

# BIBLIODEM

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

ISSN 3001-5847 (en ligne)

**Volume 21, numéro 7, Juillet - Août 2024**

Nombre de Références retenues : **6**

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

**Les bulletins BiblioDem** sont distribués par email aux abonnés de la liste de diffusion.  
Pour s'inscrire ou se désinscrire, contacter : [coralie.thore@u-bordeaux.fr](mailto:coralie.thore@u-bordeaux.fr)

Retrouvez les numéros sur **OSKAR-Bordeaux** : <https://oskar-bordeaux.fr/handle/20.500.12278/172249>

**La base de données cumulative** est en libre accès sur le **groupe Zotero** « BiblioDem » :  
<https://www.zotero.org/groups/4867236/bibliodem/library>

**Accès aux documents** est 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](mailto:coralie.thore@u-bordeaux.fr)

**Format des références** La liste est présentée par ordre alphabétique d'auteur.

Auteur(s). **Titre**. Source.  
**Analyse critique**.  
**Synthèse**  
**Commentaires**  
**Mots-clés**  
**Analysé par (le lecteur spécifique de l'article)**

1. Belloy ME, Le Guen Y, Stewart I, Williams K, Herz J, Sherva R, et al. **Role of the X Chromosome in Alzheimer Disease Genetics**. JAMA Neurol. 2024;81(10):1032-42. doi: <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.2843>

## Analyse critique

Rôle du chromosome X dans la génétique de la maladie d'Alzheimer

### Synthèse

Cette étude s'intéresse au rôle que pourrait jouer le chromosome X dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Ce chromosome est en général peu utilisé dans les études d'association pangénomique de par son mode d'expression, différent de celui des autosomes. En effet, les hommes possèdent une seule copie du chromosome X et les femmes en possèdent deux, dont une est inactivée aléatoirement durant le développement embryonnaire. Seul une minorité des gènes échappent à cette inactivation et sont donc présent en deux copies chez les femmes. Des études d'association du chromosome X (XWAS) ont été réalisées sur cinq études puis méta-analysées. Au total, 1 152 284 individus d'ascendance européenne non hispanique provenant de 5 études (Alzheimer's Disease Genetics Consortium, Alzheimer's Disease Sequencing Project, UK Biobank, Finnish health registry et US Million Veterans Program) ont été inclus, dont 1 013 726 témoins et 138 558 cas. Les cas ont été identifiés selon plusieurs définitions ; 15 081 ont été cliniquement diagnostiqués, 41 091 ont été identifiés à partir de registre en population générale comme des cas d'Alzheimer (ou de démence dans certaines cohortes) et 82 386 sont des individus sains présentant des antécédents familiaux de démence. Dans l'analyse principale, des régressions logistiques ajustées sur l'âge, le sexe, les premières composantes principales (afin de tenir compte de la stratification génétique de la population) et des covariables spécifiques à chaque cohorte (liées à la technique de séquençage utilisée par exemple) ont été réalisées entre le statut cas-témoin et chacun des près de 500 000 variants génétiques étudiées. Une analyse de sensibilité a été effectuée en ne conservant que les cas de maladie d'Alzheimer cliniquement diagnostiqués. Dans une analyse secondaire, les XWAS ont été stratifiés sur le sexe. Dans l'analyse principale, 6 variants génétiques associées aux locus NLGN4X, MID1, SLC9A7, ZNF280C, ARGRG4 et MTM1 dépassaient le seuil de significativité du chromosome X fixé à  $1 \times 10^{-5}$ . Le variant le plus associé, un intron du gène SLC9A7 dépassait également le seuil de significativité pangénomique, plus conservatif, de  $5 \times 10^{-8}$ . Ce variant pourrait influencer l'expression de plusieurs gènes : SLC9A7, qui est potentiellement associé à l'accumulation de bêta amyloïde ou encore CHST7, qui pourrait être lié à la phosphorylation des protéines tau. L'analyse de sensibilité montrait, pour les 6 variants identifiés, des tailles d'effets similaires, bien que seuls les variants associés aux locus SLC9A7 et MTM1 demeuraient significatifs au seuil de  $1 \times 10^{-5}$ . Les GWAS stratifiés sur le sexe ont permis d'identifier le locus SLC9A7 chez les hommes et MID1 chez les femmes. De plus, les locus NLGN4X, MID1, ZNF280C et ARGRG4 semblaient échapper à l'inactivation du chromosome X, et pourraient donc être plus fortement exprimés chez les femmes par rapport aux hommes.

### Commentaires

Cette étude présente la première XWAS sur la maladie d'Alzheimer et a permis de mettre en évidence de nouveaux gènes potentiellement impliqués dans sa physiopathologie. Parmi eux, certains pourraient s'exprimer différemment en fonction du sexe, apportant ainsi de nouvelles pistes pour expliquer les différences liées au sexe qui interviennent dans cette maladie. Cependant, le fait d'avoir une définition hétérogène des cas (cas d'Alzheimer, de démence, ou individus avec des antécédents familiaux de démence) a pu conduire à l'identification de signaux associés plus généralement à la démence et donc non spécifiques de la maladie d'Alzheimer. Des XWAS ne prenant en compte que des cas cliniquement diagnostiqués de maladie d'Alzheimer pourraient permettre de confirmer les associations spécifiques à cette maladie. Enfin, cette étude se concentre sur des individus d'ascendance européenne, ce qui empêche la généralisation des résultats à d'autres populations.

### Mots-clés

Alzheimer, Facteurs de risque, Génétique

**Analysé par Emmanuelle Orsini, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

2. Engels-Domínguez N, Riphagen JM, Van Egroo M, Koops EA, Smegal LF, Becker JA, et al. **Lower Locus Coeruleus Integrity Signals Elevated Entorhinal Tau and Clinical Progression in Asymptomatic Older Individuals**. *Ann Neurol*. 2024;96(4):650-61. doi: <https://doi.org/10.1002/ana.27022>

### Analyse critique

Faible intégrité du locus coeruleus, signaux élevés de tau dans le cortex entorhinal et progression clinique chez des sujets âgés asymptomatiques.

### Synthèse

Détecter les personnes les plus à risque de développer une maladie d'Alzheimer (MA) est indispensable afin de les traiter le plus précocement possible. Quand le PET amyloïde indique des niveaux d'amyloïde faibles, Tau est présente dans le cortex entorhinal (CE) et ne s'est pas déjà diffusé dans d'autres régions. Mais même chez des sujets asymptomatiques ayant des niveaux faibles d'amyloïde, des niveaux élevés de Tau dans le CE sont associés à un risque plus élevé d'amyloïde et de déclin cognitif. Des études histologiques ont montré une perte d'intégrité du Locus coeruleus (LC) bien avant l'accumulation de Tau dans le CE. Les auteurs évaluent l'intérêt de la capacité prédictive de la mesure de l'intégrité du LC par rapport aux autres neuromarqueurs comme PET-ABéta ou PET-Tau. L'échantillon est composé de 188 sujets de la Harvard Aging Brain Study, étude longitudinale de sujets âgés de 39 à 95 ans, cognitivement normaux. Des mesures PET-Abéta, PET-Tau et IRM ont été menées, ainsi qu'une évaluation neuropsychologique. Un algorithme a permis d'évaluer à partir d'une IRM 3 Tesla l'intégrité du LC et les sujets ont été classés PIB+/PIB- en fonction du PET-amyloïde. Les sujets étaient considérés asymptomatiques s'ils avaient une CDR=0 et un PIB- (n=124). Chez ces 124 sujets, 26 avaient un niveau élevé de Tau dans le CE. Un niveau élevé de Tau était associé à un risque plus faible d'avoir une intégrité élevée du LC (OR=0,16 soit 6 fois moins de risque) et à des niveaux plus élevés d'amyloïde. L'évolution clinique des 124 sujets PIB-/CDR=0 a permis d'identifier 45 sujets passant à une CDR=0,5, et avoir une mauvaise intégrité du LC majorait par 2,2 le risque de déclin cognitif, les autres marqueurs étant non ou marginalement significatifs.

L'utilisation de l'intégrité du LC pourrait devenir un marqueur plus facile à mesurer que les marqueurs dépendant d'un PET, non invasif et relativement bon marché.

### Commentaires

Les auteurs présentent une procédure attrayante pour identifier des sujets à haut risque d'évoluer vers un déclin cognitif alors que les marqueurs habituels apparaissent dans les normes, et une réplication de ces résultats sur d'autres échantillons sont attendus avec impatience.

### Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, IRM, PET

**Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

3. Lao P, Young CB, Ezeh C, Lacayo B, Seblova D, Andrews RM, et al. **Loneliness, cerebrovascular and Alzheimer's disease pathology, and cognition.** *Alzheimers Dement.* 2024;20(10):7113-23. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.14196>

### Analyse critique

Solitude, pathologies cérébrovasculaires et maladie d'Alzheimer

### Synthèse

Rares sont les articles qui traitent du lien entre solitude et la démence. Or, près de 40% des démences pourraient être évitées grâce à des interventions sur des facteurs de risque modifiables comme la solitude et l'isolement social.

Cette étude examine la relation entre la solitude et deux des pathologies les plus courantes sous-jacentes à la démence (la maladie d'Alzheimer (MA) et les pathologies cérébrovasculaires), et sur la manière dont ces corrélats pathologiques sont associés au principal résultat du risque de démence, à savoir les performances cognitives.

La population d'étude était issue de 3 études américaines ayant des données anatomopathologiques (Religious Orders Study, Rush Memory and Aging Projet, et Minority Aging Research Study) incluant 680 sujets âgés de 89 ans en moyenne au décès, dont 25% atteints de démence. La solitude était mesurée à l'aide de l'échelle en 5 items de De Jong. Une batterie de tests neuropsychologiques a évalué les grandes fonctions cognitives. Les critères NIA-Reagan combinent les critères CERAD et les stades de Braak pour évaluer les lésions pathologiques. Les modèles statistiques sont ajustés sur l'âge, le niveau d'études et la dépression. Les modèles testent l'interaction entre la solitude et les pathologies. Les résultats indiquent qu'une plus grande solitude est associée à de plus mauvaises performances dans tous les domaines cognitifs. La pathologie Alzheimer est associée à tous les domaines cognitifs. Toutefois, en absence de pathologie Alzheimer, la mémoire épisodique et la mémoire de travail sont plus faibles en présence de solitude, mais en présence de pathologie Alzheimer, les scores sont similaires quel que soit le sentiment de solitude. Des résultats similaires sont observés pour les infarctus avec la mémoire épisodique et de travail, et les microinfarctus avec la mémoire de travail et mémoire sémantique.

Ces résultats pourraient être interprétés comme le fait que la solitude est un déterminant majeur de la cognition en l'absence de pathologie Alzheimer ou d'infarctus, mais que la pathologie Alzheimer et les infarctus sont des déterminants les plus forts de la cognition lorsqu'ils sont présents.

### Commentaires

Cette étude ne prend pas en compte la bidirectionnalité du phénomène (peut-être que les micro-infarctus augmentent le risque de solitude). L'incidence, la gravité, le contexte et les trajectoires de la solitude au fil du temps, ainsi que les raisons de la solitude, seront probablement des facteurs importants à prendre en compte.

### Mots-clés

Alzheimer, Démence, Maladie vasculaire, Solitude

**Analysé par Virginie Faidherbe, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

4. Palmqvist S, Tideman P, Mattsson-Carlgrén N, Schindler SE, Smith R, Ossenkoppéle R, et al. **Blood Biomarkers to Detect Alzheimer Disease in Primary Care and Secondary Care.** JAMA. 2024;332(15):1245-57. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2024.13855>

## Analyse critique

Biomarqueurs sanguins pour détecter la maladie d'Alzheimer dans les soins primaires

### Synthèse

Cet article évalue l'utilité clinique des nouveaux biomarqueurs sanguins de la maladie d'Alzheimer (MA), en particulier le phospho-Tau (pTau-217) qui a montré des performances diagnostiques remarquables dans les publications récentes, seul ou combiné à l'amyloïde. Les seuils ont été établis dans des travaux de recherche précédemment et les capacités diagnostiques du biomarqueur sont évaluées en situation réelle de soins. Les auteurs évaluent également l'apport d'avoir deux mesures plasmatiques répétées du biomarqueur (par rapport à une seule). Le bénéfice du biomarqueur sanguin pour détecter la MA (en complément des outils classiques, tests neuropsychologiques et imagerie) chez des individus avec des symptômes cognitifs (plaintes ou MCI) est évalué dans deux situations : en prévention primaire chez le généraliste (cohorte soins primaires, n=307 avec une mesure plasmatique et n=208 avec deux mesures, BioFINDER Primary Care study) et en consultation spécialisée (cohorte soins secondaires, n=300 avec une mesure plasmatique et n=398 avec deux mesures, BioFINDER 2 study), en Suède. Les deux cohortes incluent des individus à plainte, MCI ou déments. Le biomarqueur est défini à partir de mesures plasmatiques en spectrométrie de masse, par : (1) le % de pTau217/non-pTau217, et/ou (2) le ratio Aβ42/Aβ40. La mesure combinée appelée « APS2 » est une mesure de probabilité (0-100) de positivité à l'amyloïde issue d'un algorithme de prédiction spécialisé (PrecivityAD2 blood test algorithm). Les critères de jugement sont (1) la neuropathologie MA, définie par les mesures du liquide cébrospinal (LCS), (2) la MA clinique (critère secondaire). Les résultats principaux sont les suivants :

- On confirme de très bonnes capacités diagnostiques pour détecter la neuropathologie (versus LCS) (VPP et VPN 91-92% en soins primaires et 87-88% en soins secondaires).
- Pour le diagnostic de la MA clinique, ajouter le biomarqueur sanguin combiné à l'examen clinique/neuropsychologique +CT-scan apporte un net bénéfice sur les capacités diagnostiques en soins primaires (on passe d'une précision de 61% à 91%), et un bénéfice significatif également en consultation spécialisée (on passe de 73% à 91%).
- La VPP est élevée (97 à 99%) au stade MCI ce qui qualifie ces tests pour le recrutement dans des essais de thérapie anti-amyloïde. Elle est moindre au stade plainte cognitive subjective (« SCI »). Par contre à ce stade, on gagne en valeur prédictive négative (91-94%) par rapport à ce qui est observé chez des sujets MCI, ce qui signifie qu'au stade SCI les biomarqueurs sanguins sont plus utiles pour écarter une MA (que pour diagnostiquer).
- La précision diagnostique n'est pas supérieure avec le biomarqueur combiné par rapport au pTau217 seul.

### Commentaires

De nombreux travaux ont récemment démontré les remarquables propriétés diagnostiques du biomarqueur plasmatique pTau217 pour identifier l'amyloïde cérébrale (en population clinique, cohorte recherche). Il s'agit ici d'un résultat important qui montre la valeur ajoutée de ces biomarqueurs sanguins en pratique courante, en complément de la neuropsychologie et de l'imagerie. Peut-être font-ils aussi bien que les marqueurs LCS (ce n'était pas la question ici) ; en tous les cas un marqueur sanguin est toujours plus facilement implémentable à large échelle donc le bénéfice est clair et important pour la communauté (a fortiori si un traitement amyloïde était approuvé en Europe). Quelques points d'interrogation cependant sur la méthodologie de ce travail : la temporalité des mesures et de l'évaluation des endpoints cliniques n'est jamais évoquée, et les données semblent analysées comme dans une étude transversale. Gardons de plus en tête que les métriques d'efficacité diagnostiques utilisées ici sont très sensibles au design de l'étude. En particulier, la précision diagnostique, qui évalue la proportion des sujets classés correctement/totalité des sujets, augmente lorsque la prévalence diminue (à sensibilité et spécificité égale). On attend la confirmation de tels résultats dans d'autres populations, mais c'est déjà un joli résultat.

### Mots-clés

Alzheimer, Amyloïde, Biomarqueurs, tau

Analysé par Cecilia Samieri, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

© BiblioDem

5. Sewell KR, Doecke JD, Xiong C, Benzinger T, Masters CL, Laske C, et al. **Longitudinal associations between exercise and biomarkers in autosomal dominant Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement.* 2024;20(11):7923-39. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.14270>

### Analyse critique

Associations longitudinales entre activité physique et biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer autosomique dominante.

### Synthèse

Introduction La maladie d'Alzheimer (MA) autosomique dominante est une forme rare héréditaire de la MA due à différentes mutations génétiques, et concerne 1% des malades.

L'objectif principal est d'étudier les associations entre l'activité physique auto-déclarée et des marqueurs de la MA (biomarqueurs du liquide cébrospinal (LCS), bêta amyloïde cérébrale, et structure cérébrale) au cours du temps ; et de déterminer si les associations varient en fonction de la proximité estimée (en années) avec le début attendu des symptômes (estimated years onset).

Méthodes : Les analyses ont porté sur les données de 2009 à 2019 de 308 participants de l'étude observationnelle internationale multi-site DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network) qui inclut les familles porteuses de mutations de la MA. La particularité de cette étude est le rapprochement des visites de 3 à 1 an lorsque l'individu arrive à l'âge (+/- 3 ans) où un de ses parents a déclaré la maladie. Le stade de la maladie est évalué à partir du temps avant/depuis le début des symptômes cognitifs du participant. L'activité physique est évaluée à l'inclusion et à chaque visite de suivi (temps moyen hebdomadaire de 10 activités sur l'année passée). Des modèles linéaires à effets mixtes sont utilisés pour évaluer l'interaction entre l'activité physique (continu à l'inclusion / ou catégoriel à 4 modalités pour les changements entre l'inclusion et le dernier suivi) et le temps sur les biomarqueurs du LCS (Abeta, tau...) ou les volumes hippocampiques/corticaux/matière grise (sous corticale) /hypersignaux de la substance blanche.

Résultats : 31% de l'échantillon sont porteurs de l'allèle ApoE4. Les auteurs ne retrouvent pas d'associations qui persiste au cours du temps entre l'activité physique à l'inclusion/ou son évolution et le niveau des différents biomarqueurs. Ils ne retrouvent pas non plus d'interaction avec le stade estimé de la maladie. Davantage d'activité physique à l'inclusion est associée à une diminution moins importante du volume cérébral (tous marqueurs IRM) et un ralentissement de l'accumulation de Abeta, avec des effets plus importants pour des stades plus avancés de la maladie, ces associations ne sont pas retrouvées lorsque c'est le changement d'activité physique qui est étudié.

### Commentaires

L'apport principal de cette étude concerne ce sous-groupe de malades avec une forme génétique de la MA. Etudier l'influence des facteurs environnementaux sur une population génétiquement déterminée à développer la maladie est utile pour identifier les facteurs qui peuvent moduler l'expression de la maladie. Concernant la méthode, la force de cette étude est son caractère longitudinal qui justifie davantage une relation causale, bien que le suivi moyen ne soit que de 1,9 ans. Ces résultats semblent indiquer que l'activité physique aurait une influence sur l'évolution des marqueurs IRM mais restent fragiles car les associations effectivement trouvées sont peu concordantes (soit en transversal, soit en longitudinal). Le caractère auto déclaré de l'activité physique portant sur les souvenirs d'une année entière chez des personnes développant des troubles de la mémoire est critiquable.

### Mots-clés

Activité physique, Alzheimer, Biomarqueurs, IRM

**Analysé par Audrey Pimenta de Miranda, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

6. Yu L, Aziz AUR, Zhang X, Li W. **Investigating the causal impact of different types of physical activity on psychiatric disorders across life stages: A Mendelian randomization study.** J Affect Disord. 2024;365:606-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.08.160>

### Analyse critique

Etudier l'impact causal de différents types d'activités physiques sur des problèmes psychiatriques selon différentes tranches d'âges : une étude de randomisation mendélienne.

### Synthèse

Les auteurs ont analysé les données de la Medical Research Council Integrative Epidemiology Unit (MRC-IEU) pour identifier les variables instrumentales (des SNIP's) utiles pour la randomisation mendélienne. Les expositions ont été recueillies par questionnaires sur les activités physiques en Activités faites dans la vie courante (Do it Yourself Activities, DIY), activités de force et autres exercices aérobies sur 460 476 sujets. Les associations entre gènes et maladies (troubles de l'attention, anxiété, dépression, démence de type Alzheimer) ont été analysées sur les bases de données EMBL-European Bioinformatics Institute et FinnGen project. Aucune association significative n'est retrouvée pour la Démence de type Alzheimer alors qu'une activité DIY est protectrice de troubles anxieux et qu'une activité aérobie est protectrice de la dépression.

### Commentaires

Une randomisation mendélienne publiée alors qu'elle est négative pour la démence ! Cette méthode est utile dans la mesure où les associations trouvées entre une exposition mesurée par un gène qui lui est liée et une maladie est considérée causale parce que le gène est forcément antérieur à la maladie. Cependant, comme toute association statistique, la randomisation mendélienne peut être biaisée en cas de variabilité génétique, pléiotropie, sélection de la population, qualité des données analysées, interactions gène-environnement et complexité des maladies.

### Mots-clés

Alzheimer, Activité physique, Génétique

**Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR 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 n'est pas incluse dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé.** Vous les trouverez dans la base cumulative Zotero.

1. Forstmeier S, Maercker A, Bohli L, Savaskan E, Roth T. **Cognitive behavioural treatment for mild Alzheimer's patients and their caregivers (CBTAC): results of a randomised controlled trial.** Aging Ment Health. 2025;29(2):359-68. doi: <https://doi.org/10.1080/13607863.2024.2393748>

**Mots-clés :** Alzheimer, Aidant, Essai contrôlé randomisé, Intervention psychosociale, Prise en charge, Qualité de vie, Troubles cognitifs

**Analysé par Valérie Bergua, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**