

BIBLIODEM

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

Volume 19, numéro 5/6, Mai – Juin 2022

Nombre de Références retenues : **13**

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. Aguiñaga S, Kaushal N, Balbim GM, Wilson RS, Wilbur JE, Hughes S, et al. **Latin Dance and Working Memory: The Mediating Effects of Physical Activity Among Middle-Aged and Older Latinos**. Front Aging Neurosci. 2022;14:755154. doi: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.755154>

Analyse critique

Danse latine et mémoire de travail : un effet médié par l'activité physique chez les personnes d'origine latine d'âge moyen et plus âgées.

Synthèse

Introduction : Parmi les facteurs protecteurs connus de la maladie d'Alzheimer, nous pouvons retrouver l'activité physique et plus spécifiquement la danse. La population latine étant à haut risque de déclin cognitif et peu engagée dans les activités physiques, il est important de voir quel est l'impact des programmes de danse latine sur cette population. Plusieurs études ont été menées sur le programme de danse BAILAMOS montrant des résultats positifs pour la cognition ou pour le temps rapporté consacré aux activités physiques. Cependant, ces études présentaient des limites en termes de taille d'échantillon et de périodes de suivi.

Objectif : Etudier l'impact sur la cognition du programme BAILAMOS comparé à un programme d'éducation sur la santé tout en prenant en compte différents types d'indicateurs du niveau de l'activité physique (fréquence et intensité).

Méthode : Un essai randomisé contrôlé portant sur une population latine, peu active et âgée en moyenne de 64,9 ans a été mené. Les 333 participants ont été répartis aléatoirement dans 2 groupes différents : le groupe de danse et le groupe d'éducation sur la santé. Au total, 2 heures par semaine étaient consacrées au programme pendant 4 mois. Les participants dans le groupe de danse ont poursuivi avec une phase de maintenance de 4 mois. Les participants ont été évalués lors de l'inclusion, à 4 mois et à 8 mois au niveau de la cognition (fonctions exécutives, mémoire de travail et mémoire épisodique) mais également au niveau de la fréquence et de la durée des activités physiques.

Résultats : Seule une différence significative au niveau de la mémoire de travail à 8 mois a été trouvée entre le groupe d'éducation sur la santé et le groupe de danse en faveur de ce dernier groupe.

L'analyse de médiation montre que cet effet est médié totalement par l'augmentation de l'activité physique (en temps et en intensité).

Discussion : Cette étude montre l'importance d'avoir une activité physique pour les personnes d'un âge moyen et plus âgées pour le maintien des capacités en mémoire de travail. Les résultats peuvent être expliqués, en partie, par l'apprentissage de chorégraphie provenant de 4 types de danse latine différents. Les limitations soulevées par les auteurs sont les suivantes : l'évaluation des activités physiques étaient auto-rapportées et l'absence de phase de suivi après 8 mois pour voir si l'effet trouvé persiste dans le temps et surtout en dehors de la phase de maintien.

Commentaires

Cette étude vient renforcer la littérature déjà existante sur l'importance de l'activité physique adaptée aux préférences culturelles. Il est essentiel de prendre en considération l'importance d'adapter l'activité physique aux personnes. Cependant, il est également important de garder en tête que de nombreux autres facteurs peuvent contribuer à ce résultat comme la création de liens sociaux ou le fait d'apprendre des stratégies pour surmonter les difficultés physiques.

Mots-clés

Activité physique, Cognition, Intervention non médicamenteuse

Analysé par Marie Sendra, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Asken BM, Tanner JA, VandeVrede L, Mantyh WG, Casaletto KB, Staffaroni AM, et al. **Plasma P-tau181 and P-tau217 in Patients With Traumatic Encephalopathy Syndrome With and Without Evidence of Alzheimer Disease Pathology.** *Neurology*. 2022(6):e594-e604. doi: <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000200678>

Analyse critique

P-tau181 et P-tau217 plasmatique chez des patients ayant un syndrome d'encéphalopathie traumatique avec ou sans signes de pathologie Alzheimer.

Synthèse

Le syndrome d'encéphalopathie traumatique (SET) est un cadre de travail proposé pour caractériser les symptômes prédictifs de la pathologie sous-jacente de l'encéphalopathie traumatique chronique (ETC). Il n'existe actuellement aucun biomarqueur permettant d'identifier avec précision l'ETC au cours de la vie. Toutefois, en tirant parti des progrès réalisés dans le domaine des biomarqueurs bien validés des co-pathologies courantes de l'ETC, comme la maladie d'Alzheimer (MA), on pourrait améliorer considérablement le diagnostic différentiel et la prise en charge des patients ayant subi des traumatismes crâniens répétés et présentant des symptômes cognitifs et neurocomportementaux. Les auteurs ont inclus 131 participants, essentiellement des joueurs de football américain, dont 18 SET, 65 MA et 48 témoins. Les isoformes 181 et 217 de la protéine tau ont été dosés dans le plasma et la pathologie amyloïde a été évaluée par TEP. Des niveaux plus élevés de P-tau181 et P-tau217 étaient observés chez les SET par rapport aux témoins, mais uniquement chez ceux présentant une pathologie Alzheimer.

Au final, les auteurs concluent que chez les patients atteints de SET et présentant des anomalies de l'Aβ-PET, un niveau élevé de P-tau plasmatique peut différencier les individus affectés des témoins sains ; (2) un faible niveau plasmatique de P-tau peut aider à identifier les patients atteints de SET qui n'ont pas la maladie d'Alzheimer et (3) P-tau181 et P-tau 217 plasmatiques ne sont pas des biomarqueurs utiles pour les patients SET qui ne souffrent pas de la maladie d'Alzheimer.

Commentaires

Ce résultat semble indiquer que les niveaux de P-tau plasmatiques ne reflète pas de pathologie tau lié à l'encéphalopathie traumatique chronique mais davantage à la présence d'une pathologie Alzheimer. La mesure de P-tau181 et P-tau217 dans le plasma peut être une méthode réalisable pour détecter la pathologie MA chez les adultes âgés cognitivement altérés ayant subi des traumatismes crâniens répétés, lorsque l'ETC et la MA sont des diagnostics possibles.

Mots-clés

Biomarqueurs, tau, Traumatisme crânien

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. Benussi A, Cantoni V, Grassi M, Brechet L, Michel CM, Datta A, et al. **Increasing Brain Gamma Activity Improves Episodic Memory and Restores Cholinergic Dysfunction in Alzheimer's Disease.** Ann Neurol. 2022;92(2):322-34. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.26411>

Analyse critique

L'augmentation de l'activité cérébrale gamma améliore la mémoire épisodique et restaure le dysfonctionnement cholinergique dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Il a récemment été mis en évidence que la désynchronisation des ondes cérébrales gamma pourrait être utilisée comme cible thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer (MA) précoce. Plus particulièrement, la MA est caractérisée par une perturbation importante des oscillations dans la bande de fréquence gamma, proportionnelle à la sévérité et à la progression de la maladie. La stimulation cérébrale non invasive par courant alternatif transcrânien à la fréquence gamma (γ -tACS), qui permet la modulation des rythmes cérébraux de certaines fréquences gamma dans des régions prédéfinies, pourrait représenter un outil non-invasif intéressant pour ralentir le déclin cognitif.

Cette étude visait à évaluer si la γ -tACS appliquée sur le précuneus pouvait améliorer la mémoire épisodique et améliorer la transmission cholinergique en modulant les rythmes cérébraux dans la maladie d'Alzheimer précoce.

Les chercheurs ont réalisé un essai randomisé croisé, en double insu chez 60 patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les participants ont subi une évaluation clinique et neurophysiologique comprenant l'évaluation de la mémoire épisodique et de la transmission cholinergique avant et après un traitement de 60 minutes par γ -tACS ciblant le précuneus ou par une tACS placebo (sham tACS).

Une amélioration significative des scores de rappel immédiat et de rappel différé du test Rey Auditory Verbal Learning (RAVL) a été observée après la stimulation γ -tACS, mais pas après le sham tACS.

Les scores d'associations visage-nom se sont améliorés avec le γ -tACS mais pas après le sham tACS. L'inhibition afférente à courte latence, mesure indirecte de la transmission de la transmission cholinergique, n'a augmenté qu'après le γ -tACS. Le génotype ApoE et les troubles cognitifs au début de l'étude étaient les meilleurs prédicteurs de la réponse au γ -tACS.

Commentaires

Cette étude confirme et renforce les résultats antérieurs suggérant un potentiel effet bénéfique de la γ -tACS sur la mémoire des patients atteints d'Alzheimer. Cet essai clinique est bien réalisé, randomisé et en double insu. Cependant, certaines limites sont à mettre en exergue : déjà, le nombre de patients est limité et ils ont tous été recrutés dans la même unité de neurologie (Italie), ce qui pourrait induire un possible biais de confusion. Il serait utile de répliquer ces résultats dans une étude de plus grande ampleur, multicentrique, d'autant plus que l'effet de la γ -tACS sur les fonctions cognitives démontré dans cette étude, bien que significatif, n'est pas grand. Aussi, l'effet d'une seule stimulation γ -tACS a été évalué, et il aurait été intéressant d'avoir plusieurs stimulations sur un temps d'étude plus long pour évaluer les effets à long terme. Enfin, seulement des tests de mémoire ont été effectués, et il serait intéressant d'évaluer l'effet de cette pratique sur l'apprentissage également.

Cette étude est donc encourageante quant à l'utilisation de la γ -tACS chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, et cela mérite d'être approfondi dans des études incluant davantage de patients et s'intéressant aux effets à long terme.

Mots-clés

Alzheimer, Essai contrôlé randomisé, Mémoire épisodique, Stimulation intracrânienne

Analysé par Jeanne Neuffer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Cooper LL, O'Donnell A, Beiser AS, Thibault EG, Sanchez JS, Benjamin EJ, et al. **Association of Aortic Stiffness and Pressure Pulsatility With Global Amyloid-beta and Regional Tau Burden Among Framingham Heart Study Participants Without Dementia.** JAMA Neurol. 2022;79(7):710-9. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1261>

Analyse critique

Association de la rigidité aortique et de la pulsatilité de la pression avec la charge β -amyloïde globale et la charge tau régionale chez des participants non-déments de la Framingham Heart Study

Synthèse

Il s'agit d'une étude transversale de la 3e génération de la cohorte Framingham Heart Study portant sur 257 adultes non-déments (âge moyen [Ecart-type] 54 [8] ans ; 49% femmes) ayant réalisé à la fois une évaluation hémodynamique non-invasive par tonométrie artérielle et un TEP-scan.

Trois mesures d'intérêts :

- la pression pulsée centrale (central pulse pressure CPP) définie comme la différence entre les pressions carotidiennes systolique et diastolique
 - L'amplitude de l'onde incidente (forward wave amplitude FWA) définie comme la différence de pression au pied et au pic de l'onde de pression incidente
 - la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (carotid-femoral pulse wave velocity CFPWV) définie comme la vitesse de transit de l'onde entre ces deux sites artériels
- ont été mis en relation avec

- la charge β -amyloïde globale (mesurée par TEP-PIB dans la région néocorticale), et
 - la charge tau régionale (mesurée par TEP au flortaucipir dans les cortex rhinal et entorhinal, l'amygdale, le temporal inférieur et le précuneus)
- par des modèles de régression linéaire multivariés ajustés sur l'âge, le sexe, le statut ApoE- ϵ 4, le type de caméra TEP, l'IMC, la pression artérielle moyenne, le rythme cardiaque, la prise d'un traitement pour l'hypertension, la présence d'une maladie cardiovasculaire (hors AVC), le ratio de cholestérol total sur HDL, le tabagisme actif, le diabète, et le temps entre la tonométrie et le TEP-scan.

Aucune association n'était retrouvée pour la charge amyloïde.

Une pression pulsée centrale (CPP) et une amplitude d'onde incidente (FWA) plus élevées étaient associées à une charge tau supérieure dans les régions entorhinal et rhinal. Ces associations étaient plus fortes chez les participants âgés de plus de 60 ans, pour lesquels la vitesse de l'onde de pouls carotido-fémorale (CFPWV) était également associée à une charge tau rhinal et entorhinal plus importante ; ces associations n'étaient pas significatives chez les participants plus jeunes.

En revanche, chez les sujets plus jeunes uniquement, une vitesse d'onde de pouls (CFPWV) supérieure était associée à une diminution de la charge tau au niveau de l'amygdale.

Les résultats restaient similaires dans des modèles ajustés ou stratifiés sur la positivité A β .

Enfin, chez les porteurs d'allèle ApoE- ϵ 4, la pression pulsée centrale (CPP) était directement associée à la charge tau dans le temporal inférieur.

Commentaires

Dans l'ensemble, il s'agit d'une étude intéressante, bien conduite et bénéficiant de jolies données. On regrettera le manque de comparaison des paramètres hémodynamiques et d'imagerie selon l'âge. Ces résultats doivent être interprétés avec prudence du fait du grand nombre de tests statistiques réalisés (risque de faux positifs), du petit nombre (cinquantaine) de sujets âgés de plus de 60 ans et du possible biais de causalité inverse.

L'hypothèse mécanistique avancée par les auteurs pour expliquer ces associations entre paramètres hémodynamiques anormaux et tau est l'élévation de la résistance vasculaire cérébrale et l'hypoperfusion chronique. Ces deux mécanismes seraient favorisés par l'avancée en âge, ce qui expliquerait leurs résultats chez les adultes plus âgés.

Ces dynamiques d'association mériteraient d'être explorées dans des études longitudinales depuis l'âge moyen jusqu'à des âges plus avancés. Si confirmés, la rigidité aortique représenterait une cible potentielle de prévention des pathologies cérébrales liées à tau.

Mots-clés

Amyloïde, démence, Facteurs de risque, Pression artérielle, tau, Vasculaire

Analysé par Sophie Lefèvre-Arbogast, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

5. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, Arthofer C, Wang C, McCarthy P, et al. **SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank**. Nature. 2022;604(7907):697-707. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>

Analyse critique

Le SARS-CoV-2 est associé à des modifications dans la structure cérébrale dans la UK Biobank

Synthèse

Il existe des preuves solides d'anomalies cérébrales dans la COVID-19. Cependant, on ne sait pas encore si l'impact du SARS-COV-2 peut être détecté dans des cas modérés, et si cela peut sous-tendre des mécanismes contribuant à des pathologies cérébrales. Dans cette étude, les auteurs se sont intéressés aux changements cérébraux de 785 participants de la UK biobank, âgés de 51 à 81 ans, ayant réalisés 2 IRM. Cette étude comprenait 401 cas testés positifs pour la COVID19 entre les deux scans (test de détection rapide d'anticorps, avec en moyenne 141 jours séparant le diagnostic du second scan) avec 384 témoins, qui n'ont pas été infectés par le SARS-Cov-2. 322 régions cérébrales d'intérêt ont été comparées, de manière longitudinale entre les deux IRM, entre les cas et les témoins. Des effets longitudinaux significatifs ont été identifiés : (1) une réduction plus importante de l'épaisseur de la matière grise et du contraste tissulaire dans le cortex orbito-frontal et le cortex parahippocampique orbitofrontal et le gyrus parahippocampique ; (2) des changements plus importants dans les indicateurs de lésion des tissus dans les régions qui sont fonctionnellement connectées au cortex olfactif primaire ; et (3) une réduction plus importante de la taille globale du cerveau chez les cas de SARS-CoV-2. Les participants infectés par le SARS-CoV-2 ont également montré un déclin cognitif plus important entre les deux scans.

Ces résultats d'imagerie du cerveau, principalement dans la région limbique, pourraient être les signes d'une propagation dégénérative de l'infection par les voies olfactives, avec des événements neuro-inflammatoires ou bien même de perte d'entrées sensorielles due à l'anosmie.

Commentaires

Cette étude est la première à étudier de manière longitudinale l'effet du SARS-CoV-2 sur le cerveau, et où les participants ont réalisé une IRM avant l'infection par ce virus. Les auteurs montrent un effet délétère de l'infection sur le cerveau, surtout dans la région limbique et olfactive. Cette étude est bien réalisée, avec beaucoup d'analyses supplémentaires afin de consolider ces résultats. Une troisième IRM plus tardive aurait été appréciable : il reste à déterminer si cet effet délétère peut être partiellement inversé, ou si ces effets persistent à long terme, grâce à un suivi supplémentaire.

Cette étude, bien qu'intéressante, présente des biais qu'il faut noter : la souche de SARS-COV-2 n'a pas été recensée, et on ne sait pas par quelle souche les patients ont été infectés, chacune ayant potentiellement des effets différents sur le cerveau. Aussi, le test utilisé pour classer les cas et les témoins, le test de détection rapide d'anticorps, pourrait induire des erreurs de classement en ne différenciant pas les personnes vaccinées des personnes infectées.

En résumé, un troisième suivi aurait pu être intéressant, ainsi qu'un meilleur diagnostic de l'infection, capable de discriminer l'infection de la vaccination, ainsi que la souche infectieuse.

Mots-clés

Déclin cognitif, Infection, IRM, Structure cérébrale, Virus

Analysé par Jeanne Neuffer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

6. Eissman JM, Dumitrescu L, Mahoney ER, Smith AN, Mukherjee S, Lee ML, et al. **Sex differences in the genetic architecture of cognitive resilience to Alzheimer's disease.** Brain. 2022;145(7):2541-54. doi: <https://doi.org/10.1093/brain/awac177>

Analyse critique

Différences entre les sexes de l'architecture génétique de la résilience envers la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Les données anatomo-pathologiques indiquent que près de 30% des sujets âgés ont des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (MA) sans pourtant présenter de signes cliniques. Ces sujets résilients ont peut-être des profils génétiques particuliers permettant de mettre en œuvre des voies métaboliques spécifiques. Par ailleurs, une différence dans la pathologie est observée selon le sexe. Les auteurs souhaitent mettre en évidence la résilience à la MA en distinguant les différences potentielles entre hommes et femmes. Quatre études permettant d'étudier la charge amyloïde (mesurée par TEP ou lors de l'autopsie) et la cognition ont été retenues. La résilience est modélisée comme une variable latente mesurant l'écart entre les performances cognitives observées et attendues en fonction d'une charge amyloïde donnée. Un GWAS a ensuite été mené pour identifier les gènes associés à la résilience chez les hommes et chez les femmes. Chez ces dernières, un locus sur le chromosome 10 est identifié dont l'allèle mineur est associé à une meilleure résilience. Ce gène code pour une protéine impliquée dans la régulation des promoteurs de gènes et la régulation des ARN. En évaluant la résilience en regard de différents traits pathologiques, chez les femmes, les facteurs génétiques liés à la résilience sont associés aux gènes impliqués dans les voies métaboliques liées au système immunitaire, alors que chez les hommes, ce sont les voies liées au cardiovasculaire qui sont mises en lumière.

Ces résultats suggèrent que la résilience dépend du sexe biologique et du contexte génétique de chaque individu.

Commentaires

Ce travail détaillé, amis complexe, illustre encore la complexité de la maladie, qui même au niveau génétique, doit intégrer la dimension du sexe. Les résultats semblent concordants avec de précédents travaux montrant des différences biologiques selon le sexe et suggère que de nouvelles voies métaboliques devront être explorées, probablement de façon distincte entre les hommes et les femmes.

Mots-clés

Génétique, Sexe

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

7. Grasset L, Proust-Lima C, Mangin JF, Habert MO, Dubois B, Paquet C, et al. **Explaining the association between social and lifestyle factors and cognitive functions: a pathway analysis in the Memento cohort.** *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):68. doi: <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01013-8>

Analyse critique

Explication de l'association entre les facteurs sociaux et le mode de vie et les fonctions cognitives : Une analyse de parcours dans cohorte Memento.

Synthèse

Introduction : Des travaux se sont intéressés à l'impact des facteurs sociaux et des modes de vie sur les biomarqueurs mais également sur la cognition avec pour hypothèse qu'ils peuvent potentiellement amener à une résilience contre la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (MAMP).

Cependant, les résultats sont mitigés et utilisent très souvent des mesures des facteurs sociaux et des modes de vie à un moment donné et de manière individuelle ne permettant pas de saisir leurs natures interconnectées face à la MAMP au cours de la vie. L'objectif est donc d'investiguer l'association entre une combinaison de facteurs sociaux et des modes de vie à deux temps différents de la vie, les fonctions cognitives ainsi que les biomarqueurs multimodaux de la MAMP, le tout à travers des analyses de médiation.

Méthode : Cette étude se base sur la cohorte MEMENTO, un échantillon de 2323 français recrutés dans 28 consultations mémoires, présentant soit des plaintes cognitives isolées, soit récemment diagnostiqué d'un trouble cognitif léger. Les participants ont été suivis tous 6 à 12 mois pendant 5 ans avec des entretiens comportant un bilan neuropsychologique mais également des mesures des facteurs sociaux au début ou à mi-vie (niveau d'éducation, complexité de la profession et les revenus mensuels) et des modes de vie tardive (niveau d'activité physique et nombre d'activités de loisir). Des examens pour les biomarqueurs étaient également faits tous les 2 ans mais n'étaient pas obligatoires.

Résultats : En moyenne, les participants sont âgés de 70,9 ans. Dans le modèle final, des associations directes ont été retrouvées entre les facteurs sociaux à mi-vie développés et une meilleure cognition mais également entre les modes de vie et la cognition. Une association entre les modes de vie tardive et la cognition médiée par moins de neurodégénérescence a été mise en évidence par le modèle.

Aucune autre association médiée par les biomarqueurs, entre les facteurs sociaux ou les modes de vie et la cognition n'a été trouvée.

Discussion : Cette étude montre l'importance d'étudier les différents facteurs sociaux sur le cours de la vie. Cependant, il est encore impossible de dire à quel niveau ces facteurs contribuent à l'amélioration de la cognition à un âge avancé. Des études permettant d'identifier les mécanismes en jeu à travers de multiples marqueurs des pathologies restent nécessaires pour une meilleure compréhension de l'influence de ces facteurs sur la cognition et le vieillissement cérébral et ainsi nous permettrait d'avoir de nouvelles informations pour faire de la prévention contre la démence.

Commentaires

Cette étude est intéressante et met en avant les associations présentes entre les facteurs sociaux, les modes de vie et la cognition. La rigueur méthodologique et l'échantillon important représente un des points forts de cet article ainsi que les précautions prises dans la discussion. Au final, nous pouvons remarquer, à travers ces résultats, l'importance de prendre en compte les facteurs sociaux et les modes des personnes au cours de la vie.

Mots-clés

Activités de loisir, Cognition, Relations sociales

Analysé par Marie Sendra, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

8. Ossenkoppele R, van der Kant R, Hansson O. **Tau biomarkers in Alzheimer's disease: towards implementation in clinical practice and trials**. Lancet Neurol. 2022;21(8):726-34. doi: [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(22\)00168-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(22)00168-5)

Analyse critique

Biomarqueurs Tau dans la Maladie d'Alzheimer : pour une application en pratique clinique et dans les essais thérapeutiques.

Synthèse

Les auteurs font une revue de la littérature sur le développement des biomarqueurs tau en PET, au niveau du liquide cérébro-spinal et du plasma dans la maladie d'Alzheimer.

La cinétique de développement de tau au cours de la MA est moins homogène que prévue par le modèle de Braak. L'hétérogénéité de développement de tau correspond à des profils cliniques différents. L'émergence de biomarqueurs plasmatiques accessibles et applicables en clinique pratique (par exemple ptau 181, 217 et 231) est particulièrement prometteuse pour des applications futures en clinique pratique en centre expert comme en population générale, et dans les essais thérapeutiques.

Commentaires

Cette revue difficilement résumable fait un point bien utile sur les biomarqueurs tau. Reste maintenant à démontrer l'efficacité thérapeutique des anti-tau ou autres médications qui si elle était démontrée bouleverserait totalement la prise en charge de la MA.

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, Physiopathologie, Pronostic

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

9. Parikh NS, Kamel H, Zhang C, Kumar S, Rosenblatt R, Spincemaille P, et al. **Association between Liver Fibrosis and Incident Dementia in the UK Biobank Study**. Eur J Neurol. 2022;29(9):2622-30. doi: <https://doi.org/10.1111/ene.15437>

Analyse critique

Association entre la fibrose hépatique et les cas incident de démence dans l'étude de la UK Biobank

Synthèse

Les maladies chroniques du foie influenceraient potentiellement la santé cérébrale. Cependant, le lien entre la fibrose hépatique et le risque de démence est aujourd'hui encore peu clair. L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'association entre la fibrose hépatique et les cas incidents de démence. À partir des données de la cohorte UK Biobank débutée en 2007, la fibrose hépatique était estimée à partir du score FIB-4 (score prenant en compte l'âge, le taux de plaquettes et les transaminases) et catégorisée comme à haut risque pour un score >2,67. La démence incidente était l'évènement d'intérêt principal, mesurée à partir des antécédents médicaux, des dossiers d'hospitalisation et des registres de mortalité. Des modèles de Cox à risque proportionnel étaient utilisés pour évaluer l'association entre la fibrose hépatique et la démence ajustés sur de nombreux facteurs de confusion.

L'échantillon d'étude était composé de 455 226 participants (moyenne d'âge 56,5 ans, 54% de femmes). Ils étaient environ 2,2% à avoir une fibrose hépatique (à haut risque). Pendant un suivi médian de 9 ans (écart interquartile : 8,3-9,7), 2 223 cas incidents de démence toutes causes confondues ont été enregistrés. Le taux de démence était de 1,76 pour 1000 personnes-années chez les individus avec une fibrose hépatique, contre 0,52 pour 1000 personnes-années chez les individus sans. Après ajustement sur les potentiels facteurs de confusion dont les facteurs sociodémographiques, les habitudes de vie et les comorbidités, la fibrose hépatique était associée à une augmentation du risque de démence (HR=1,52, IC à 95% [1,22 ; 1,90]). Les résultats étaient confirmés dans les analyses de sensibilité.

Dans cette cohorte d'une population d'âge moyen, la fibrose hépatique était associée à un risque accru de démence incidente, après prise en compte des potentiels facteurs de risque.

Commentaires

Etude de cohorte sur l'association pertinente, et encore peu étudiée, entre la fibrose hépatique et les cas incidents de démence au sein d'un large échantillon d'adultes prenant en compte de multiple facteurs de confusion (dont les comorbidités telles que l'hypertension, le diabète, la dyslipidémie, l'IMC et le syndrome métabolique) et testant plusieurs potentiels modificateurs d'effet (le sexe, le syndrome métabolique et l'ApoE4). De plus les résultats sont robustes aux multiples analyses de sensibilité : score FIB-4 étudié en continu, facteurs de confusion étoffés, restriction des analyses aux participants sans consommation d'alcool ou sans maladie chronique du foie à l'inclusion...

Les auteurs discutent cependant de certaines limites : l'utilisation du score FIB-4 pour mesurer la fibrose hépatique, qui aurait pu être remplacé par d'autres mesures telle que l'élastographie (mais pas faisable dans une telle cohorte) ; l'absence de biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer ou de certaines données relatives au foie (niveaux d'hépatokine ou d'ammoniac sérique par exemple).

En conclusion, les personnes présentant une forte probabilité de fibrose hépatique avancée présenteraient un risque futur accru de démence. Plusieurs mécanismes sous-jacents pourraient expliquer cette relation : la fibrose hépatique aurait un rôle potentiel dans l'accumulation corticale d'amyloïde- β et de tau et le foie pourrait être responsable de la génération d'hépatokines neuroprotectrices. D'autres études doivent être menées pour confirmer de tels résultats et pour mieux comprendre les mécanismes sous-jacents.

Mots-clés

Comorbidité, Démence, Facteur de risque

Analysé par Jeanne Bardinnet, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

10. Powell C, Tomlinson J, Quinn C, Fylan B. **Interventions for self-management of medicines for community-dwelling people with dementia and mild cognitive impairment and their family carers: a systematic review.** Age Ageing. 2022;51(5). doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afac089>

Analyse critique

Interventions visant l'autogestion des médicaments pour les personnes atteintes de démence et de troubles cognitifs légers vivant dans la communauté et leurs aidants familiaux : une revue systématique.

Synthèse

Le développement de stratégies d'assistance pour les personnes souffrant d'une démence ou de troubles cognitifs légers (MCI) est l'une des priorités globales en matière de santé. Les personnes atteintes de démence sont plus susceptibles de présenter un fardeau plus élevé de comorbidités et, par conséquent, de polypharmacie associée. Dans la même veine, les troubles cognitifs associés à ces diagnostics peuvent augmenter la complexité de la gestion de plusieurs médicaments. Ainsi, l'objectif de cette étude a été d'établir quelles interventions permettent d'améliorer l'autogestion des médicaments chez les personnes vivant dans la communauté et souffrant de démence et de MCI, ainsi que chez leurs aidants familiaux. Et deuxièmement, quels éléments de l'autogestion des médicaments sont ciblés par les interventions visant les personnes vivant dans la communauté et atteintes de démence et de MCI et leurs aidants familiaux. Les questions ont été adressées par une revue systématique utilisant la méthodologie PRISMA. La recherche était limitée aux articles publiés entre mai 2020 et décembre 2021. Les études devaient inclure une intervention destinée aux personnes atteintes de démence ou de MCI, ou à leurs aidants familiaux (et inclure au moins un élément d'autogestion des médicaments).

Concernant les résultats, treize études ont été incluses pour l'analyse ; 7 menées aux États-Unis et le reste dans différents pays. En raison de l'hétérogénéité significative entre les études, une approche narrative a été adoptée pour décrire les interventions d'autogestion des médicaments identifiées. Parmi les 13 stratégies analysées, la majorité a amélioré dans une certaine mesure l'autogestion des médicaments (chaque étude utilisant des méthodes d'évaluation différentes), et toutes les études ont visé à améliorer l'adhésion des patients aux médicaments, néanmoins, en utilisant des interventions différentes (éducation, programmes personnalisés, visites de professionnels, dispositifs, calendriers, stratégies d'anticipation). D'autres stratégies identifiées étaient plutôt axées sur la mobilisation des capacités de résilience des personnes atteintes de démence ou de MCI, mais par le biais des aidants, sans impliquer les patients. Sur la base de ces résultats, les auteurs concluent que plus d'interventions exploitant toutes les dimensions de l'autogestion des médicaments devraient être développées (ainsi que des mesures pour les évaluer) afin de répondre aux besoins des personnes atteintes de démence et de MCI à ce niveau.

Commentaires

Globalement, les résultats rapportés dans cette étude pourraient se résumer par le fait que les interventions visant à améliorer l'autogestion des médicaments chez les personnes atteintes de démence, de MCI ou chez leurs aidants familiaux peuvent fonctionner. Cependant, la majorité des interventions analysées se sont axées sur l'amélioration de l'adhésion aux médicaments par le biais des rappels, et seule une minorité de ces interventions incluent des éléments axés sur la promotion des compétences liées à la résilience.

Le maintien de la participation des personnes atteintes de démence ou de MCI, ainsi que de leurs aidants familiaux, à leurs soins est une stratégie fortement encouragée (par différentes sociétés médicales, y compris le système de santé du Royaume-Uni, où l'étude a été réalisée), et qui peut avoir de multiples avantages au-delà de l'adhésion aux médicaments. Ainsi, cette revue trouve une justification légitime dans une perspective de santé publique. L'une des limites de la littérature existante sur ce sujet, et que les auteurs soulignent dans la discussion compte tenu des résultats obtenus, est que malgré le fait que la recherche indique l'importance d'impliquer les personnes atteintes de démence et les aidants familiaux dans les étapes de développement des stratégies d'intervention, aucune des études incluses ne décrit un processus d'implication des patients et du public. Sans la perspective des patients, les interventions seront limitées pour répondre efficacement aux besoins et priorités réels des patients. Ainsi, ce travail décrit non seulement la littérature existante, mais aussi l'un des principaux défis à relever dans les futures publications dans ce domaine. Une autre limite, également évoquée par les auteurs, est la question de la généralisation de leurs résultats, étant donné qu'au moins la moitié des interventions analysées proviennent d'un seul pays, ainsi que la grande hétérogénéité des études disponibles. Concernant les points forts de l'étude, en plus de la proposition pour les futures publications de prendre en compte le point de vue des patients et des aidants, l'étude a mené une

recherche robuste en utilisant une méthodologie validée et reproductible, et a fourni des informations utiles dans un domaine de connaissance très limité.

Mots-clés

Déficit cognitif, Démence, Médicaments

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

11. Reuben DB, Evertson LC, Jackson-Stoeckle R, Epstein-Lubow G, Spragens LH, Haggerty KL, et al. **Dissemination of a successful dementia care program: Lessons to facilitate spread of innovations.** J Am Geriatr Soc. 2022;70(9):2686-94. doi: <https://doi.org/10.1111/jgs.17900>

Analyse critique

Diffusion d'un programme réussi de soins aux personnes atteintes de démence : Leçons pour faciliter la diffusion des innovations.

Synthèse : Avec le nombre important et croissant de personnes âgées vivant avec la démence, des innovations/interventions émergent pour améliorer leur qualité de soins et de vie ainsi que celle de leurs aidants. Cependant, certaines de ces interventions bien qu'étant efficaces avec le temps sont très peu diffusées à large échelle pour plusieurs raisons. Le présent article décrit dans un premier temps les leçons apprises des premiers efforts de diffusion du programme de soins Alzheimer et Démence (ADC) de l'UCLA auprès des systèmes de soins de santé aux Etats-Unis. Ensuite, l'étude décrit les leçons apprises sur les obstacles à l'adoption des programmes à succès et propose des clés pour des adoptions réussies. Le programme ADC de l'UCLA est un modèle de soins de cogestion/collaboration basé sur le système de santé et est composé de prestataires de soins en pratique avancée (généralement des infirmières praticiennes ou des assistants médicaux), des médecins et spécialistes en soins de la démence (DCS) et qui se concentrent sur la satisfaction des besoins en matière de soins aux personnes atteintes de démence. Ce programme a démontré son efficacité en matière de meilleurs soins, meilleure santé, et de réduction des coûts. Dans cet article, les auteurs ont mentionné 6 principales leçons apprises. On peut noter entre autres : 1/ L'identification et l'entretien d'un « produit champion ». Les auteurs suggèrent qu'une personne au sein de la structure doit être responsabilisée pour diriger les processus de pré-adoption, et d'implémentation de cette intervention. 2/ La nécessité d'effectuer une analyse de rentabilité. L'adoption d'une intervention est beaucoup plus probable si les décideurs locaux comprennent que sa mise en œuvre ne leur fera pas perdre d'argent. 3/ La nécessité de former les cliniciens (même les plus compétents) sur le contenu de l'intervention. 4/ Être patient, car l'engagement en faveur de l'adoption d'un programme exige souvent la présence de plusieurs décideurs, un calendrier et des priorités concurrentielles. 5/ Ne pas sous-estimer le temps nécessaire pour avoir des résultats car de l'intérêt à la mise en œuvre avec fidélité est un voyage qui nécessite une assistance à chaque étape.

Les auteurs soulignent également que les modèles de soins aux personnes atteintes de démence doivent être suffisamment souples pour permettre aux systèmes de santé de les adopter, les adapter à leur culture, leur flux de travail ainsi qu'à leur formation clinique en matière de modèle de soins de démence. En conclusion, les systèmes de santé devraient mettre en œuvre des programmes pouvant permettre de meilleurs soins, de meilleures issues de santé pour les patients et les soignants, et ceci à coûts réduits.

Commentaires

Ce très intéressant travail mérite d'être souvent lu par l'ensemble des personnes impliquées dans l'implémentation et la valorisation d'intervention de santé visant une meilleure qualité de soins à l'endroit de population spécifique. Par ailleurs, ce papier, en dehors des difficultés de valorisation énumérées, suscite après lecture une fois encore une réflexion plus large sur la pertinence des nombreuses interventions en pratique clinique. Doit-on tout tester ? si oui, doit-on publier uniquement les résultats positifs/encourageants ? Peut-être penser à de courts formats d'articles ou autre moyen de diffusion pour faire connaître également les résultats négatifs ?

Mots-clés

Démence, Evaluation, Prise en charge, Soins

Analysé par Antoine Gbessemehlan, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

12. Salzman T, Sarquis-Adamson Y, Son S, Montero-Odasso M, Fraser S. **Associations of Multidomain Interventions With Improvements in Cognition in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA Netw Open. 2022;5(5):e226744. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.6744>

Analyse critique

Association entre interventions multidomaines et amélioration de la cognition dans le MCI. Revue systématique et méta-analyse

Synthèse

L'article est une méta-analyse des essais randomisés comparant une intervention sur domaines multiples (activité physique, nutrition, stimulation cognitive, etc.) avec une intervention dans un seul domaine. 28 études ont été publiées entre 2011 et 2021 incluant de 24 à 524 sujets présentant un MCI (au total 2711 sujets de 65 ans et plus). La méta-analyse montre une amélioration significative de la cognition globale, la mémoire, les fonctions exécutives et l'attention. Il s'agit d'interventions de courtes durées avec un suivi court.

Commentaires

Les études analysées sont celles qui sont publiées, et par conséquent souffrent d'un biais de sélection majeur. Il est temps de réaliser enfin une étude d'envergure avec plusieurs milliers de sujets suivis pendant au moins un an. Mais qui financera une telle entreprise ?

Mots-clés

MCI, Neuropsychologie, Prévention, Traitement

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

13. Sim J, Li H, Hameed S, Ting SKS. **Clinical Manifestations of Early-Onset Dementia With Lewy Bodies Compared With Late-Onset Dementia With Lewy Bodies and Early-Onset Alzheimer Disease.** JAMA Neurol. 2022;79(7):702-9. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.1133>

Analyse critique

Comparaison des manifestations cliniques des maladies à corps de Lewy à début précoce avec les maladies à corps de Lewy à début tardif et avec les maladies d'Alzheimer à début précoce

Synthèse

Les auteurs ont étudiés les manifestations cliniques initiales des maladies à corps de Lewy (MCL) à début précoce (< à 65 ans) à celles des formes à début tardifs et aux formes précoces de maladie d'Alzheimer (MA). Il s'agit d'une étude cas-témoin rétrospective avec une classification des sujets à partir de données anatomopathologiques post-mortem issues de la National Alzheimer's Coordinating Center (NACC) database. Ainsi, ils ont pu comparer 218 MCL (32 précoces/147 tardives) et 363 MA précoces. La concordance clinique dans le groupe des MCL précoces était de 50 % alors que celles des MA précoces de 79%. Les MCL précoces avaient un niveau moyen de MMSE initial plus élevé (22 vs 16 pour les MA précoces) mais une durée moyenne de vie inférieure (7 ans vs 9 ans). Ajusté sur l'âge et le MMSE à l'inclusion, une analyse multivariée des éléments cliniques significativement différents entre les MCL précoces et les MA précoces a fait ressortir 5 éléments : la présence d'hallucinations visuelles, l'absence d'agitation, l'apathie et la présence de changements moteur avant les troubles cognitifs. En analyse univarié ajusté sur l'âge et le MMSE, on retrouve aussi la lenteur, la présence de comportements moteurs aberrants en sommeil paradoxal, ou encore la présence de chutes plus fréquentes. La comparaison entre MCL précoce et MCL tardive n'a montré quasiment aucune différence significative hormis une symptomatologie dépressive plus marquée et fréquente dans les formes précoces.

Commentaires

Une nouvelle fois les études anatomopathologiques viennent nous apporter un éclairage très intéressant sur la clinique des pathologies neurodégénératives. La problématique posée par les auteurs est tout à fait pertinente et la concordance de seulement 50% entre le diagnostic initial de MCL précoce et les données autopsiques montrent la nécessité d'un tel travail. Cette étude confirme l'évolution plus péjorative des MCL précoces vs les MA précoces avec une moyenne de durée de vie moindre. Pour discriminer une MA précoce d'une MCL précoce, ce travail confirme la pertinence des critères diagnostiques des MCL (2017 DLB consortium) avec le caractère discriminant des hallucinations et des troubles moteurs même modérés. L'apathie est aussi un élément à prendre en compte. Sur le plan neuropsychologique, une atteinte des fonctions exécutives est plus importante chez les MCL. La plainte mnésique n'est pas discriminante car présente chez 85 % des MCL. La principale différence entre les MCL précoce et tardive est la présence de troubles dépressifs plus importants incitant le clinicien à être plus vigilant sur ces aspects. A noter que 50% des MCL tardive avaient à l'autopsie des plaques neuritiques et diffuses, marqueur d'une copathologie MA et pouvant expliquer une atteinte mnésique plus fréquente. Ceci renforce la notion de forme mixte fréquente des pathologies neurodégénératives à un âge avancé. Ce travail est vraiment très intéressant pour les cliniciens et neuropsychologues pour affiner le diagnostic entre les MCL et les MA à début précoce.

Mots-clés

Alzheimer, Diagnostic, Maladie à corps de Lewy

Analysé par Alexandra Foubert, CEP de Bordeaux