cas de démence, notamment due à la maladie d'Alzheimer, dans les décennies à venir, il est regrettable que ce médicament n'ait pas montré d'efficacité dans cette étude qui semble bien menée.

Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Essais cliniques, Traitement

Analysé par Sophie Pilleron, Dept Public Health, Univ. Otago Wellington, New Zealand



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une composante immune et la maladie d'Alzheimer. L'Analyse critique de ces 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. Taudorf L, Norgaard A, Islamoska S, Jorgensen K, Laursen TM, Waldemar G. **Declining incidence of dementia: A national registry-based study over 20 years**. *Alzheimers Dement*. 2019;15(11):1383-91. [doi:10.1016/j.jalz.2019.07.006](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.07.006)

Mots-clés : Démence, Incidence, Prévalence, Tendances séculaires

Analysé par Leslie Grasset, CMRR Nouvelle Aquitaine

2. Walsh S, Causer R, Brayne C. **Does playing a musical instrument reduce the incidence of cognitive impairment and dementia? A systematic review and meta-analysis**. *Aging Ment Health*. 2019 Epub:1-9. [doi:10.1080/13607863.2019.1699019](https://doi.org/10.1080/13607863.2019.1699019)

Mots-clés : Démence, Musique, Réserve cognitive

Analysé par Marion Pech, Inserm U1219 Bordeaux Population Health