

BIBLIODem

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

Volume 18, numéro 2, Février / Mars 2021

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. Ashton NJ, Pascoal TA, Karikari TK, Benedet AL, Lantero-Rodriguez J, Brinkmalm G, et al. **Plasma p-tau231: a new biomarker for incipient Alzheimer's disease pathology**. Acta Neuropathol. 2021. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-021-02275-6>

Analyse critique

Dosage plasmatique de P-Tau 231 : un nouveau biomarqueur de la maladie d'Alzheimer débutante

Synthèse

Dans cet article, les auteurs évaluent, dans le cadre de la maladie d'Alzheimer (MA), les performances du biomarqueur plasmatique P-Tau 231 (détecté par une méthode de type « ultrasensitive Single molecule array »).

Pour cela, des analyses ont été réalisées grâce à différentes sources de données. Seuls les résultats issus de la cohorte TRIAD (cohorte de réplication incluant 313 sujets et bénéficiant de dosages intrathécaux et de TEP amyloïde + tau) et ceux issus d'une cohorte neuropathologique (incluant 36 MA et 11 déments non MA) seront présentés dans cette synthèse.

Les auteurs ont ainsi mis en évidence :

- Premièrement, que le dosage plasmatique de P-Tau 231 était corrélé aux marqueurs centraux des pathologies amyloïde et tau, qu'il s'agisse des dosages intrathécaux de P-Tau 231 ($r=0,59$ $p<0,0001$) et d'aB 1-42 ($r=-0,40$ $p<0,0001$) ou de la quantification par TEP des lésions intracérébrales tau ($r=0,52$ $p<0,0001$) et amyloïde ($r=0,62$ $p<0,0001$).

- Deuxièmement, que le dosage plasmatique de P-Tau 231 permettait de bien distinguer les sujets MA des patients amyloïdes négatifs, qu'il s'agisse de sujets atteints d'une autre démence (AUC=0,93), de sujets MCI (AUC=0,89) ou de sujets âgés cognitivement normaux (AUC=0,91). Ces performances ont été vérifiées dans la cohorte neuropathologique où le dosage plasmatique de P-Tau 231 (réalisé en moyenne 4,2 ans avant le décès) permettait également de très bien distinguer les sujets avec une pathologie « Alzheimer » des autres sujets déments (AUC =0,99). Au total, ces performances étaient similaires à celles du dosage plasmatique de P-Tau 181.

- Troisièmement, que le dosage plasmatique de P-Tau 231 avait l'avantage d'être un biomarqueur très précoce de la MA. En effet, il semble que sa concentration augmente avant celle de P-Tau 181 dans le plasma et avant que le stade amyloïde + en TEP ne soit atteint. Sa concentration était également augmentée dès les premiers stades de la pathologie Tau (Braak I-II) ce qui n'est pas le cas pour P-Tau 181 dans le plasma.

- Quatrièmement, que le dosage plasmatique de P-Tau 231 permettait de prédire le déclin des fonctions cognitives mesurées par le MMSE et l'atrophie hippocampique à 1 an chez 126 participants de la cohorte TRIAD après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'études et le taux plasmatique d'aB.

Commentaires

Résultats mettant en avant les bonnes performances du dosage plasmatique de P-Tau 231 pour discriminer les sujets MA des sujets amyloïdes négatifs ainsi que sa plus-value en termes d'identification précoce des lésions de type Alzheimer.

De petites limites existent : i) l'absence de comparaison aux performances de P-Tau 217 dans le plasma, ii) le faible nombre de tauopathies dans le groupe des déments non MA (dans la cohorte TRIAD seulement 10 diagnostics cliniques de DFT, 1 d'APP, 1 de DCB, 2 de PSP et dans la cohorte neuropathologique 3 PSP et 3 « DLFT » sans précision) et iii) la nécessité d'évaluer les capacités prédictives du biomarqueur sur un suivi plus long.

Néanmoins, au total, biomarqueur semblant bénéficier de caractéristiques particulièrement intéressantes aussi bien pour le diagnostic en consultation que pour l'inclusion dans les essais cliniques.

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, Plasma

Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Chamberlain JD, Rouanet A, Dubois B, Pasquier F, Hanon O, Gabelle A, et al. **Investigating the association between cancer and the risk of dementia: Results from the Memento cohort.** *Alzheimers Dement.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12308>

Analyse critique

Étude de l'association entre cancer et risque de démence : résultats de la cohorte Memento.

Synthèse

Plusieurs études montrent que le cancer pourrait être associé à un risque moindre de survenue de démence ou de maladie d'Alzheimer (MA). Cette association pourrait être due à des mécanismes physiopathologiques inverses pour ces deux pathologies. Mais elle pourrait aussi être le reflet de biais méthodologiques, notamment d'un biais de survie et de diagnostic (survie diminuée des personnes avec un cancer et diagnostic de démence potentiellement moins souvent posé chez des personnes avec un cancer). Dans la cohorte Memento (incluant des patients de consultations mémoire ayant initialement une plainte cognitive et/ou un déficit cognitif et suivis annuellement pendant 5 ans), les auteurs ont analysé le risque de démence associé au cancer incident avec un modèle multi-états (3 états : non-dément, dément et décédé) permettant de prendre en compte le risque de mortalité compétitive. Sur les 2258 participants (âge moyen 72,8 ans, 60% de femmes) 165 cancers incidents ont été répertoriés au cours du suivi et 286 cas de démence ont été diagnostiqués. Ajusté sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation, le cancer incident était associé à un risque diminué de démences toutes causes (HR=0,58 [0,35-0,97]) et de MA (HR=0,45 [0,24-0,85]). L'ajustement sur le statut tabagique et l'IMC ne modifiait pas ces résultats. Par contre dans une analyse de sensibilité avec un modèle classique ne prenant pas en compte la mortalité compétitive mais considérant la variable cancer comme dépendante du temps les HR n'étaient plus significatifs (HR=0,70 [0,38-1,23] et HR=0,45 [0,18-1,11] pour la démence et la MA respectivement).

Commentaires

Les auteurs concluent à un effet protecteur du cancer sur la survenue de démence. Cependant, même si plusieurs études antérieures ont déjà publié des résultats dans ce sens, la présente étude, malgré l'utilisation d'un modèle multi-états, n'apporte pas vraiment d'arguments supplémentaires. En effet : 1/ Le diagnostic de cancer est basé sur la déclaration des patients et un dépistage moindre des cancers chez les patients qui vont développer une démence (et qui ont donc probablement plus de troubles cognitifs) ne peut pas être exclu. De plus le pourcentage très élevé de cancers "d'autres types", représentant plus de 50% des cancers fait douter de la qualité de cette déclaration. 2/ Le nombre de cancers incidents reste relativement faible : 18 chez les patients développant une démence (6,3%) dont 11 seulement avant le diagnostic de démence. Pour comparaison 147 cancers sont survenus dans le groupe sans démence (7,5%). 3/ Le cancer est considéré dans l'analyse comme "time-invariant covariate", c'est à dire qu'on ne considère pas le risque à partir du diagnostic de cancer mais à partir de l'inclusion dans la cohorte, sachant que 7 cancers sur les 18 survenus chez les déments ont été diagnostiqués après la démence. Les résultats entre cancer et démence ne sont d'ailleurs plus significatifs dans l'analyse considérant le cancer en variable dépendante du temps. 4/ Le suivi de 5 ans est relativement court pour faire des diagnostics successifs de cancer puis de démence et la durée de suivi après le diagnostic de cancer n'est pas indiquée. 5/ Enfin peu de facteurs de confusion potentiels ont été pris en compte dans l'analyse. A noter aussi une coquille dans la table 1 concernant l'ApoE4. Au final si ces résultats sont vrais, ils pourraient ouvrir des pistes pour une meilleure compréhension des mécanismes et vers de potentielles thérapeutiques. Mais ils nécessitent d'être confirmés.

Mots-clés

Alzheimer, Démence, Cancer

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. Clancy U, Gilmartin D, Jochems ACC, Knox L, Doubal FN, Wardlaw JM. **Neuropsychiatric symptoms associated with cerebral small vessel disease: a systematic review and meta-analysis.** *Lancet Psychiatry.* 2021;8(3):225-36. doi: [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(20\)30431-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(20)30431-4)

Analyse critique

Les symptômes neuropsychiatriques associés aux marqueurs de maladie des petites artères cérébrales : revue et méta-analyses

Synthèse

La maladie des petites artères cérébrales est une cause de démence et d'AVC. Cependant, d'autres symptômes neuropsychiatriques plus subtils sont associés aux marqueurs de maladie des petites artères cérébrales, pouvant correspondre aux prodromes de la présence ou progression de la maladie, et constituer de potentielles cibles thérapeutiques avant le déclin cognitif ou l'apparition d'AVC. L'objectif de cette revue et méta-analyse était d'évaluer si les marqueurs de maladie des petites artères cérébrales étaient associés à ces symptômes neuropsychiatriques. Les articles sélectionnés étaient des études prospectives ou rétrospectives de plus de 20 sujets, > 18 ans, sains, ou avec des troubles cognitifs, ou ayant présenté un AVC. Les symptômes neuropsychiatriques suivants ont été inclus : anxiété, apathie, delirium, labilité émotionnelle, fatigue, troubles comportementaux liés à la démence, troubles de la personnalité, troubles psychotiques, manie, plainte mnésique subjective. Les marqueurs radiologiques suivants ont été analysés : hypersignaux de la substance blanche (HSB, analysés avec des échelles ou calcul des volumes, et dichotomisés en sévères versus non sévères pour les méta-analyses), lacunes, infarctus sous-corticaux, microbleeds, espaces périvasculaires dilatés. L'apathie était associée à une plus grande sévérité des HSB (OR = 1,41, 95% CI 1,05 – 1,89, 1595 sujets, modèle à effets aléatoires). Le delirium était également associé à la sévérité des HSB (OR = 2,90, 95% CI 1,12 – 7,55, 757 sujets), tout comme la fatigue (OR = 1,63, 95% CI 1,2 – 2,22, 620 sujets). La sévérité des HSB périventriculaires était associée aux troubles du comportement liés à la démence, mais pas les HSB profonds. La plainte mnésique subjective n'était pas associée à la sévérité des HSB (différence de moyenne standardisée = 0,08, 95% CI -0,31 à 0,47, 106 et 171 sujets avec et sans plainte mnésique subjective, respectivement). La méta-analyse n'a pas pu être réalisée avec les autres symptômes et marqueurs, dû à un manque ou une hétérogénéité des données. Cependant, dans les études sélectionnées, il n'a pas été rapporté d'association entre l'anxiété et les HSB (7 études), l'apathie a été associée aux infarctus sous-corticaux et à un nombre élevé de microbleeds (1 étude), la labilité émotionnelle aux microbleeds thalamiques (1 étude), la fatigue aux microbleeds du tronc cérébral (1 étude) et profonds (1 étude), les symptômes comportementaux liés à la démence aux microinfarctus et aux lacunes, les troubles psychotiques aux HSB (2 études) dans des populations de sujets déments, la plainte mnésique subjective aux lacunes (2 études), microbleeds (2 études), et aux espaces périvasculaires dilatés du centre semi-ovale (1 étude).

Commentaires

Cette revue et méta-analyse montre principalement que la sévérité des HSB est associée à l'apathie, au delirium et à la fatigue. Le manque de données et l'hétérogénéité des mesures des symptômes n'ont pas permis de conclure sur les autres marqueurs radiologiques de maladie des petites artères cérébrales. L'absence de données concernant la dépression était volontaire car une autre revue dédiée avait déjà été réalisée. Outre ces résultats intéressants montrant l'association de symptômes neuropsychiatriques aux HSB, cette revue met en avant la nécessité d'avoir d'autres études, notamment longitudinales (seules 2 études ont rapporté longitudinalement les marqueurs radiologiques et les symptômes ici), avec des évaluations homogènes, et des résultats ajustés aux facteurs de confusion.

Mots-clés

Apathie, Délire, Hypersignaux

Analysé par Sharmila Sagnier, UNV CHU de Bordeaux

4. Floud S, Balkwill A, Sweetland S, Brown A, Reus EM, Hofman A, et al. **Cognitive and social activities and long-term dementia risk: the prospective UK Million Women Study**. Lancet Public Health. 2021;6(2):e116-e23. doi: [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(20\)30284-x](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(20)30284-x)

Analyse critique

Activités cognitives et sociales et risque de démence à long terme : l'étude prospective britannique « Million Women Study »

Synthèse

Plusieurs études prospectives montrent une association entre absence d'Activités Sociales et Cognitives (ASC) et risque de démence, néanmoins la grande majorité se basent sur un suivi inférieur à 10 ans. Le développement de la démence étant généralement lent, ces associations étudiées à court terme traduisent probablement l'influence des prémices de la démence sur les ASC et non l'inverse. Cette étude a donc pour objectif d'examiner le lien entre absence d'ASC et risque de démence sur une durée de suivi allant jusqu'à 20 ans, afin de déterminer si l'absence d'ASC est plutôt un prédicteur ou une conséquence de la survenue d'une démence à long terme. La méthodologie repose sur l'analyse de données issues de l'étude britannique « Million Women Study », au cours de laquelle 1,3 millions de femmes ont été invitées à participer à une étude de cohorte visant à étudier les facteurs associés au cancer du sein. Dans ce cadre environ 850 000 femmes, âgées en moyenne de 60 ans, ont répondu à des questions concernant la participation à des ASC (enseignement pour adultes, art, artisanat, musique, travail volontaire, lecture). Le diagnostic de démence a été reporté grâce à l'accès aux dossiers hospitaliers comprenant l'ensemble des données de santé des participantes. Des modèles de Cox ont été utilisés pour mesurer le risque de démence en fonction de la participation ou non à des ASC aux suivis à 0-4, 5-9 et 10 ans et plus. Les analyses ont été menées sur des échantillons stratifiés par âge, année de recueil des données et région de résidence. Les modèles ont été ajustés sur le niveau d'éducation, le fait de résider dans un quartier défavorisé, la fréquence d'exercice physique, l'exercice d'un travail rémunéré, le statut marital, la santé subjective, la dépression, la consommation d'alcool et de tabac, et des indicateurs de santé physique. L'absence d'ASC est fortement associée au risque de démence au cours des 5 premières années de suivi et modérément au cours des années 5 à 9 du suivi. Il n'y a par contre pas d'association avec le risque de démence au cours de la deuxième décennie de suivi. Ces résultats montrent que les manifestations précoces de la maladie réduisent progressivement la participation à diverses ASC sur une période de plusieurs années avant que la démence ne soit mentionnée dans les dossiers hospitaliers, et que la participation à ces activités n'a que peu, ou pas, d'effet sur l'incidence de la démence.

Commentaires

Cette étude a de nombreuses forces. Elle traite d'une question de recherche largement étudiée dans la littérature et faisant encore débat. Avec une taille d'échantillon très importante, un suivi de près de 20 ans, et une méthodologie rigoureuse, les résultats montrent clairement que, d'un point de vue clinique, la stimulation cognitive via des ateliers visant à maintenir la participation à des ASC n'est probablement pas un mode d'intervention efficace en soi pour prévenir la survenue d'une démence. Néanmoins, évaluer la diminution ou l'arrêt de participation à des ASC pourrait permettre de repérer les signes précoces de démence. Le fait que l'échantillon soit exclusivement constitué de femmes constitue bien évidemment une des limites principales de cette étude. On peut également noter que dans cette étude la détection de la démence n'est possible que pour les femmes qui s'engagent dans un suivi régulier de leur santé à l'hôpital. Enfin, les ASC étudiées ne tiennent pas compte de la fréquence des échanges relationnels et sociaux, ce que l'on peut regretter.

Mots-clés

Démence, Activités de loisir, Risques

Analysé par Sybille Caillot-Ranjeva, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

5. Gianattasio KZ, Bennett EE, Wei J, Mehrotra ML, Mosley T, Gottesman RF, et al. **Generalizability of findings from a clinical sample to a community-based sample: A comparison of ADNI and ARIC.** *Alzheimers Dement.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12293>

Analyse critique

Généralisation des données d'un échantillon clinique à un échantillon populationnel : la comparaison de ADNI et de ARIC.

Synthèse

La cohorte ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) est une cohorte clinique qui collecte des données de qualité élevée dans le domaine de la neuroimagerie et des biomarqueurs. Les données sont partagées et disponibles pour la communauté scientifique et de nombreux résultats en sont issus. Comme l'échantillon était prévu pour être similaire à celui d'un essai clinique, l'échantillon est composé de personnes en bonne santé, plutôt de race blanche et excessivement à haut niveau d'études. Les auteurs se proposent de comparer les résultats obtenus sur l'échantillon ADNI à ceux obtenus sur la cohorte populationnelle ARIC afin d'évaluer si les résultats obtenus sur ADNI sont transposables à la population générale. La cohorte ARIC (Atherosclerosis Risk In Community) a recruté 15 792 participants âgés de 45 à 64 à l'inclusion dans 4 régions des USA (Forsyth Caroline du Nord, Jackson Mississippi, Minneapolis Minnesota, Washington County Maryland) entre 1987 et 1989. Cette cohorte comprenait des données d'imagerie et de cognition similaires à celles enregistrées dans ADNI.

Les auteurs ont sélectionné 1 787 participants d'ADNI et 6 445 d'ARIC et ont analysés différents facteurs globalement, en ajoutant un terme d'interaction pour évaluer si l'effet était le même dans les 2 cohortes. Des analyses par sous-groupes ont été effectuées pour évaluer l'influence de la race et de la cognition. Dans l'analyse comprenant tout le monde, 34% des analyses étaient différentes entre ADNI et ARIC. La discordance atteignait 50% des variables lorsque l'analyse était restreinte aux variables significatives sur au moins une cohorte. En restreignant l'analyse aux blancs ayant une cognition normale ou MCI, la discordance était de 30%, et de 44% pour les variables significatives sur au moins une cohorte. Les différences n'étaient pas regroupées selon des clusters particuliers (socio-démographique, santé, imagerie, biomarqueurs). Des variations d'estimations notables étaient observées, comme pour l'ApoE, avec un OR d'avoir un PET A-beta positif de 8,6 pour ADNI et de 2,79 sur ARIC.

La cohorte ADNI est par conséquent un échantillon particulièrement sélectionné et les résultats obtenus sur de tels échantillons doivent être répliqués sur des échantillons davantage représentatifs. Des algorithmes de transformation pourraient être développés afin de corriger les résultats obtenus sur ADNI.

Commentaires

Les chercheurs utilisant les données ADNI étaient conscients que l'échantillon n'était pas représentatif, mais les auteurs font ici la démonstration que le biais peut être extrêmement important. Les auteurs auraient pu souligner que cette démonstration peut s'étendre au-delà des données ADNI, et en particulier sur les essais cliniques, échantillons également très sélectionnés, et qui nécessitent une évaluation « dans la vraie vie » des effets réels observés sur la population exposée.

Mots-clés

Cohorte, Démence

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

6. Godard-Sebillotte C, Strumpf E, Sourial N, Rochette L, Pelletier E, Vedel I. **Primary care continuity and potentially avoidable hospitalization in persons with dementia.** J Am Geriatr Soc. 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.17049>

Analyse critique

Continuité des soins primaires et hospitalisation potentiellement évitable chez les personnes atteintes de démence

Synthèse

Le nombre d'hospitalisation est deux fois plus élevé chez les personnes âgées atteintes de démence que chez celles qui ne présentent pas de démence. Ces hospitalisations représentent également un coût trois fois plus élevé. Les données sont basées sur le suivi d'une cohorte québécoise de 22 060 personnes âgées de 65 ans et plus souffrant de démence. Les personnes ayant bénéficié d'au moins deux visites de soins primaires au cours de l'année précédente ont été suivies pendant 1 an, ou bien jusqu'à leur décès ou jusqu'à leur admission en soins de longue durée. La continuité des soins primaires était considérée comme élevée lorsque chaque visite de soins primaires était effectuée par le même médecin de soins primaires, au cours de l'année précédente. Elle était considérée comme faible lorsqu'au moins deux visites de soins primaires étaient réalisées par deux médecins différents. Une hospitalisation potentiellement évitable était définie au cours de la période de suivi, via deux indicateurs principaux : la présence de conditions sensibles aux soins ambulatoires et la ré-hospitalisation à 30 jours. Cette étude démontre un risque plus faible d'hospitalisations potentiellement évitables lorsque la continuité des soins primaires est élevée alors qu'il est plus élevé lorsque la continuité des soins primaires est plus faible.

Commentaires

Une étude qui permet de rappeler l'importance d'améliorer la continuité des soins primaires par le même médecin, et a minima peut-être leur coordination. La coordination des soins n'a cependant pas été considérée dans l'article mais mériterait d'être explorée, de même que l'intervention d'autres professionnels intervenant en soins primaires (infirmiers, travailleurs sociaux, ...). La connaissance et le suivi de ces personnes atteintes de démence s'avèrent fondamentaux pour proposer une prise en charge adaptée et éviter des hospitalisations potentiellement évitables. Cela apparaît d'autant plus important qu'au-delà de l'impact économique de ces hospitalisations, on connaît leurs conséquences sur les personnes, l'évolution de la maladie, leur niveau de dépendance, leurs symptômes cognitifs et psycho-comportementaux, ... sans compter leurs conséquences sur l'entourage proche et les besoins en termes d'aide et d'accompagnement quotidien.

Mots-clés

Démence, Hospitalisation, Soins

Analysé par Valérie Bergua, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Mattsson-Carlgrén N, Janelidze S, Palmqvist S, Cullen N, Svenningsson AL, Strandberg O, et al. **Longitudinal plasma p-tau217 is increased in early stages of Alzheimer's disease**. Brain. 2020;143(11):3234-41. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awaa286>

Analyse critique

Augmentation longitudinale du plasma p-tau217 dans les premiers stades de la maladie d'Alzheimer (MA).

Synthèse

Les mêmes auteurs ont déjà montré que le p-tau217 - que ce soit au niveau du liquide cébro spinal ou au niveau plasmatique - avait de bonnes performances (meilleures que le p-tau181) pour le diagnostic de MA (vs d'autres maladies neurodégénératives) et corrélait bien avec les dépôts tau en PET. A partir des données de la cohorte suédoise Biofinder, les auteurs analysent ici l'évolution du p-tau217 plasmatique sur 6 ans chez des patients initialement normaux sur le plan cognitif (CU, cognitively unimpaired) (n=150 dont 88 a β - et 62 a β +) et chez des patients MCI (n=100 dont 51 a β - et 49 a β +), selon la présence d'a β . Les résultats montrent que :

- chez les CU et les MCI : le niveau de plasma p-tau217 était initialement plus élevé chez les a β + (tendance uniquement chez les CU) et augmentait significativement au cours des 6 ans alors qu'il restait stable chez les a β -.
- le niveau de plasma p-tau217 était également initialement plus élevé chez les MCI et augmentait significativement au cours des 6 ans chez les MCI développant une MA alors qu'il restait stable chez les MCI n'évoluant pas ou développant une démence non-MA.
- des analyses similaires avec un marqueur non-spécifique de neurodégénérescence, les Neurofilaments (NfL), ne montraient pas d'évolution différentielle de ce marqueur selon le statut a β .
- enfin l'augmentation au cours des 6 ans de p-tau217 plasmatique était associée : 1/ à une dégradation des fonctions cognitives sur les 6 ans (MMSE et score cognitif composite) chez les CU et les MCI, globalement et chez les a β + ; 2/ et à une atrophie au niveau du cortex temporal et de l'hippocampe chez les CU et MCI (non dépendant du statut a β).

Commentaires

Ces résultats mettent en avant l'évolution du p-tau217 au niveau plasmatique dans les phases pré-cliniques et prodromales de la MA, l'évolution dépendant clairement de la présence d'a β .

Du fait de son évolution nette au cours du temps et de son accès facile (plasma) ce marqueur pourrait être intéressant en pratique clinique pour le suivi des patients, mais aussi dans les essais thérapeutiques. Les auteurs simulent d'ailleurs le nombre de sujets nécessaires à inclure dans un essai dont l'efficacité serait évaluée sur ce marqueur.

Il reste maintenant à évaluer ce marqueur : 1/ à plus long terme ; 2/ et dans des populations moins sélectionnées pour évaluer son intérêt à plus large échelle pour une détection de personnes potentiellement à risque d'évoluer.

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, Neurofilaments à chaîne légère, Plasma, Préclinique, Prodromal, Tau

Analysé par Catherine Féart, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

8. Maust DT, Strominger J, Kim HM, Langa KM, Bynum JPW, Chang CH, et al. **Prevalence of Central Nervous System-Active Polypharmacy Among Older Adults With Dementia in the US.** JAMA. 2021;325(10):952-61. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.1195>

Analyse critique

Prévalence de la polypharmacie des médicaments agissant sur le Système Nerveux Central chez les personnes âgées démentes aux États-Unis

Synthèse

La polypharmacie concernant les médicaments agissant sur le Système Nerveux Central (SNC), c'est-à-dire les psychotropes ou les opioïdes, a une prévalence élevée chez les personnes âgées vivant en communauté. Cette étude transversale avait pour objectif de déterminer cette prévalence chez les sujets âgés atteints de démence (identifiés selon la CIM-9-CM ou la CIM-10), vivant en communauté aux États-Unis. L'objectif secondaire était de déterminer les médicaments et combinaisons de traitements les plus couramment prescrits, et la durée de l'exposition chez ces sujets avec polypharmacie. La définition de polypharmacie (basée sur les critères de Beers) était une exposition à 3 médicaments ou plus pendant plus de 30 jours consécutifs dans les classes suivantes : antidépresseurs, antipsychotiques, antiépileptiques, benzodiazépines, hypnotiques non benzodiazépines agonistes des récepteurs des benzodiazépines, et opioïdes. Les sujets inclus étaient des bénéficiaires de l'assurance-maladie Medicare avec une couverture des médicaments sur ordonnance durant l'année d'observation. Leur exposition aux médicaments a été estimée à partir des feuilles de prescription médicamenteuse. Parmi les 1 159 968 inclus dans l'étude, 65,2% étaient des femmes et l'âge médian était de 83,0 ans [intervalle interquartile (IQR) = 77,0 ; 88,6 ans]. La prévalence de polypharmacie pour les traitements agissant sur le SNC était de 13,9% (n = 161 412). Les sujets ayant une polypharmacie étaient légèrement plus jeunes (âge médian de 79,4 ans), présentaient plus de comorbidités et de symptômes comparés aux autres participants. La durée d'exposition médiane à une polypharmacie était de 193 jours, avec 57,8% de sujets exposés pendant plus de 180 jours et 6,8% pendant plus de 365 jours. Enfin, 29,4% des individus étaient exposés à au moins 5 médicaments. La classe thérapeutique la plus fréquemment associée à une polypharmacie était les antidépresseurs : 92% des jours de polypharmacie comprenaient un antidépresseur. La combinaison de classes de médicaments la plus courante comprenait au moins un antidépresseur, un antiépileptique et un antipsychotique, comptabilisant 12,9% des jours de polypharmacie. Enfin, le médicament le plus fréquemment associé à la polypharmacie agissant sur le SNC était un antiépileptique, la gabapentine.

Commentaires

Les auteurs ont trouvé une prévalence de 13,9% de polypharmacie pour les traitements agissant sur le SNC chez les personnes âgées démentes vivant en communauté aux États-Unis. Cette prévalence dépend bien évidemment de la définition de polypharmacie retenue, plusieurs définitions existant dans la littérature. La polypharmacie est à l'heure actuelle un problème fréquent chez les personnes démentes, entraînant des risques de complications telles qu'une augmentation de la morbidité, des hospitalisations et de la mortalité. Un des points forts de cette étude est le très large échantillon de sujets âgés déments. Cependant, des limites méthodologiques sont à noter : 1) une sélection des sujets déments diagnostiqués qui sont pris en charge par le système de santé et donc probablement peu souvent en début de maladie ; 2) et une possible surestimation de la polypharmacie, les médicaments prescrits pouvant ne pas être consommés ou consommés uniquement en cas de besoin. Des études complémentaires seront nécessaires afin d'étudier de façon plus approfondie la polypharmacie dans cette population avec l'analyse des mécanismes sous-jacents aux prescriptions médicales et des complications cliniques associées à la polypharmacie.

Mots-clés

Antidépresseurs, Démence, Médicament

Analysé par Sara Cristina Rondeau, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, Wessels AM, Ardayfio PA, Andersen SW, et al. **Donanemab in Early Alzheimer's Disease**. N Engl J Med. 2021. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2100708>

Analyse critique

Donanemab dans la Maladie d'Alzheimer débutante.

Synthèse

Les auteurs ont réalisé un essai thérapeutique de phase 2 du donanemab dans la maladie d'Alzheimer (MA). Le Donanemab est un anticorps monoclonal dirigé contre l'A β des dépôts amyloïdes. Les patients avaient 60 à 85 ans et présentaient une MA débutante soit au stade de MCI soit au stade de MA légère avec un MMS de 20 à 28. Ils devaient avoir une preuve de dépôts amyloïdes et tau aux deux PET scans. Le Donanemab a été administré toutes les quatre semaines pendant 76 semaines à la dose de 700 mg initialement puis 1400 mg ; 131 patients ont reçu ce traitement et 126 ont reçu un placebo. Le critère principal de jugement était l'évolution sur 76 semaines de « l'Integrated Alzheimer's Disease Rating Scale » qui combine l'ADAS-COG et l'ADCS-iADL. C'est donc un critère composite associant tests neuropsychologiques et activités domestiques de la vie quotidienne. L'évolution de l'échelle était de -6,86 points dans le groupe traité et -10,06 points dans le groupe placebo (p=0,04). Les effets sur les critères de jugement secondaires sont moins évidents. Cette étude positive de phase II doit être confirmée par des études plus longues et avec plus de patients en phase III.

Commentaires

Un nouvel espoir dans le traitement de la MA qui devra être confirmé bien sûr. Il faut souligner que le critère de jugement principal n'était pas la CDR-SB mais un critère plus facile à appliquer en pratique clinique, l'iADRS. Cependant, nous n'avons aucune idée de ce que représente un moindre déclin de 3,2 points de l'iADRS en 76 semaines dans l'évolution de la maladie.

Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Traitement

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

10. 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. 2021;69(2):365-72. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.16853>

Analyse critique

Faibles taux de vitamine D et risque de delirium incident chez 351 000 participants âgés de la UK Biobank

Synthèse

L'objectif de cette étude était d'estimer l'association entre les niveaux de vitamine D sérique et le risque de delirium incident chez des adultes âgés de 60 ans et plus à la fin de la période de suivi et ayant été hospitalisés. A l'inclusion, les taux sériques de vitamine D ont été mesurés. Des analyses longitudinales ont permis d'étudier l'association entre la carence en vitamine D et le delirium incident diagnostiqué à l'hôpital, ajustés sur l'âge, le sexe, le mois d'évaluation, le centre d'évaluation et l'origine ethnique. Une analyse génétique par randomisation mendélienne a été réalisée chez les participants européens pour approfondir l'étude de la vitamine D et du risque de délire. Au total, 3 634 (1,03%) participants ont eu au moins un épisode de delirium diagnostiqué à l'hôpital. La carence (<25 nmol/L) et l'insuffisance (25-50 nmol/L) en vitamine D prédisaient une forte incidence du delirium (HR = 2,49 ; IC 95 % = 2,24-2,76 ; P = 3*10-68 pour <25 nmol/L / HR = 1,38 ; IC à 95 % = 1,28-1,49 ; P = 4*10-18 pour 25-50 nmol/L par rapport à >50 nmol/L). Ainsi, des faibles taux de vitamine D permettent de prédire des risques accrus de delirium diagnostiqué à l'hôpital, avec un effet dose-réponse. Les analyses génétiques sont venues appuyer les résultats statistiques obtenus, montrant une réduction de 20% du risque de delirium par écart-type de vitamine D génétiquement instrumentée.

Commentaires

Une grande limite de ce travail est le sous diagnostic connu de delirium en milieu hospitalier. Les personnes issues de cette cohorte sont généralement en bonne santé, ce qui biaise l'inclusion des possibles cas dans cette étude. L'originalité de ce travail est sans aucun doute le couplage d'analyse longitudinale statistique et d'étude génétique. Étant donné que les carences ou insuffisances en vitamine D sont faciles à détecter et que leur correction est peu coûteuse et sans danger, les auteurs suggèrent de mener un essai d'intervention pour confirmer les résultats.

Mots-clés

Cohorte, Délire, Génétique, Personnes âgées, Vitamine D

Analysé par Hermine Pellay, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

11. Scheltens P, De Strooper B, Kivipelto M, Holstege H, Chetelat G, Teunissen CE, et al. **Alzheimer's disease**. Lancet. 2021. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)32205-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)32205-4)

Analyse critique

La maladie d'Alzheimer

Synthèse

Ce texte relativement court brosse un panorama de la maladie d'Alzheimer, partant du diagnostic (et considère la classification ATN – Amyloïde/Tau/Neurodégénérescence – peu opérationnelle, incompatible avec la pratique clinique), de l'épidémiologie, de la génétique pour aborder la pathophysiologie et les biomarqueurs. Le texte est par endroit relativement succinct, mais présente pourtant une foultitude de marqueurs ou gènes qui ne sont parfois que cités alors que d'autres sont beaucoup plus détaillés. Les traitements sont abordés et une promotion est faite pour les interventions multimodales.

Commentaires

Personnellement, je reste partagé sur ce document. Pour les néophytes du sujet, les informations sont trop nombreuses et trop succinctement présentées pour être comprises, et pour les autres, là encore, une recherche plus approfondie dans la bibliographie est nécessaire pour avoir une idée plus précise du sujet.

Mots-clés

Alzheimer

Analysé par Luc Letenneur, 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 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. Konijnenberg E, Tomassen J, den Braber A, Ten Kate M, Yaqub M, Mulder SD, et al. **Onset of Preclinical Alzheimer Disease in Monozygotic Twins**. Ann Neurol. 2021. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.26048>

Mots-clés : Démence, Pathophysiologie

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health