

BIBLIODem

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

Volume 18, numéro 5, Juillet-août 2021

Nombre de Références retenues : **10**

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

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

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

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. Gerlach LB, Fashaw S, Strominger J, Ogarek J, Zullo AR, Daiello LA, et al. **Trends in antipsychotic prescribing among long-term care residents receiving hospice care.** J Am Geriatr Soc. 2021. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.17172>

Analyse critique

Tendance dans la prescription d'antipsychotiques chez les résidents de soins de longue durée recevant des soins palliatifs

Synthèse

Introduction : Le Partenariat national des CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) a été créé en 2012 pour améliorer la qualité des soins des patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de démences associées (notamment par la réduction de la prescription d'antipsychotiques).

Objectif : Estimer l'association entre la création du Partenariat national des CMS et les tendances dans la prescription d'antipsychotiques parmi les résidents de soins de longue durée dans les services de soins palliatifs.

Méthodes : Analyse de séries chronologiques interrompues en 3 phases de 2011 à 2017 (avant le partenariat de 2012 – 2012 à 2014 - 2015 à 2017), au sein d'établissements et de services de soins de longue durée. La population d'étude = adultes âgés ≥ 65 résidant dans ces établissements (n=3 741 379) et ceux inscrits en maisons de retraite (n=821 610).

Résultats : De 2011 à 2017, une diminution de la prescription d'antipsychotiques a été observée parmi les résidents de soins de longue durée de manière significative (en maison de retraite : baisse de 26,8 % à 18,7 % ; hors maison de retraite : baisse de 23,0 % à 14,4 %). La diminution de prescription d'antipsychotiques a été plus importante pour les résidents atteints de démence.

Conclusions : La diminution de la prescription d'antipsychotiques au cours du partenariat national de la CMS a été observé chez les résidents de soins de longue durée dans les centres de soins palliatifs.

Commentaires

Points forts : étude de très grande ampleur qui a montré un lien entre la création de ce partenariat et la diminution de la prescription des antipsychotiques. Les prescriptions d'autres médicaments psychotropes (tels que les anxiolytiques, les antidépresseurs, les hypnotiques...), mais aussi d'antalgiques, ont également été décrites et celles-ci sont restées stables au cours du temps : pas d'impact sur d'autres traitements.

L'atteinte de l'objectif de la création de ce partenariat semble donc en bonne voie (diminution de la poly médication notamment de la prescription d'antipsychotiques).

Cependant, pas de possibilité d'évaluer la prescription de certains traitements tels que les antiépileptiques ou encore les stabilisateurs de l'humeur (classes de médicaments non incluses dans les données nationales du MDS Minimum Data Set, base de données utilisée) et pourtant qui peuvent être « substitutifs » aux antipsychotiques...

Mots-clés

Démence, Médicaments, Psychotropes

Analysé par Jeanne Bardinnet, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

1. Ballarini T, Melo van Lent D, Brunner J, Schroder A, Wolfsgruber S, Altenstein S, et al. **Mediterranean Diet, Alzheimer Disease Biomarkers and Brain Atrophy in Old Age**. *Neurology*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000012067>

Analyse critique

Régime méditerranéen, biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer et atrophie du cerveau au cours de la vieillesse.

Synthèse

Issus de la cohorte allemande multicentrique DELCODE (DZNE-Longitudinal Cognitive Impairment and Dementia), 512 individus ont été inclus dans cette étude (moyenne d'âge 69,5 ans +/- 5,9, 270 femmes), dont une grande partie à haut risque de maladie d'Alzheimer (MA).

Des IRM et des tests de performances cognitives ont été réalisés pour tous les participants.

La consommation de 9 groupes d'aliments caractéristiques du régime méditerranéen (MeDi) a été recueillie par un questionnaire de fréquence alimentaire (FFQ) et l'adhérence au MeDi a été calculée a priori sur la base des médianes de consommation par sexe de la population étudiée. Parmi l'échantillon d'étude, 226 individus ont en plus subi une ponction lombaire permettant de mesurer certains biomarqueurs.

Plusieurs associations ont été étudiées par régression linéaire : MeDi et volume de matière grise ajusté sur l'âge, le sexe, le volume intracrânien total et le type de scanner IRM (puis l'apport calorique, l'IMC, l'activité physique et l'APOEε4) ; MeDi et cognition/biomarqueurs du liquide cébrospinal ajusté sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation (puis l'IMC, l'apport calorique, l'activité physique et l'ApoE4). Plusieurs modèles de médiation ont ensuite été étudiés (par exemple interaction entre le MeDi, le volume cérébral et la mémoire).

Dans l'ensemble, une association favorable est observée entre le MeDi et la performance de la mémoire, comme dans de nombreuses études précédentes, qui pourrait être médiée par la préservation du volume cérébral dans les régions médio-temporales. De plus, l'adhérence au MeDi est inversement associée à deux biomarqueurs pathologiques (Abêta et pTau181). Enfin, un régime alimentaire plus sain modérerait les associations entre Aβ42/40, pTau181 et l'atrophie cérébrale, suggérant que le MeDi contribue au maintien du cerveau.

Commentaires

Cette étude suggère que le MeDi est un facteur protecteur contre la neurodégénérescence et les troubles de la mémoire liés à la MA (via les biomarqueurs Abêta et pTau181). Etude très intéressante, avec des données disponibles sur les biomarqueurs et d'IRM (précision), une prise en compte de plusieurs facteurs de confusion potentiels et du rôle médiateur de certains facteurs. Les résultats sont prometteurs et utilisent des modèles avec différents ajustements pris en compte, qui vont dans le même sens que de nombreuses études précédentes.

Cependant, la population est à risque de MA (permettant de mesurer cette association dans cette population cible) mais n'est pas généralisable à une population de personnes âgées. Le régime méditerranéen est calculé selon la médiane dans la population d'étude (donc n'est pas extrapolable), et dans une population en partie à risque de MA donc avec de potentiels troubles cognitifs (réponses au FFQ induisant un potentiel biais de mesure)

Il existe aussi un potentiel biais de causalité inverse entre le MeDi et la mémoire (d'autant plus que c'est une étude transversale). Mais les auteurs citent une étude (Wagner et al. 2020) qui a montré que les trajectoires du MeDi sur 15 ans sont comparables entre les femmes qui ont présenté un déclin cognitif et celles qui n'en ont pas présenté (cohorte NHS), limitant ainsi ce biais.

Des études longitudinales sur les biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer pourraient permettre d'approfondir cette hypothèse et orienter des interventions nutritionnelles visant à retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, Cognition, Nutrition

Analysé par Jeanne Bardinnet, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Beeri MS, Leurgans SE, Delbono O, Bennett DA, Buchman AS. **Sarcopenia is associated with incident Alzheimer's dementia, mild cognitive impairment, and cognitive decline.** J Am Geriatr Soc. 2021;69(7):1826-35. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.17206>

Analyse critique

La sarcopénie est associée à la maladie d'Alzheimer, aux troubles neurocognitifs légers et au déclin cognitif.

Synthèse

La sarcopénie est une affection musculaire fréquente chez la personne âgée, qui se caractérise par une perte de la structure musculaire, ainsi que par un déclin fonctionnel. Des données transversales ont rapporté des associations entre les deux composantes de la sarcopénie (masse et fonction musculaires) et des résultats cognitifs négatifs. Néanmoins, peu de travaux ont examiné le rôle indépendant de chaque composante de la sarcopénie, et encore moins contiennent des informations longitudinales concernant la sarcopénie et les trajectoires cognitives, ou son association potentielle avec le déclin cognitif ou la démence. Compte tenu de ce contexte, les auteurs ont étudié les associations combinées et indépendantes entre les mesures de la force de préhension (fonction musculaire) et de la masse musculaire (évaluée par impédance bioélectrique) avec la maladie d'Alzheimer incidente (MA), les troubles neurocognitifs légers (MCI) et le déclin cognitif. L'étude a été menée auprès d'un échantillon de 1175 personnes âgées vivant dans la communauté et appartenant à la cohorte longitudinale MAP (Rush Memory Aging Project) à Chicago. La première mesure composite de sarcopénie disponible (avec la masse musculaire et la force de préhension) a été considérée comme le point de départ de l'analyse. Les critères d'éligibilité comprenaient l'absence de démence au début de l'étude, et au moins une évaluation cognitive valide après le début de l'étude. Dix-sept tests différents ont été utilisés pour construire un score cognitif global, et pour évaluer cinq fonctions cognitives : mémoire épisodique, mémoire sémantique, mémoire de travail, vitesse de la perception et capacités visuospatiales. Les diagnostics de MCI et de démence ont été établis par un spécialiste à partir des informations fournies par ces tests, et avec l'aide d'un expert en neuropsychologie. En ce qui concerne les résultats, le temps moyen de suivi était de 5,6 ans, la moyenne d'âge pour tous les participants était de 80,9 ans, et 77 % des participants étaient des femmes. Par rapport aux participants qui n'ont pas développé la MA (n = 932), les participants qui ont développé la maladie (n = 243) étaient plus âgés [âge moyen : 84,6 vs 80, p <0,001], ils ont proportionnellement rapporté moins de facteurs de risques vasculaires (72,5 % vs 79,0 %, p = 0,003), et une proportion plus élevée de sarcopénie composite a été constatée chez eux (70 % vs 47,6 %, p < 0,001). Les modèles de Cox ont montré qu'une sarcopénie plus sévère au début de l'étude était associée à un risque plus élevé de survenue de la maladie d'Alzheimer [HR, 1,50 (IC 95% 1,20 – 1,86, p <0,001)], ainsi que de MCI [1,21 (IC 95% 1,01 – 1,45) ; p = 0,04]. Les modèles linéaires mixtes réalisés ont montré une association entre la sarcopénie et le déclin cognitif ($\beta = -0,013$, p = 0,01). Par ailleurs, les auteurs ont répété les modèles en remplaçant la sarcopénie composite par la masse musculaire et la force de préhension, individuellement et ensemble. Tandis qu'une faible force de préhension était associée à la MA incidente, la masse musculaire ne l'était pas.

Commentaires

Le principal intérêt de l'étude a été de constater si la sarcopénie était associée à la survenue de la MA, du MCI ou de déclin cognitif. Les résultats sont intéressants étant donné que les auteurs ont étudié un score composite de sarcopénie, puis ont séparé ses composantes principales (masse et fonction), la fonction musculaire étant la seule composante associée à la cognition. Ces résultats sont en accord avec un nombre croissant de résultats qui proposent que le déclin de la fonction musculaire pourrait être le facteur le plus important pour les conséquences négatives en matière de santé chez la personne âgée. Une limite est que la base biologique des associations entre la sarcopénie et les troubles cognitifs est de nature spéculative (inconnue), et que les résultats proviennent d'une cohorte sélectionnée qui pourrait ne pas représenter la population générale.

Mots-clés

Alzheimer, Déclin cognitif, Fragilité, MCI

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

3. Dorris JL, Neely S, Terhorst L, VonVille HM, Rodakowski J. **Effects of music participation for mild cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis.** J Am Geriatr Soc. 2021;69(9):2659-67. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.17208>

Analyse critique

Effets de la participation à des interventions musicales sur les troubles cognitifs légers et la démence : revue systématique et méta-analyse.

Synthèse

Cette revue systématique et méta-analyse visait à examiner les effets des interventions musicales actives sur le fonctionnement cognitif, le bien-être émotionnel et l'engagement social des personnes âgées atteintes d'un déclin cognitif probable et ou d'une démence.

Les articles éligibles étaient des essais randomisés contrôlés, publiés en anglais entre 2000 et 2021, incluant des sujets âgés de 65 ans et plus, identifiés à l'aide de recherches sur Medline, APA PsycInfo, CINAHL et Embase. Des personnes avec une démence sévère ont été exclues (MMSE < 13). Le fonctionnement cognitif global, le bien-être émotionnel et l'engagement social étaient les critères de jugement évalués à partir des données cliniques et déclaratives, mesurés à partir de plusieurs tests/échelles (e.g. MMSE, Positive and Negative Affect Schedule, Beck Depression Inventory). La définition d'intervention musicale active utilisée était "physically participating in music". Une méta-analyse sur les effets des interventions musicales sur le fonctionnement cognitif a également été réalisée.

Au total 21 études ont été retenues, réunissant 1 472 participants pour la revue systématique, dont 9 (n = 495) pour la méta-analyse. Les scores cognitifs des personnes ayant un MCI probable ou une démence et qui ont bénéficié des interventions musicales étaient significativement différents de ceux qui n'en ont pas bénéficié (SMD = 0,31 ; IC95% = 0,10-0,52). Il y avait une faible hétérogénéité entre les études (I² = 25 %, p = 0,004). Par ailleurs, les interventions musicales semblent avoir un effet positif sur la qualité de vie et l'humeur. Aucune association n'a été trouvée avec l'engagement social.

Commentaires

Un faible effet positif des interventions musicales sur le fonctionnement cognitif a été trouvé. De plus, deux domaines du bien-être émotionnel semblent être impactés par les interventions musicales : la qualité de vie et l'humeur. Ces résultats positifs sont les bienvenus. Cependant, même si les auteurs n'ont sélectionné que des études ayant un haut niveau de preuve scientifique, des limites méthodologiques existent et leurs résultats doivent être interprétés avec prudence : 1) les essais inclus étaient caractérisés par de faibles effectifs ; 2) il y avait une grande variabilité d'outils utilisés pour mesurer les critères de jugement ainsi qu'au niveau des interventions musicales (type d'activité, durée, animateurs). Cela souligne l'importance d'une définition claire des interventions musicales lors des études futures (avec par exemple l'utilisation des guidelines). De plus, l'utilisation d'autres thérapies en parallèle des interventions musicales ont pu impacter les résultats trouvés.

Mots-clés

Cognition, Démence, Intervention non médicamenteuse, MCI, Musique

Analysé par Sarah Rondeau, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Dubois B, Villain N, Frisoni GB, Rabinovici GD, Sabbagh M, Cappa S, et al. **Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group.** Lancet Neurol. 2021;20(6):484-96. doi: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)

Analyse critique

Le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer : recommandations de l'International Working Group. Point de vue.

Synthèse

La définition de la maladie d'Alzheimer (MA) a changé avec l'utilisation large des biomarqueurs sur ces 15 dernières années. C'est l'équipe de l'International Working Group (IWG) en 2007 qui avait proposé la première une révision des critères intégrant les biomarqueurs. En 2018, le National Institute on Aging (NIA) and the Alzheimer's Association (AA) a proposé une définition quasi purement biologique de la MA, avec le schéma ATN : A pour β amyloïde, T pour tau, et N pour neurodégénérescence. Le groupe avait précisé qu'il s'agissait de critères de recherche, susceptibles d'évoluer. Cette définition a l'intérêt d'identifier des stades précoces de la maladie, des stades sans symptômes cliniques mais sur lesquels il faudrait idéalement agir pour stopper ou freiner le processus pathologique. En clinique, cette définition se heurte, chez les sujets asymptomatiques, à une faible capacité de prédiction de l'évolution vers un stade clinique de MA, et à l'absence de prise en compte des co-pathologies, qui sont fréquentes surtout chez le sujet âgé. En d'autres termes, la relation lésions/clinique reste incertaine à un niveau individuel, surtout chez les personnes asymptomatiques.

Les auteurs recommandent que celles-ci (asymptomatiques avec biomarqueurs positifs) soient classées en deux groupes : "à risque de progression " ou peu à risque selon des critères décrits ci-dessous.

Facteurs qui peuvent augmenter le risque de progression vers la MA : Age élevé, fragilité, sexe féminin, bas niveau d'études, hétérozygotie ApoE4, autres facteurs de risque polygéniques, histoire familiale de MA, plainte mnésique ou déclin cognitif subjectif, intensité des lésions cérébrales dérivés de marqueurs pathophysiologiques en particulier TEP, présence de marqueurs de neurodégénérescence (atrophie isolée de l'hippocampe, hypométabolisme PET 18F, niveaux élevés de neurofilaments à chaîne légère dans le liquide cébrospinal), co-pathologies.

Facteurs qui pourraient diminuer le risque de progression vers la MA : Gènes protecteurs comme ApoE2, mutation ApoE3 Christchurch ou mutation islandaise A673T APP, réserve cognitive élevée.

Facteurs exigeant davantage de confirmation : Profil neuro-inflammatoire, biomarqueurs fonctionnels de réserve cognitive (connectivité en imagerie IRM fonctionnelle, style de vie (activité physique, sommeil, activité sociale...)), maladie psychiatriques (dépression...)

Les recommandations de l'IWG sont brièvement résumées ici :

1 Le diagnostic de MA est clinico-biologique. Il requiert la présence à la fois d'un phénotype de MA et de la positivité des biomarqueurs amyloïde ET tau.

2 Les différents phénotypes évocateurs de MA sont rappelés : amnésique (le plus typique), non amnésique (atrophie corticale postérieure, aphasia, dysexécutif), Démence corticobasale

3 Chez les sujets symptomatiques, la positivité des biomarqueurs amyloïdes ET tau établit le diagnostic de MA. Si anomalie seulement amyloïde, le diagnostic peut être un LATE ou une maladie à corps de Lewy (selon la clinique) ; si anomalie isolée de tau, le diagnostic peut être une entité du spectre des DFT .

4 Les biomarqueurs d'amyloïdopathie sont le taux bas d'A β 42, l'augmentation du ratio A β 40/A β 42 ou la positivité de la TEP amyloïde. Pour tau, c'est l'augmentation de tau phosphorylée et non tau totale, moins spécifique, ou positivité de la TEP tau.

5 Le diagnostic final de MA nécessite une expertise clinique dans l'évaluation de la clinique ET des biomarqueurs.

6 L'étude du LCR est celle qui apporte le plus d'informations puisqu'elle concerne A β , et quelle est moins chère que les examens TEP.

7 Les biomarqueurs plasmatiques ne sont pas encore recommandés en pratique courante.

8 En clinique, l'étude des biomarqueurs n'est pas recommandée chez les personnes asymptomatiques, du fait des incertitudes sur la prédiction des trajectoires individuelles.

9 Si une recherche de biomarqueurs a été faite, une stratification peut être faite entre personnes à haut risque ou moindre risque d'évoluer (cf supra).

10 La plainte de mémoire isolée ne peut pas être considérée comme un phénotype de type Alzheimer

11 La maladie Alzheimer est souvent associée à d'autres pathologies : vasculaire, synucléinopathies, TDP 43.

12 La décision d'étudier les biomarqueurs chez un patient repose sur un ensemble de faits cliniques, et doit évaluer la plus-value attendue du résultat pour le patient.

13 Si les biomarqueurs ne sont pas disponibles, les patients doivent recevoir un diagnostic syndromique, clinico-radiologique, et comme toujours une attention particulière doit être portée à la recherche de causes non dégénératives.

Commentaires

Les biomarqueurs ont clairement changé la façon de diagnostiquer la MA. Au point peut-être de sembler supplanter la clinique dans l'esprit de certains. Mais c'est oublier que le système ATN a bien été présenté comme devant servir à la recherche, ce qui a été insuffisamment souligné. L'IWG, dans un article présenté comme un « point de vue personnel » par le Lancet, propose que le diagnostic de MA reste clinico-biologique, et en bref, que la positivité des biomarqueurs de MA ne soit pas synonyme de MA. La proposition d'un pronostic affiné et personnalisé chez les personnes asymptomatiques à risque est un point fort de l'article. L'article fournit un guide utile aux cliniciens pour demander et interpréter les biomarqueurs, en rappelant les limites : ils ne sont pas utiles dans tous les cas (et surtout pas chez les personnes asymptomatiques), et ils gardent un caractère invasif (ponction lombaire).

Le développement de biomarqueurs plasmatiques fiables sera encore une autre étape, qui entrainera d'autres questionnements...

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, Diagnostic

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR de Bordeaux

5. Huang L, Yin X, Li W, Cao Y, Chen Y, Lao L, et al. **Effects of Acupuncture on Vascular Cognitive Impairment with No Dementia: A Randomized Controlled Trial.** J Alzheimers Dis. 2021;81(4):1391-401. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-201353>

Analyse critique

Effet de l'acupuncture dans le trouble cognitif vasculaire non démentiel : un essai contrôlé randomisé

Synthèse

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'effet d'un traitement par acupuncture, une méthode thérapeutique issue de la médecine traditionnelle chinoise (MTC), ici il s'agit d'une variante électroacupuncture (EA), chez des patients présentant un trouble cognitif vasculaire non démentiel (VCIND), dans un essai contrôlé randomisé selon deux groupes, un groupe intervention et un groupe avec dispositif simulé (groupe SA).

Les patients ont été recrutés dans les hôpitaux ou dans la communauté via des posters ou communications dans la messagerie WeChat. Ils étaient âgés de 40-80 ans, avec les critères de VCIND (plainte cognitive, CDR score 0,5, Hachinski > 7, Rankin scale post AVC ≤ 3, MOCA < 26 mais exclusion si MMSE > 21, symptômes d'origine cérébrovasculaire, indicateurs d'imagerie en faveur d'une pathologie cérébrovasculaire). L'intervention a consisté à poser des aiguilles d'acupuncture reliées à un courant électrique et d'infimes décharges électriques étaient appliquées (2,5Hz/2-3mA), sur des points spécifiques (crâne, visage, poignets, chevilles) le long des méridiens énergétiques selon la conception MTC (majoritairement points sur le Vaisseau Gouverneur qui est le seul à pénétrer dans le cerveau, puis sur le méridien médian du cœur). Les séances étaient de 25 à 30 min, 3X/semaine pendant 8 semaines. Le groupe témoin avait une intervention simulée par un dispositif ressemblant à la technique de l'intervention (aiguilles posées sur les mêmes points d'acupuncture sans pénétrer la peau mais avec une sensation de picotement générée, et relié à un appareil d'électrostimulation sans application de décharge).

Le critère principal d'évaluation était le score MOCA à 8 semaines et les critères secondaires, le changement MOCA entre T0 et T32 semaines, le MMSE à 8, 16 et 32 semaines, l'indicateur fonctionnel (Modified Barthel Index (MBI)), et le niveau de dépression à 8 semaines (SDS). Les attentes vis-à-vis de l'efficacité du traitement dans le VCIND ont également été recueillies à T0, ainsi que la croyance vis-à-vis du traitement reçu à T8 (EA ou SA).

Sur 235 patients volontaires, 120 patients ont été sélectionnés et randomisés en 2 groupes, EA (MOCA : 19,80) ou SA (MOCA : 20,08). Les résultats montrent que les patients du groupe EA ont une amélioration significativement plus importante à T8 post intervention sur le MOCA (23,85) comparativement au groupe SA (21,48), ainsi que des scores MOCA plus élevés au cours du temps (T16 semaines, interaction significative). Par ailleurs, les patients du groupe EA ont une amélioration au MMSE au cours des 8 semaines plus importante que le groupe SA. L'effet ne se maintient pas à distance de l'intervention et à T32 semaines, les deux groupes ne diffèrent plus sur les scores MOCA et MMSE.

Il n'y a pas de différence entre les groupes sur les attentes vis-à-vis du traitement ni sur la croyance du traitement reçu (perception de l'aveugle).

Commentaires

Cet essai est plutôt bien fait sur le plan méthodologique. Il est en faveur d'un effet à court terme de l'électroacupuncture sur la cognition chez des patients VCIND, le groupe intervention s'améliorant de 4 points au score MOCA à 8 semaines vs 1,4 point pour le groupe placebo. Des hypothèses très générales de mécanismes d'action sont discutées. Les auteurs rapportent une bonne tolérance de la technique des piqûres par les patients, toutefois la faisabilité pour certains patients, et par ailleurs appliquée sur plus long terme pourrait se poser (mêmes points piqués de façon répétées chaque semaine). On remarque que le protocole était standardisé, même points énergétiques pour tous les patients alors que le principe de la MTC est de faire une pratique personnalisée et adaptée à chaque patient. D'autres études avec un plus large échantillon sont nécessaires.

Mots-clés

Essai contrôlé randomisé, Intervention non médicamenteuse, Maladie vasculaire

Analysé par Nadine Raoux, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

6. 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;89(5):987-1000. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.26048>

Analyse critique

Survenue d'une maladie d'Alzheimer préclinique chez des jumeaux monozygotes

Synthèse

Dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer (MA), il est généralement admis que la pathologie Tau survient après la pathologie Abêta. Déterminer si ces processus sont essentiellement déterminés par le profil génétique ou également influencés par l'environnement est essentiel pour évaluer les actions de prévention possibles. Les auteurs proposent d'évaluer la part des facteurs génétiques et environnementaux chez des jumeaux monozygotes (donc génétiquement identiques) dans le processus pathologique de la MA.

Un échantillon de 96 paires de jumeaux non cognitivement altérées d'un registre néerlandais de jumeaux a été utilisé. Des mesures par TEP flutemetamol (94 paires de jumeaux) ou du liquide cébrospinal (n=54 paires) ont permis d'évaluer la charge amyloïde cérébrale et différents marqueurs du peptide Abeta et tau (ratio Abeta42/40 pour évaluer l'agrégation, BACE1, Abêta40, Abêta38 pour évaluer la production, p-Tau et t-Tau).

Les analyses indiquent que dans les premiers stades de la MA, une augmentation des marqueurs de production de l' Abêta est associée à l'agrégation d'Abêta et à des niveaux élevés de t-Tau et p-Tau. La production et l'agrégation d'Abêta d'une part, la production d'Abêta et des marqueurs Tau d'autre part, et l'agrégation d'Abêta et de Tau partagent des mécanismes génétiques communs. Mais les facteurs environnementaux influencent le début du processus pathologique de la MA. Les résultats suggèrent une augmentation de la production d'Abêta très tôt dans le processus de la MA sporadique, qui s'accompagne d'une augmentation des niveaux de p-Tau et t-Tau, suggérant que la production des ces différents marqueurs partagent des processus communs.

Commentaires

Ce travail indique que la séquence généralement admise est plus complexe qu'imaginée, avec un début concomitant des processus amyloïde et Tau. Le fait d'observer des jumeaux discordants, certains présentant des charges amyloïdes élevées alors que son jumeau reste à des niveaux plus faibles indique que des facteurs environnementaux modulent le risque de démence. Un travail reste à mener sur ces paires discordantes afin d'identifier les facteurs susceptibles de modifier la production/agrégation de l'amyloïde afin d'identifier des pistes de prévention possibles.

Mots-clés

A beta, Génétique, Physiopathologie, tau

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Matchett BJ, Grinberg LT, Theofilas P, Murray ME. **The mechanistic link between selective vulnerability of the locus coeruleus and neurodegeneration in Alzheimer's disease.** Acta Neuropathol. 2021;141(5):631-50. doi: <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02248-1>

Analyse critique

Les liens mécanistes entre la vulnérabilité sélective du locus coeruleus et la neurodégénération dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Le locus coeruleus (LC) est un petit noyau situé à la partie postérieure de la protubérance sécrétant de la noradrénaline (NA), neurotransmetteur exerçant un rôle neuromodulateur et neuroprotecteur important, et impliqué dans les fonctions cognitives, comportementales, thymiques, et d'éveil. L'objectif de cette revue était de présenter les modifications neuropathologiques liées à la maladie d'Alzheimer (MA) survenant dans le LC. Le LC innerve une grande partie des structures cérébrales, les cellules les plus rostrales se projetant sur le cortex, l'hippocampe, le septum, tandis que les cellules plus caudales se projettent sur le cervelet, les noyaux gris centraux, et la moelle. Ces projections sont monosynaptiques, ou via le thalamus, ou les noyaux cholinergiques, et les effets neuromodulateurs de la NA se font par le biais des adrénorécepteurs α et β présents sur les neurones, les cellules gliales, immunitaires, et les vaisseaux cérébraux. Le LC est un site d'accumulation précoce de protéine tau, et il a été décrit qu'au stade de Braak 0, 8% des neurones du LC étaient tau positifs. La formation d'enchevêtrements neurofibrillaires dans le LC débute 10 ans avant l'apparition des troubles cognitifs, et est responsable d'une réponse diminuée au stress oxydatif, de dysfonction mitochondriale, d'activation de l'inflammation et de l'apoptose. L'accumulation des dépôts A β dans le LC ne commence qu'au stade 5 de Thal, dans les neurites et les parties terminales des axones, favorisant la propagation des dépôts, ainsi que l'hyperphosphorylation de tau. Le volume du LC diminue dans la MA, témoignant d'une perte neuronale, et de modifications phénotypiques cellulaires principalement dans la portion rostrale du LC. La perte neuronale peut atteindre en moyenne 63% dans la MA, et est associée à un âge de début précoce, à une longue durée de la maladie, à un âge de décès précoce, à une augmentation des dépôts A β dans le cortex, et à une dysfonction de la barrière hémato-encéphalique (BHE). Au niveau du cortex, une diminution de la concentration en NA a été rapportée dans le cortex temporal moyen, et dans le cortex cingulaire. Le LC est vulnérable du fait de ses hauts besoins énergétiques, et de sa sensibilité aux toxiques environnementaux tels que les métaux lourds venant du sang (nombreuses projections vasculaires) et du liquide cérébrospinal (proximité du 4^e ventricule), ce qui favorise la neurodégénérescence. La NA exerce ses effets neuroprotecteurs par l'activation de l'expression du « nerve growth factor » qui inhibe l'accumulation de tau et sa phosphorylation, du « brain-derived neurotrophic factor » (BDNF) qui favorise la plasticité axonale et synaptique, du glutathion qui limite les dommages cellulaires liés aux dépôts amyloïdes, et de certaines chémokines astrocytaires. Le LC exprime par ailleurs de forts taux de récepteurs à la somatostatine (mais diminués dans la MA) pouvant activer la dégradation des dépôts A β ; de galanine, peptide neuroprotecteur ; et de neuromélanine pouvant chélater les métaux lourds. Pour compenser la diminution de NA, certaines interventions thérapeutiques sont proposées, telles que la droxidopa, précurseur de la NA ; l'atomoxetine, inhibiteur de la recapture de la NA ; le 7,8-Dihydroxyflavone, analogue du BDNF passant la BHE ; le vindeburnol, favorisant le turnover de NA ; l'allopregnanolone, neurostéroïde augmentant la NA et la dopamine ; ou encore la stimulation cérébrale profonde ou du nerf vague, augmentant la libération de NA au site de stimulation ou dans les aires de projections du site.

Commentaires

Revue complète sur le LC allant de l'anatomie, la physiologie, aux propositions thérapeutiques et à leurs mécanismes d'action. Le LC est un site d'accumulation précoce de tau (parfois dès l'âge de 10 ans) et est impliqué dans de multiples processus de neurodégénérescence, neuroinflammation, plasticité, retentissant sur la cognition, le comportement, l'humeur, l'éveil et le sommeil. Des interventions thérapeutiques prometteuses sont par ailleurs proposées dans la MA, mais aussi la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy.

Mots-clés

Alzheimer, Neuropathologie, Physiopathologie, Revue

Analysé par Sharmilla Sagnier, UNV CHU de Bordeaux

8. Palmqvist S, Tideman P, Cullen N, Zetterberg H, Blennow K, Alzheimer's Disease Neuroimaging I, et al. **Prediction of future Alzheimer's disease dementia using plasma phospho-tau combined with other accessible measures.** Nat Med. 2021;27(6):1034-42. doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01348-z>

Analyse critique

Prédiction de la démence de type Alzheimer par le plasma phospho-tau combiné à d'autres mesures facilement accessibles.

Synthèse

Cette équipe a déjà publié de nombreux travaux sur les biomarqueurs plasmatiques p-tau, notamment le plasma p-tau217, montrant sa performance supérieure au PET-tau pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA), sa capacité discriminante pour la MA vs les autres maladies neuro-dégénératives, et sa capacité de prédiction de la MA chez des MCI. Dans ce papier les auteurs évaluent les capacités du p-tau plasmatique, combiné à d'autres marqueurs cliniques et biologiques, pour la prédiction de la MA chez des sujets avec un déclin cognitif subjectif (SCD) ou un MCI.

Cet article est basé sur 2 études : 1/ la cohorte Suédoise Biofinder pour développer le modèle de prédiction : 340 patients (âge moyen 70,7 ans), 164 avec SCD et 176 avec MCI; suivi jusqu'à 6 ans avec 91 MA et 48 autres formes de démence au cours du suivi. 2/ l'étude ADNI comme étude de validation : 543 participants (âge moyen ≈ 72 ans), 106 SCD et 437 MCI ; 102 MA et 28 autre forme de démence au cours du suivi.

Sur les données de Biofinder les auteurs partent d'un modèle incluant toutes leurs variables : données socio-démographiques, nombre d'allèles E4 de l'ApoE, biomarqueurs plasmatiques (p-tau217, aβ42/aβ40, NfL), signature MA sur l'IRM (basée sur l'épaisseur corticale dans les régions temporales), z-scores dans 4 domaines cognitifs et MMSE, pour évaluer la prédiction de la MA à 4 ans. Avec une démarche pas-à-pas descendante, ils définissent le modèle avec la meilleure adéquation qui inclut ainsi : p-tau217, NfL, ApoE4, IRM, mémoire et fonctions exécutives (aire sous la courbe pour la prédiction, AUC=92%). Les performances du modèle restent quasiment aussi bonnes (AUC=91%, adéquation légèrement inférieure) sans les NfL et l'IRM. Le même modèle (p-tau217, ApoE4, mémoire et fonctions exécutives) prédit également la MA à 2 ans ; pour la MA à 6 ans la prédiction est améliorée en ajoutant l'aβ42/aβ40. L'utilisation des biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS) au lieu des biomarqueurs plasmatiques pour p-tau217 et NfL n'améliorait pas significativement la prédiction (AUC=93%). La prédiction basée uniquement sur l'avis du clinicien (avant connaissance des biomarqueurs) était nettement moins bonne (AUC=72%) que celle avec uniquement p-tau217 plasmatique (AUC=81%). Dans ADNI (p-tau181 à la place de p-tau217 non disponible) : le meilleur modèle sélectionnait quasiment les mêmes variables (à l'exception de NfL plasmatique), avec en plus le sexe et l'éducation (AUC=91%) ; mais le modèle plus simple p-tau181, ApoE4, mémoire et fonctions exécutives avait des performances similaires (AUC=90%, adéquation légèrement inférieure). Le remplacement par le LCS p-tau181 à la place du plasmatique ne donnait pas de meilleure performance. Par contre la prédiction par LCS p-tau181 tout seul était meilleure que celle par plasma p-tau181 tout seul (AUC=86% vs 78%). Enfin, les auteurs ont réalisé des analyses complémentaires de cross-validation, en définissant des seuils pour les valeurs de p-tau ou en utilisant des z-scores (en raison de marqueurs différents dans les deux études, p-tau217 et 181). Ils ont développé un site de prédiction basé sur ces modèles (<http://predictAD.app>).

Commentaires

Chez des sujets MCI ou avec un SCD, ce papier montre de très bonnes capacités prédictives de la MA à 4 ans d'un algorithme basé sur des marqueurs simples et peu invasifs : p-tau plasmatique, nombre d'allèles E4, mémoire et fonctions exécutives. Reste à voir si cet algorithme pourrait permettre une prédiction à plus long terme. Et surtout dans d'autres populations, notamment en soins primaires où le fait de se baser sur des tests plasmatiques et pas sur une expertise clinique pourrait être encore plus intéressant. Mais en attendant d'avoir des données dans ces populations, un tel algorithme, sans nécessité de marqueurs invasifs, peut être très utile pour le recrutement dans les essais.

A noter quand même que dans la population étudiée, les capacités de prédiction avec les tests cognitifs montraient une AUC à environ 79% pour la mémoire et environ 76% pour fonctions exécutives. Et les auteurs reconnaissent eux-mêmes que les tests cognitifs disponibles étaient limités, ce qui laisse penser que les capacités de prédiction par ces tests sont peut-être sous-estimées.

Enfin, même si p-tau semble spécifique de la MA, il est dommage que les auteurs ne présentent aucun résultat sur la prédiction des autres démences.

Mots-clés

Alzheimer, Cognition, Plasma, Prédiction, tau

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Schmutte T, Olfson M, Maust DT, Xie M, Marcus SC. **Suicide risk in first year after dementia diagnosis in older adults**. *Alzheimers Dement*. 2021. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12390>

Analyse critique

Risque de suicide durant la première année suivant le diagnostic de démence chez les sujets âgés

Synthèse

La période suivant le diagnostic de la démence peut être une période très stressante pour le patient. Plusieurs études se sont intéressées au risque de suicide dans l'année suivant le diagnostic, mais les résultats sont contradictoires, et la méthodologie critiquable. L'objectif de cette étude était d'investiguer le risque de suicide durant la première année suivant le diagnostic d'Alzheimer ou de démence associée dans la population générale âgée aux Etats-Unis. Les auteurs ont mis en place une cohorte de 2 667 987 personnes bénéficiaires de l'assurance maladie âgées de plus de 65 ans entre 2012 et 2014 faisant partie du « national death index ». La cohorte était constituée de personnes assurées depuis au moins 180 jours avant le diagnostic de démence. Chaque personne a été suivie jusqu'à la date de décès ou pendant 12 mois après la date de diagnostic de démence. Les auteurs ont ainsi pu estimer le taux de mortalité par suicide dans cette population, et le taux de mortalité par suicide standardisé (TMS), défini comme le taux cause-spécifique de décès par suicide suite à l'annonce de démence dans la cohorte par rapport au décès par suicide attendu dans la population générale, non atteinte de démence.

Le taux de suicide dans la cohorte entière était de 26,42 pour 100 000 personnes-années dans l'année suivant le diagnostic de démence (le taux maximum étant de 124 pour 100000 personnes-années chez les sujets diagnostiqués d'une démence fronto-temporale). Comparé à la population générale, le TMS chez les personnes diagnostiquées démentes était 1,53 plus élevé (IC 95% : 1,42-1,65), avec le risque le plus élevé chez les personnes âgées de 65 à 74 ans (TMS :3,40, IC 95% : 2,94-3,86), et surtout pendant les 90 premiers jours après le diagnostic. De plus, le fait d'habiter dans une zone rurale, d'avoir des antécédents récents de troubles mentaux, l'usage de drogues, ou le fait d'avoir des douleurs chroniques étaient associées à un risque de suicide augmenté. Ainsi, les résultats mettent en évidence l'importance du dépistage de risque de suicide et de l'accompagnement au moment du diagnostic de la démence, et ce plus particulièrement chez les patients âgés de moins de 75 ans.

Commentaires

Cette étude est la première étude longitudinale réalisée aux Etats-Unis comparant le risque de suicide par sous-groupe de démence. Une de ses grandes forces est qu'elle s'intéresse à la population générale, et pas seulement les personnes diagnostiquées démentes lors d'une hospitalisation. Cependant, certaines limites sont à mettre en exergue : la démence est sous-diagnostiquée dans les milieux non spécialisés. Les auteurs ont pris en compte beaucoup de facteurs dans leur analyse (tels que le sexe, l'âge au moment du diagnostic, l'usage de drogues, etc.), mais certains facteurs pouvant influencer le taux de suicide ont pu être omis (comme les antécédents d'automutilation, les événements de vie stressants, l'isolement social, etc...). De plus, les personnes incluses font partie des personnes assurées, pouvant ne pas être représentatives de la population générale américaine compte-tenu de leur système de santé (population potentiellement plus en forme, mieux soignée, avec un taux de démence moindre). Malgré ces limites, cette étude permet de mettre en lumière le fait que les personnes âgées peuvent se sentir perdues durant la période entourant le diagnostic de démence, ces résultats supportant l'idée du besoin de prise en charge des troubles mentaux préexistants, ainsi que l'estimation des besoins des patients et du personnel soignant, en créant des référentiels pour les services, et en limitant l'accès aux moyens létaux chez les personnes à risque.

Mots-clés

Alzheimer, Démence, Suicide, Troubles neuropsychiatriques

Analysé par Jeanne Neuffer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

10. Schwahn C, Frenzel S, Holtfreter B, Van der Auwera S, Pink C, Bulow R, et al. **Effect of periodontal treatment on preclinical Alzheimer's disease-Results of a trial emulation approach.** *Alzheimers Dement.* 2021. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12378>

Analyse critique

Effet du traitement parodontal sur la maladie d'Alzheimer préclinique - Résultats d'une approche d'essai clinique émulé

Synthèse

Objectif : Etudier la relation entre le traitement parodontal et la maladie d'Alzheimer (MA) préclinique.

Méthodes : Dans le cadre d'un schéma d'étude quasi-expérimental, 177 patients traités pour la maladie parodontale et suivis dans la cohorte « Greifswald Approach to Individualized Medicine », et 409 sujets non traités de l'étude « Study of Health in Pomerania TREND » (SHIPTREND) ont été analysés. Les sujets avaient moins de 60 ans au moment de l'IRM, avec une période d'observation médiane de 7,3 ans pour les patients traités. Les critères d'évaluation étaient les marqueurs d'imagerie de l'atrophie cérébrale dans la MA à début tardif et le vieillissement cérébral.

Résultats : Robuste aux analyses de sensibilité, le traitement parodontal avait un effet favorable sur l'atrophie cérébrale liée à la MA (-0,41 ; intervalle de confiance à 95 % : -0,70 à -0,12 ; P = 0,0051), correspondant à un passage du 50ème au 37ème centile de la distribution du critère. Pour le vieillissement cérébral, l'effet du traitement était incertain.

Conclusion : Le traitement parodontal était associé à une diminution d'un marqueur radiologique de la MA préclinique dans la population d'étude.

Commentaires

La relation entre maladie parodontale et la maladie d'Alzheimer est le plus souvent étudiée pour une maladie d'Alzheimer symptomatique. Une méta-analyse avait d'ailleurs estimé qu'une réduction de 50% de la prévalence de maladie parodontale pouvait éviter 850,000 (630,000-1,420,000) cas de démence dans le monde (Nadim R, et al. *Eur J Epidemiol.* 2020;35(9):821-833.). Dans cette étude, c'est le traitement de la maladie parodontale, et non la maladie elle-même, qui est étudié en relation avec les stades pré-cliniques de la MA et ce, avec un schéma d'étude quasi-expérimental, ce qui représente son originalité et sa force. Les participants traités et non traités pour la maladie parodontale sont issus de cohortes différentes mais un tableau présente bien leurs caractéristiques, les risques de biais et les moyens pour les réduire. Cependant, les critères de jugement ne sont pas clairs : « marqueur radiologique » et « vieillissement cérébral », les auteurs nous renvoient vers des références et des informations supplémentaires. La façon dont ils ont été mesurés n'est pas décrite, ni si c'était en aveugle de la cohorte. Les analyses statistiques étaient très sophistiquées et elles prenaient en compte les facteurs de confusion potentiels : âge, sexe, éducation, tabagisme, diabète, nombre de dents, ainsi que l'impact des facteurs de confusion non mesurés à travers une « E-value ». Des analyses de sensibilité ont apparemment été faites, uniquement pour le marqueur radiologique, bien que non décrites dans les méthodes, et sont uniquement citées dans les résultats, montrant la stabilité de l'association. On peut regretter que le résultat concernant le vieillissement cérébral, qui était visiblement non significatif, n'ai pas été décrit dans les résultats mais dans un tableau supplémentaire. Au contraire, d'autres résultats non annoncés dans les objectifs et méthodes sont présentés (paragraphe 3.2). Cet article montre une association statistiquement significative entre un marqueur cérébral de la MA et le traitement de la maladie parodontale mais mériterait d'être mieux structuré pour faciliter la compréhension des méthodes utilisées concernant les critères de jugement et l'analyse statistique.

Mots-clés

Alzheimer, Epidémiologie, IRM, Maladie parodontale, Vieillissement

Analysé par Elise Arrivé, MCU-PH Odontologie, Université/CHU de Bordeaux



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. Damotte V, van der Lee SJ, Chouraki V, Grenier-Boley B, Simino J, Adams H, et al. **Plasma amyloid beta levels are driven by genetic variants near APOE, BACE1, APP, PSEN2: A genome-wide association study in over 12,000 non-demented participants**. *Alzheimers Dement*. 2021;17(10):1663-74. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12333>

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Marqueurs sanguins, Plasma

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. McGrath R, Robinson-Lane SG, Clark BC, Suhr JA, Giordani BJ, Vincent BM. **Self-Reported Dementia-Related Diagnosis Underestimates the Prevalence of Older Americans Living with Possible Dementia**. *J Alzheimers Dis*. 2021;82(1):373-80. doi: <https://doi.org/10.3233/JAD-201212>

Mots-clés : Alzheimer, Démence, Diagnostic, Prévalence

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux