

BIBLIODem

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

Volume 17, numéro 9, Novembre 2020

Nombre de Références retenues : **7**

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. Bobrow K, Xia F, Hoang T, Valcour V, Yaffe K. **HIV and risk of dementia in older veterans.** AIDS. 2020;34(11):1673-9. doi: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000002597>

Analyse critique

VIH et risque de démence chez les vétérans âgés.

Synthèse

L'objectif de cette étude est d'évaluer si les sujets âgés infectés par le VIH ont un risque augmenté de démence et si l'exposition à une trithérapie antirétrovirale modifie ce risque.

Pour cela, 1114 vétérans américains de plus de 55 ans séropositifs pour le VIH ont été appariés via un score de propension incluant l'âge, le sexe, la race et l'usage de toxique (drogue, tabac et alcool) à 1114 contrôles non infectés. L'ensemble des données de l'étude étaient issues de dossiers médicaux électroniques regroupant les soins hospitaliers ou ambulatoires réalisés au sein du réseau de soins « Veterans Health Administration » (VHA). Les participants ont été suivis sur une durée moyenne de 5 +/- 3 ans sur une période allant de 2004 à 2015. L'âge moyen des participants était de 62 +/- 6 ans et plus de 98% étaient des hommes. Parmi les infectés, 61% avaient au moins un épisode de traitement par trithérapie et ceci était associée à un nombre de CD4 plus bas. Parmi les sujets infectés, 57 cas de démences incidentes ont été diagnostiqués (5%) vs 33 cas chez les non-infectés (3%) (sans prendre en compte les démences associées au prion ou à une prise de toxique). Un diagnostic étiologique n'était disponible que pour 1/3 des cas parmi lesquels 11 cas de démence associée au VIH (HAD), 8 cas de maladie d'Alzheimer, 12 cas de démence vasculaire et 2 cas de démence frontotemporale.

Après ajustement sur l'âge, le sexe, la race, l'éducation (estimé en fonction du lieu de résidence), le revenu (idem) et l'usage de toxiques, un modèle de Fine Gray (permettant de prendre en compte le risque compétitif de décès) a mis en évidence une association à la limite de la significativité entre infection et risque augmenté de démence (HRa=1.50 [0.96-2.35]). Lorsqu'était pris en compte la prise ou non d'une trithérapie, seuls les sujets infectés traités avaient un risque augmenté de démence par rapport aux non-infectés (HRa =1.78 [1.11-2.85] vs HRa =1,02 [0,53-1,96] chez les infectés non traités). Cette association ne persistait pas après ajustement sur le taux de CD4 (HRa=1.20 [0.50-2.86]).

Les auteurs concluent à un risque augmenté de démence chez les sujets infectés par le VIH et discutent ensuite différents mécanismes sous-jacents liés i) soit directement au virus avec la survenue d'une HAD (en cas de traitement inadéquat) mais également à l'effet délétère du virus y compris chez les sujets avec une charge virale plasmatique indétectable chez qui sont parfois décrits une présence du virus dans le liquide céphalorachidien et une atrophie cérébrale progressive, ii) soit à l'immunodépression et aux potentielles infections neurologiques opportunistes, iii) soit à la prise d'une trithérapie, iv) soit à une inflammation chronique toutes deux associées à une possible augmentation du risque vasculaire.

Commentaires

Cette étude pose une question intéressante mais semble présenter plusieurs limites concernant: i) l'exhaustivité et la qualité des informations recueillies : la VHA ne regroupe pas l'ensemble de l'offre de soins disponible, l'usage de dossiers médicaux sans recueil prospectif de données limite la qualité des données (comme en témoigne notamment le faible pourcentage de démences avec une information sur l'étiologie) et ne permet l'identification que des cas de démence suivies dans le système de soin, ii) l'absence d'ajustement sur un indicateur de recours aux soins risque de biaiser les résultats (les sujets infectés consultent potentiellement plus souvent et ont donc potentiellement plus de « chances » d'être diagnostiqués déments). Enfin, la disparition de l'association entre sujets infectés traités et démence après ajustement sur le taux de CD4 pourrait-elle refléter un effet médiateur de l'immunodépression sur le risque de démence? Etant donné les différents mécanismes sous-jacents discutés, d'autres analyses de sensibilité (notamment un ajustement sur les facteurs de risque cardio-vasculaires) auraient peut-être été également intéressantes.

Mots-clés

VIH, Antirétroviraux, Démence

Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Brenowitz WD, Besser LM, Kukull WA, Keene CD, Glymour MM, Yaffe K. **Clinician-judged hearing impairment and associations with neuropathologic burden.** *Neurology*. 2020;95(12):e1640-e9. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.000000000010575>

Analyse critique

Déficience auditive évaluée par un clinicien et associations avec la charge neuropathologique

Synthèse

Ce papier évalue les associations entre déficit auditif évalué par le médecin (qui évalue si le sujet est gêné dans sa vie de tous les jours quand il ne porte pas d'aide auditive) et charge neuropathologique. Un total de 2755 participants ayant une évaluation du déficit auditif en moyenne 4,4 ans avant leur décès ont été analysés. Au niveau anatomopathologique, les plaques neuritiques, les stades de Braak, les corps de Lewy et les anomalies vasculaires sont analysées.

En analyse préliminaire, les auteurs ont d'abord vérifié que la fréquence des déficits auditifs augmentait bien avec l'âge dans leur population. Ils ont ensuite analysé les relations entre déficits auditifs et anatomopathologie en stratifiant sur la présence de troubles cognitifs initiaux (au moment de l'évaluation auditive). Chez les sujets sans troubles cognitifs initial, il y avait une association entre déficit auditif et un stade de Braak augmenté, ainsi qu'avec la classification "AD neuropathologic change" (combinant les plaques neuritiques et les stades de Braak) et avec la taupathie liée à l'âge. L'association avec les plaques neuritiques était non significative et avec une tendance inverse (moins de plaques chez ceux avec un déficit auditif). Chez les sujets avec déficit cognitif initial (déments ou non) seule une association avec les micro-infarctus était retrouvée ; il n'y avait aucune association avec les stades de Braak et comme chez les sujets sans déficit cognitif une tendance non significative à une association inverse avec les plaques neuritiques. La prise en compte de différents facteurs d'ajustement (socio-démographiques et comorbidités) ne modifiait pas les résultats.

Commentaires

Il existe encore relativement peu de littérature sur les relations entre troubles auditifs et maladie d'Alzheimer. Pourtant le déficit auditif fait partie de la liste définie par la Lancet Commission des facteurs de risque de maladie d'Alzheimer pouvant faire l'objet d'une prévention (Livingston. *Lancet* 2020). Si une prévention semble effectivement possible, notamment en améliorant l'accès des personnes aux aides auditives actuellement largement sous-utilisées en population âgée, la nature causale de l'association - et donc l'amélioration du déclin cognitif grâce à l'amélioration de l'audition - reste encore à démontrer. Les relations observées entre déficit auditif et cognition peuvent en effet refléter des facteurs de risque communs, un vieillissement conjoint, des difficultés accrues d'interprétation du message auditif en cas de troubles cognitifs débutants, ou refléter un déclin lié à un isolement social progressif et une diminution des stimulations sensorielles et cognitives. Ce papier est le premier évaluant les relations avec la neuropathologie sur une large population. Il apporte un nouvel éclairage, montrant chez les personnes sans déficit cognitif des relations entre déficit auditif et stades de Braak et taupathie liée à l'âge ; alors que chez les personnes avec déficit cognitif ou démence les relations sont plutôt avec la pathologie vasculaire cérébrale. Aucune association n'est retrouvée avec les plaques neuritiques, avec même une tendance à une association inverse.

Sur le plan méthodologique l'analyse présentée de façon rétrospective (fréquence de déficit auditif en fonction des lésions anatomopathologiques) plutôt que de façon prospective est un peu dérangement. Les auteurs ont en outre fait le choix de considérer le statut cognitif uniquement au moment de l'évaluation du déficit auditif et pas au plus proche du décès. Enfin, l'association inverse entre déficit auditif et plaques neuritiques, et la proportion plus faible de sujets ApoE4+ chez ceux avec un déficit auditif posent le problème de potentiels biais de sélection dans cette population. Il reste encore beaucoup à faire pour bien comprendre si, et comment, les relations trouvées sont causales et seule la mise en place d'essais de prévention pourrait apporter des réponses.

Mots-clés

Alzheimer, Anatomopathologie, Audition, Déclin cognitif

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. de Leon J, Grasso SM, Welch A, Miller Z, Shwe W, Rabinovici GD, et al. **Effects of bilingualism on age at onset in two clinical Alzheimer's disease variants**. *Alzheimers Dement*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12170>

Analyse critique

Effets du bilinguisme sur l'âge d'apparition des symptômes dans deux variantes cliniques de la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

La réserve cognitive est l'un des facteurs de protection connus contre les troubles cognitifs. De la même manière, le fait d'être bilingue est un facteur qui pourrait contribuer à la réserve cognitive. Ainsi, le fait d'être bilingue peut servir comme facteur protecteur en retardant l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Cependant, différentes études sur la maladie d'Alzheimer ont donné des résultats variables et, en plus, les résultats diffèrent également en fonction de la variante clinique. La variante amnésique de la maladie d'Alzheimer (MA), et la variante logopénique de l'aphasie progressive primaire (vlAPP) ont certains marqueurs et pathologies en commun, mais leurs réseaux neuronaux sous-jacents impliqués diffèrent. Ainsi, l'objectif de l'étude proposée par les auteurs a été d'examiner l'effet du fait d'être bilingue sur l'âge d'apparition des symptômes chez les patients monolingues et bilingues présentant une vlAPP ou la variante amnésique de la maladie d'Alzheimer.

L'étude est une cohorte rétrospective de patients vus au Memory and Aging Center (MAC) de l'Université de Californie à San Francisco (UCSF) entre 2005 et 2017, et il s'agit d'une analyse secondaire des données obtenues pour diverses études longitudinales. Tous les participants ont été évalués par des professionnels orientés vers la neurologie. Le statut monolingue ou bilingue a été obtenu par l'examen des dossiers, et les patients ont été classés comme bilingues si leur dossier indiquait qu'ils parlaient régulièrement deux langues ou plus, ou s'ils étaient capables de communiquer avec des locuteurs natifs d'autres langues. Pour les résultats, 286 participants étaient éligibles [MA amnésique monolingue (n = 179), MA amnésique bilingue (n = 28), vlAPP monolingue (n = 63), vlAPP bilingue (n = 16)]. Dans la cohorte vlAPP, les locuteurs bilingues étaient significativement plus âgés que les monolingues au moment du diagnostic ($68,2 \pm 8,6$ ans pour le groupe vlAPP bilingue contre $62,8 \pm 8,1$ ans pour le groupe vlAPP monolingue ; $p = 0,021$). Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne l'âge d'apparition des symptômes de la variante amnésique. Ce résultat a également été observé après l'analyse de covariance.

Commentaires

Les résultats suggèrent que le bilinguisme peut être associé à un retard dans l'apparition des symptômes de la vlAPP, probablement parce que les réseaux phonologiques des personnes bilingues peuvent être renforcés et plus robustes face aux processus pathologiques. En plus, des résultats différents ont été observés dans d'autres études axées sur l'effet du bilinguisme sur les autres variantes de l'aphasie progressive primaire. Dans le cas de la MA amnésique, aucune association n'a été trouvée entre le bilinguisme et l'âge d'apparition des symptômes (les principaux réseaux proposés pour cette maladie sont à prédominance de mémoire.).

Ces résultats ouvrent la discussion sur le fait que différents types de stimuli qui constituent une réserve cognitive peuvent être testés longitudinalement comme facteurs de protection contre différents types de conditions neurodégénératives. Le point précédent aborde également l'une des limites de l'étude, sa nature rétrospective. Une autre limite est la façon dont les auteurs ont abordé le bilinguisme. Il aurait été intéressant que les auteurs abordent le nombre de langues parlées (et pas seulement de manière dichotomique), la date d'apprentissage de la langue (enfance, adolescence, âge adulte) et le type de langue parlée ou lue (basée sur les lettres, basée sur les pictogrammes).

L'étude s'ajoute à la littérature croissante sur la manière dont différentes parties de la réserve cognitive peuvent servir comme facteurs de protection pour des maladies neurodégénératives distinctes.

Mots-clés

Alzheimer, Aphasie primaire progressive, Bilinguisme, Réserve cognitive

Analysé par Virgilio Hernández-Ruiz, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Espay AJ, Marsili L, Mahajan A, Sturchio A, Pathan R, Pilotto A, et al. **Rivastigmine in Parkinson's Disease Dementia with Orthostatic Hypotension**. Ann Neurol. 2021;89(1):91-8. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.25923>

Analyse critique

Rivastigmine dans la démence liée à la Maladie de Parkinson avec Hypotension Orthostatique.

Synthèse

Les auteurs ont étudié en analyse post-hoc l'efficacité de la rivastigmine dans la démence de la maladie de Parkinson (DMP) avec ou sans hypotension orthostatique (HO). Une analyse de deux essais randomisés a été réalisée : essai A comparant la rivastigmine avec un placebo sur l'ADAS-COG et le MMS à la semaine 24 (n=501) ; essai B comparant la rivastigmine orale avec le patch à la semaine 76 (n=546). Au total dans les deux essais, la prévalence de l'HO (définie par une baisse de la tension artérielle systolique de 20 mm Hg en position debout ou de la tension artérielle diastolique de 10 mm Hg) est de 27,5%.

Contrairement à l'hypothèse initiale des auteurs, dans l'essai A, l'amélioration de l'ADAS-Cog liée à la rivastigmine est nettement plus marquée à 24 semaines (3,7 points de gain d'ADAS-cog et 2 points de gain de MMS) dans le groupe avec hypotension orthostatique (HO+). De même, dans l'essai B, l'amélioration de l'échelle de Mattis à la semaine 76 est plus marquée dans le groupe traité par les capsules que dans le groupe patch.

Les auteurs évoquent l'effet bénéfique antihypotenseur cholinergique de la rivastigmine notamment en capsule pour expliquer cet effet inattendu.

Commentaires

Bien que l'analyse soit post hoc, les résultats sont très intéressants pour la recherche des répondeurs à la rivastigmine. Compte tenu de l'écart d'efficacité important entre HO+ et HO, il faudrait absolument confirmer cette analyse post-hoc pour convaincre nos autorités de santé sur l'utilité de ce traitement. Une application à la maladie d'Alzheimer serait également souhaitable.

Mots-clés

Démence Parkinson, Rivastigmine, Traitement

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR Nouvelle Aquitaine

5. Panza F, Lozupone M, Seripa D, Daniele A, Watling M, Giannelli G, et al. **Development of disease-modifying drugs for frontotemporal dementia spectrum disorders.** Nat Rev Neurol. 2020;16(4):213-28. doi: <https://doi.org/10.1038/s41582-020-0330-x>

Analyse critique

Le développement des thérapies « disease-modifying » du spectre des démences fronto-temporales

Synthèse

Le spectre des démences frontotemporales (DFT) comporte un groupe de maladies neurodégénératives associant troubles des fonctions exécutives, du langage, troubles psychocomportementaux avec certaines formes plus motrices (PSP, DCB) et certaines accompagnées de SLA. Ce groupe est hétérogène sur le plan clinique mais aussi neuropathologique et génétique. Les progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes moléculaires de certaines formes de DFT durant la dernière décennie rendent possible l'espoir de traitements.

L'article fait d'abord le point sur les différentes protéinopathies des DFT : tau, TDP 43 et FET (FUS, Ewing sarcoma et TAF15), puis sur la génétique (C9ORF72, Progranuline, MAPT et tous les autres gènes moins fréquents) puis décrit dans la figure 1 les associations pathologies moléculaires/génétique, neuropathologique et clinique. Les biomarqueurs (BM) sont évoqués. Pour le moment aucun BM n'est validé. Il est possible d'exclure une maladie d'Alzheimer avec ses BM spécifiques dans le LCS. Une DFT liée à tau peut être évoquée si le ratio Ptau181 sur tau totale est élevé. Le taux de neurofilaments à chaînes légères est particulièrement élevé dans les DFT SLA mais les NFL ne sont pas spécifiques d'une étiologie. Il n'y a pas encore de BM direct de TDP 43.

La deuxième partie concerne directement les essais de traitements. Elle est illustrée par un schéma récapitulatif (fig 2) faisant le point des possibilités d'action sur tau, et sur TDP43. Pour tau, on peut inhiber son agrégation (mais échec du bleu de méthylène), son acétylation (salsalate, essais en cours dans la PSP), augmenter sa clearance par immunisation active (AAD vac, en cours), ou passive (gosuranemab et ABBV8 E12, arrêtés car inefficaces, l'immunothérapie UCB 0107 est en cours), stabilisation des microtubules (davunetide, en cours, et abeotaxane arrêté pour effets secondaires). Plus préliminaires et innovants, les essais d'utilisation de nucléotides antisens pour supprimer l'expression des gènes toxiques mutés qui conduisent à une surexpression des formes 4R de tau ont commencé. Le système protéosomal ubiquitine pourrait aussi être une cible.

Les agrégats de TDP 43 sont un autre objectif thérapeutique. L'augmentation de la clearance des agrégats n'a pas encore été essayée. Pour les pathologies à progranuline (PGRN) on peut augmenter le taux de PGRN, soit en augmentant la transcription par l'allèle sain, ou en modulant des mécanismes post translationnels. L'inhibition des histones déacétylase (FRM 0334) a été bien tolérée mais l'essai n'a pas eu de suite. La nimodipine a été inefficace, la voie SORT 1 est en cours pour des résultats en 2021 (AL001, étude INFRONT). En phase préclinique, des essais sont en cours pour apporter directement un surplus de PGRN, et le produit PR 006 a été créé pour amener un gène PGRN sain via un vecteur viral AAV9.

La fonction précise de C9ORF72 demeure inconnue, mais son hyper-expression peut conduire à une perte de fonction ou un gain de fonction toxique. Les essais de neutralisation de ces transcrits par des techniques d'ARN messenger est en cours, ou encore l'adjonction de micro ARN qui ciblerait C9ORF72.

La troisième partie de l'article rappelle les difficultés des essais cliniques dans les DFT. Il s'agit de maladies rares, même si plusieurs cohortes existent pour rassembler les patients pour de tels essais. Il n'est toujours pas possible de typer la protéinopathie précise des patients, en l'absence de BM, et enfin il faut créer des endpoints pertinents cliniquement pour des pathologies aussi diverses que des aphasies progressives, des variants comportementaux, des paralysies supranucléaires progressives etc

Commentaires

Le titre de l'article est alléchant, mais on déçante un peu à la lecture tant les obstacles semblent nombreux sur la route d'un traitement de ces constellations de maladies qui forment le spectre des DFT. Les pistes paraissent pourtant nombreuses, même si les résultats sont encore bien minces...

L'article est cependant intéressant pour sa synthèse de la physiopathologie des DFT et les 2 figures sont très utiles pour l'enseignement. Les différentes voies métaboliques cibles potentielles de traitements sont explicitées plutôt clairement pour le clinicien non biologiste.

Mots-clés

Démence frontotemporale, Essai clinique

Analysé par Sophie Auriacombe, CHU de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives

© BiblioDem

6. Pilling LC, Jones LC, Masoli JAH, Delgado J, Atkins JL, Bowden J, et al. **Low Vitamin D Levels and Risk of Incident Delirium in 351,000 Older UK Biobank Participants.** J Am Geriatr Soc. 2020. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.16853>

Analyse critique

Faibles niveaux de vitamine D et risque de délire incident chez 351 000 personnes âgées de la UK Biobank

Synthèse

Le délire est une fluctuation de la cognition associée à l'inattention, à la pensée désorganisée, à l'altération du niveau de conscience, courante chez les personnes âgées hospitalisées. Étant donné que de faibles taux de vitamine D peuvent être associés à un risque accru de délire, les auteurs ont cherché à déterminer la valeur pronostique des taux sanguins de vitamine D. Les participants de cette cohorte prospective, sont des personnes âgées de 60 ans et plus (n=351 320). Les taux sériques de vitamine D (25-OH-D) ont été mesurés à l'inclusion. L'association entre la carence en vitamine D et le délire incident diagnostiqué à l'hôpital a été étudiée. Une analyse génétique pour étudier plus en détail le risque de vitamine D et de délire a également été menée.

Au total, 3 634 participants (1,03%) ont eu au moins un épisode de délire diagnostiqué à l'hôpital. Une carence en vitamine D (<25 nmol / L) ou un niveau insuffisant (25–50 nmol / L) a prédit une forte incidence du délire (HR = 2,49; IC à 95% = 2,24-2,76; HR = 1,38; IC à 95% = 1,28–1,49 ; comparé à > 50 nmol / L). L'association était indépendante des taux de calcium, des fractures diagnostiquées à l'hôpital, de la démence notamment. Dans l'analyse génétique, les participants transportant plus de vitamine D avaient une probabilité réduite de diagnostic de délire incident (HR = 0,80 par écart type d'augmentation de la vitamine D génétiquement instrumentée : 0,73 – 0,87).

Des niveaux de vitamine D progressivement plus faibles ont prédit des risques accrus de délire incident diagnostiqué à l'hôpital, et les preuves génétiques soutiennent une voie de causalité partagée.

Commentaires

Les auteurs soulignent le fait que le délire est très sous diagnostiqué en milieu hospitalier. Un biais de sélection est par ailleurs également mentionné au sujet des participants qui sont en général plus jeunes et plus capables de recevoir les équipes de recherche réalisant les évaluations et les visites cliniques.

Ils notent que les taux de vitamine D mesurés sont hautement prédictifs du délire incident jusqu'à 14 ans avant le diagnostic, indiquant qu'il est effectivement un bon biomarqueur.

Enfin, parce que les faibles niveaux de vitamine D sont simples à détecter, peu coûteux et sûrs à corriger, l'équipe suggère un essai d'intervention pour confirmer ces résultats.

Mots-clés

Délire, Génétique, Personnes âgées, Vitamine D

Analysé par Hermine Pellay, Inserm 1219 Bordeaux Population Health

7. Reimand J, Collij L, Scheltens P, Bouwman F, Ossenkoppele R, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. **Association of amyloid-beta CSF/PET discordance and tau load 5 years later.** *Neurology*. 2020;95(19):e2648-e57. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010739>

Analyse critique

Évolution de la pathologie tau chez des patients présentant initialement une discordance de leur statut amyloïde sur la TEP et le LCR

Synthèse

La pathologie amyloïde de la maladie d'Alzheimer peut être mise en évidence soit par le dosage du peptide Abeta dans le LCS, soit par la TEP-amyloïde. Ces deux méthodes sont souvent considérées comme équivalente bien que la littérature rapporte 10 à 20% de cas avec des résultats discordants sur ces deux examens, surtout dans les phases prodromale ou pré-symptomatique de la maladie. Les auteurs ont donc cherché s'il existait une différence d'évolution clinico-pathologique entre ces patients « discordants » sur leur statut amyloïde et les patients positifs ou négatifs sur les deux examens. Ils ont pour cela utilisé les données longitudinales des cohortes ADNI en incluant initialement 730 sujets (488 MCI, 282 sans trouble cognitif) avec un prélèvement de LCS et une TEP-amyloïde, tous deux réalisés la même année.

A l'inclusion, les patients Abeta LCR+/TEP+ (n=318) avaient une concentration de tau phosphorylée plus élevée et des performances cognitives plus basses que les patients LCR+/TEP- (n=80), qui étaient biologiquement et cliniquement très proches du groupe LCR-/TEP- (n=306). Après 5 ans de suivi, la charge lésionnelle tau mesurée en TEP n'était pas différente entre le groupe LCR+/TEP- et LCR-/TEP- alors qu'elle était significativement plus élevée chez les LCR+/TEP+. Les patients LCR+/TEP- présentaient une dégradation cognitive et une évolution vers la démence moins marquée que les patients LCR+/TEP+. Lors du suivi, un tiers des patients LCR+/TEP- avaient évolué vers un statut LCR+/TEP+.

Commentaires

Une amyloïdopathie suffisamment évoluée pour à la fois baisser la concentration du peptide ABeta 42 soluble dans le LCR et pour constituer des plaques séniles détectables en TEP semble donc précéder l'extension de la tauopathie conduisant vers la démence. Le statut LCR+/TEP- semble ainsi définir un stade précoce dans le développement de l'amyloïdopathie, avec des patients présentant un bien meilleur pronostic biologique et cognitif à 5 ans.

Article intéressant qui souligne bien que le LCS et la TEP-amyloïde ne nous donnent pas forcément la même information clinico-biologique sur nos patients, et que ces deux examens ne sont pas aussi « interchangeables » que cela (du moins aux stades les plus précoces de la MA).

Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Liquide cérebrospinal, MCI, PET

Analysé par Vincent Planche, CMRR Nouvelle Aquitaine



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. Chiari A, Vinceti G, Adani G, Tondelli M, Galli C, Fiondella L, et al. **Epidemiology of early onset dementia and its clinical presentations in the province of Modena, Italy**. *Alzheimers Dement*. 2021;17(1):81-8. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12177>

Mots-clés : Démence jeune, Incidence, Prévalence

Analysé par Sara Rondeau, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Lee H, Kim K, Lee YC, Kim S, Won HH, Yu TY, et al. **Associations between vascular risk factors and subsequent Alzheimer's disease in older adults**. *Alzheimers Res Ther*. 2020;12(1):117. doi: <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00690-7>

Mots-clés : Alzheimer, Facteurs vasculaires

Analysé par Sharmila Sagnier, UNV CHU Bordeaux

3. Thaug Zaw JJ, Howe PR, Wong RH. **Long-term effects of resveratrol on cognition, cerebrovascular function and cardio-metabolic markers in postmenopausal women: A 24-month randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study**. *Clin Nutr*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.08.025>

Mots-clés : Essai contrôlé randomisé, Nutrition, Polyphénols

Analysé par Luc Letenneur, Inserm 1219 Bordeaux Population Health