

BiblioDémences

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

Volume 8, Numéro 10 (octobre 2011)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 22

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.

Accès aux documents (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les textes des articles présentés sont disponibles en format pdf sur demande à : Evelyne.Mouillet@isped.u-bordeaux2.fr

Les articles et analyses présentant un intérêt pour la **cohorte Memento** sont signalés comme tels.

Les **bulletins sont archivés** sur les pages du Centre de Documentation de l'ISPED : http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx

Mots-clés. Chaque référence a été indexée, les termes retenus permettent d'interroger la base de données cumulative *BiblioDem* bientôt disponible sur le site de l'ISPED.

Format des références (liste présentée par ordre alphabétique d'auteur)

Auteur(s). **Titre.** Source.

Analyse critique (titre traduit, synthèse, commentaires)



Intérêt pour Memento

Analysé par (lecteur de l'article)

Mots-clés



1. Didic M, Barbeau EJ, Felician O, Tramoni E, Guedj E, Poncet M, Ceccaldi M. **Which Memory System is Impaired First in Alzheimer's Disease?** J Alzheimers Dis 2011 Epub.

Analyse critique: Quel est le système de mémoire le premier touché dans la maladie d'Alzheimer ?

Synthèse

Cet article présente un modèle explicatif des troubles mnésiques de la maladie d'Alzheimer alternatif au modèle de mémoire épisodique habituellement proposé. Ces auteurs partent du constat que des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) existent dès les premiers stades de la maladie dans le lobe temporal interne. Par ailleurs, un grand nombre d'études maintenant, montrent que les DNF corréleraient mieux avec les symptômes cliniques que les dépôts amyloïdes. Le point de vue défendu dans cet article est qu'une meilleure prise en compte des dysfonctionnements liés à l'agrégation de la protéine tau au sein du lobe temporal permettrait une meilleure caractérisation non seulement physiopathologique mais aussi neuropsychologique de la maladie dans ses premiers stades. Concernant la région du lobe temporal interne en effet, même s'il est connu pour être le siège de la mémoire dite déclarative (mémoire consciente pouvant être verbalisée par opposition à la mémoire procédurale par exemple), cette région est divisée en différentes sous-régions dont les contributions sur le plan des processus mnésiques ne sont pas équivalentes. Des études chez l'animal montrent que la partie sous-hippocampique (cortex périrhinal et cortex entorhinal) est impliquée dans la mémoire décontextualisée (informations factuelles, reconnaissance des images, des objets... dissociables du contexte dans lequel elles ont été apprises, s'apparentant à la mémoire sémantique chez l'humain) alors que la région hippocampique est indispensable dans l'apprentissage d'informations contextualisées (souvenirs dépendant du contexte d'apprentissage, s'apparentant à la mémoire épisodique chez l'humain). Or, dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, il existerait des DNF dans le cortex sous-hippocampique (cortex périrhinal et entorhinal) avant même qu'elles ne soient présentes dans l'hippocampe. Par conséquent, l'article remet en question le modèle selon lequel les troubles de la mémoire épisodique seraient premiers et signeraient la maladie d'Alzheimer. Selon les auteurs, des troubles discrets de la mémoire décontextualisée décelables par des tâches de reconnaissance visuelle précèderaient les déficits de mémoire épisodique. Ces déficits seraient également visibles dans des tests labellisés « tests de mémoire épisodique », type tests de rappel d'une liste de mots, des tests qui ne se basent pas sur le souvenir explicite d'un épisode contextualisé et qui de ce fait, feraient appel à la mémoire sémantique plus qu'à la mémoire épisodique.

Commentaires

Cet article s'adresse à toutes les personnes s'intéressant aux troubles mnésiques de la maladie d'Alzheimer. L'équipe marseillaise présente l'hypothèse qu'elle défend depuis de nombreuses années dans cet article ayant l'intérêt de synthétiser dans un seul papier le rationnel sous-jacent, basé sur de nombreuses études d'imagerie, de neuropsychologie, d'anatomopathologie, chez l'homme et chez l'animal. Vu le manque d'adéquation parfois flagrant entre les modèles explicatifs dominants et les résultats issus notamment des essais thérapeutiques anti-amyloïdes en cours, tout modèle alternatif doit retenir notre attention. Celui-ci, postulant que les DNF apparaissant précocement dans la région sous-hippocampique entraînent un trouble de la mémoire décontextualisée (donc sémantique) qui serait premier et caractéristique de la maladie, et que la plupart des tests que nous utilisons pour évaluer la mémoire épisodique (notamment le RL/RI 16) sont en réalité des tests de mémoire sémantique, apporte une vision nouvelle et stimulante.

Analysé par Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Mémoire, Alzheimer

3. Erk S, Spottke A, Meisen A, Wagner M, Walter H, Jessen F. **Evidence of neuronal compensation during episodic memory in subjective memory impairment.** Arch Gen Psychiatry 2011 68(8):845-52.

Analyse critique: Preuve de la compensation neuronale lors d'une tâche de mémoire épisodique dans le trouble subjectif de la mémoire (SMI)

Synthèse

Le concept de trouble mnésique isolé ou trouble subjectif de la mémoire (SMI) en absence de trouble cognitif objectivé, est ici étudié d'un point de vue structural et fonctionnel en imagerie cérébrale, avec l'idée sous-jacente d'un continuum entre SMI et trouble cognitif léger (MCI), condition à risque pour une évolution démentielle future. Les patterns d'activation cérébrale en IRM fonctionnelle (IRMf) sont recueillis au cours d'une tâche de mémoire associative épisodique sollicitant la structure hippocampique. Les processus d'encodage, récupération et reconnaissance sont étudiés. Par ailleurs, une tâche de mémoire de travail est ajoutée afin de tester le lien spécifique des modifications d'activation observées chez les sujets SMI avec la fonction hippocampique. L'épreuve de mémoire épisodique est un apprentissage de paires d'associations entre un visage et le nom d'une profession, l'encodage étant incité en imaginant une scène avec le personnage en action ainsi qu'en donnant un jugement sur l'association. La tâche de rappel consiste à décider lors de la nouvelle présentation des visages, si le personnage présenté à une qualification de type -cursus d'apprentissage ou de type -cursus d'études académiques. Puis une tâche de reconnaissance est réalisée. L'épreuve de mémoire de travail est celle du N-Back test. Les sujets ont été sélectionnés dans un centre mémoire. Ils ont été classés SMI sur les critères de plainte mnésique subjective, confirmée par un proche (perception de très légères difficultés au quotidien), ayant débuté dans les 10 dernières années, et d'absence de trouble cognitif objectif actuel (batterie CERAD). 19 sujets classés SMI (66.8 ans) sont inclus, ainsi que 20 sujets contrôles (68.4ans) sans plainte mnésique. Les résultats montrent qu'en absence de différences morphométriques (VBM), de différence sur les performances comportementales mnésiques épisodiques et de mémoire de travail entre les deux groupes, il existe une hypoactivation de l'hippocampe droit ainsi qu'une hyperactivation du cortex préfrontal dorsolatéral droit (DLPFC) lors du rappel épisodique chez les sujets SMI. Les patterns d'activation sont similaires dans les 2 groupes pour les autres conditions (encodage, reconnaissance) et pour l'épreuve de mémoire de travail.

L'hyperactivation du DLPFC refléterait une compensation neuronale au dysfonctionnement hippocampique durant le rappel épisodique afin de maintenir l'efficacité au test. Les auteurs suggèrent que le concept de SMI pourrait constituer un état de pré-MCI compensé.

Commentaires

L'hypothèse d'une objectivation de la stratégie de compensation cognitive au niveau de l'activité fonctionnelle cérébrale chez les sujets âgés avec plainte mnésique isolée sans trouble cognitif est particulièrement intéressante. L'étude est bien menée.

Un seul point méthodologique est peut être discutable : dans les analyses statistiques, les variables de confusion âge et score de dépression ont été prises en compte mais rien n'est rapporté concernant le niveau d'études.

Les auteurs s'interrogent sur le pourquoi d'une hypoactivation hippocampique montrée à droite alors que dans la plupart des études en IRMf dans le MCI, ce dysfonctionnement est mis en évidence à gauche. L'hypothèse d'une latéralisation du dysfonctionnement hippocampique liée à la nature de la tâche mnésique épisodique, ici majoritairement visuelle (visage et scène imaginée), peut être posée.



Intérêt pour Memento

Il pourrait être intéressant de répliquer ces résultats dans la cohorte Memento qui prévoit l'inclusion de sujets ayant une plainte mnésique avec ou sans trouble cognitif objectif.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Mémoire épisodique, Compensation neuronale, Trouble subjectif de la

4. Jack CR, Jr., Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, Aisen PS, Trojanowski JQ, Shaw LM, Bernstein MA, Petersen RC, Weiner MW, Knopman DS. **Evidence for Ordering of Alzheimer Disease Biomarkers.** Arch Neurol 2011 Epub.

Analyse critique: Preuve de l'agencement temporel des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Introduction : L'objectif de cette étude est de tester un modèle théorique d'évolution en cascade de 3 biomarqueurs impliqués dans la physiopathologie de la MA, en décrivant la prévalence de niveaux anormaux de ces biomarqueurs à différents stades de la maladie dans une cohorte clinique.

Méthodes : Les participants sont ceux de l'étude ADNI et sont répartis en trois groupes : Normaux (N=116), MCI (N=146) et Maladie d'Alzheimer (N=89). Les taux d'A β 1-42 et de protéine Tau totale (t-tau) dans le LCR et le volume hippocampique (VH) corrigé pour le volume cérébral total, ont été évalués à l'inclusion et à un an de suivi. Des seuils utilisés pour définir des taux anormaux de A β 1-42 et t-tau et un volume hippocampique anormal VHA ont été définis à partir d'échantillons indépendants d'ADNI dans lesquels les diagnostics de MA étaient basés sur l'examen cérébral post-mortem.

Résultats : La prévalence des biomarqueurs à un seuil anormal augmente avec la sévérité de la maladie à l'entrée dans l'étude comme à 1 an de suivi alors que le score au MMSE diminue en moyenne. Un taux d'A β 1-42 anormal est le plus fréquent des trois biomarqueurs.

Chez les sujets dont le niveau d'A β 1-42 est anormal à l'inclusion, la fréquence de la co-occurrence taux anormal de t-tau et VH anormal croissait avec la sévérité de la maladie. Entre l'inclusion et le suivi à 1 an, la prévalence d'A β 1-42 anormale ne varie pas quelle que soit la sévérité de la maladie alors que la prévalence de t-Tau totale augmente significativement uniquement dans le groupe "Normal". Enfin, la prévalence de VH anormal n'augmente que dans le groupe MCI

Discussion et Conclusion des auteurs : Les auteurs concluent que les concentrations en A β 1-42 sont un marqueur du processus physiopathologique précoce, des taux anormaux étant présents dès la phase pré symptomatique et évoluant peu. Les deux autres biomarqueurs seraient plutôt le reflet du processus neurodégénératif et du déclin cognitif. Plus tardifs, ils se modifient pendant la phase clinique. L'augmentation de t-tau semble plus précoce.

Commentaires

Cet article est intéressant car il cherche à préciser l'impact de chacun des biomarqueurs du stade prédéméntiel au stade de MA. Néanmoins il y a des problèmes méthodologiques importants : les seuils n'ont jamais été validés, il y a une proportion importante de perdus de vue. Par ailleurs l'échantillon complet ADNI comprend 819 participants, on ne sait pas pourquoi l'analyse porte sur 401 sujets uniquement. Enfin les sujets des groupes "normaux" et "MCI" sont appariés sur l'âge ce qui n'est pas indiqué dans le méthode et pas pris en compte dans l'analyse



Intérêt pour Memento

L'étude de tous ces biomarqueurs, mesurés longitudinalement de stades précoces (plaintes isolées) à des stades plus sévères (MCI), dans MEMENTO permettra d'évaluer leurs valeurs prédictives pour l'évolution vers la démence. La valeur pronostique ajoutée de chacun de ces biomarqueurs pourra être comparée.

Analysé par Sauvée Mathilde, Neurologue, Nancy et Carole Dufouil, Inserm U897

Mots-clés: Biomarqueurs, Alzheimer

5. Li R, Cooper C, Bradley J, Shulman A, Livingston G. **Coping strategies and psychological morbidity in family carers of people with dementia: A systematic review and meta-analysis.** J Affect Disord 2011 Epub

Analyse critique: Stratégies de coping et morbidité psychologique chez les aidants familiaux de personnes démentes : Une revue systématique et une méta-analyse.

Synthèse

Objectif : Faire une revue systématique et une méta-analyse des relations entre les stratégies de coping, mécanismes d'adaptation pour gérer le stress et la morbidité psychologique chez les aidants familiaux de personnes démentes.

Méthodes : Les auteurs ont examiné les mesures de coping prises en compte dans les travaux consultés et ils les ont reclassifiées pour s'assurer de la compatibilité entre les études. Ils ont aussi pris en compte deux stress spécifiques : la gravité de la démence et les symptômes neuropsychiatriques du patient, car l'utilisation de stratégies de coping est censée augmenter lorsque les stress augmentent. N'ont été considérées que des études qui utilisaient des mesures standardisées et quantitatives de coping et de morbidité psychologique et seulement si la mesure de coping pouvait être classée en coping centré sur le problème (Ex : «Je savais ce que je devais faire, aussi j'ai redoublé d'efforts pour le faire»), coping basé sur le soutien émotionnel et l'acceptation (Ex : j'ai obtenu un soutien émotionnel auprès des autres ou J'ai essayé de voir le côté positif de la situation), ou coping dysfonctionnel (Ex : Je me suis dit Ce n'est pas réel (déli)).

Ne sont retenues, enfin, pour la méta-analyse, que les études d'où peuvent être extraits les coefficients de corrélation ou de régression concernant les relations entre les trois grandes catégories de coping et la morbidité psychologique (dépression, anxiété ou morbidité mixte) soit 35 études sur 5396.

Principaux résultats : Au niveau des études transversales (N = 28), le coping dysfonctionnel est le plus souvent noté comme étant positivement associé à l'anxiété, tandis que la plupart des articles concernant le coping basé sur le soutien émotionnel et l'acceptation ou le coping centré sur le problème montrent des associations non significatives avec l'anxiété. Pour la dépression, le coping basé sur le soutien émotionnel et l'acceptation est associé à moins de dépression. Le coping dysfonctionnel est associé à plus de dépression, tandis que le coping centré sur le problème n'est pas significativement associé à la dépression. Dans le cas d'une morbidité psychologique mixte, seule une étude relève que le coping dysfonctionnel est associé à plus de détresse, tandis qu'aucune association significative n'existe entre le coping centré sur le problème et la détresse.

Au niveau des études longitudinales (N = 7), le coping basé sur le soutien émotionnel et l'acceptation est associé à moins d'anxiété et le coping centré sur le problème à une anxiété plus grande un an après. Le coping dysfonctionnel du départ prédit la dépression dans le suivi mais pas l'anxiété à 6 mois. Les styles de coping basés sur le soutien émotionnel et l'acceptation ou centré sur le problème ne prédisent pas la dépression un an plus tard.

Conclusions de l'article : Il s'agit de la première revue de synthèse des études sur le coping de l'aidant dans la démence qui utilise un système de classification commun pour différentes mesures de coping, permettant des comparaisons de résultats.

Elle suggère que le coping centré sur le problème n'est pas transversalement associé à la santé mentale de l'aidant, ce qui vient contrecarrer l'hypothèse courante dans la littérature. Toutefois les auteurs n'ont pu inclure qu'un quart des études identifiées dans leur méta-analyse, les autres études ne contrôlant pas des stress importants. Ils estiment cependant que leur méta-analyse fournit une preuve évidente qu'une grande utilisation du coping dysfonctionnel et une moindre utilisation du coping basé sur l'acceptation et le soutien sont associés à l'anxiété et à la dépression, de façon transversale, ceci semblant être aussi le cas dans les études longitudinales.

Commentaires

Même si un petit nombre d'études a pu être retenu, nous avons à faire ici à une première méta-analyse digne de ce nom sur des travaux scientifiquement fiables et surtout comparables. Elle n'est bien sûr qu'indicative mais elle met à mal d'emblée l'idée, largement partagée, que le coping centré sur le problème serait le plus approprié et le plus protecteur quant à la santé psychique de l'aidant. Si l'on ne sait pas encore identifier le coping le plus protecteur chez les aidants, l'étude de Li semble indiquer que le coping dysfonctionnel est sûrement celui qui a le plus d'impact négatif sur la détresse psychologique de l'aidant, à court et à plus long terme.

Analysé par Jean Bouisson CMRR Aquitaine

Mots-clés: Coping, Aidants, Dépression

6. Murray ME, Graff-Radford NR, Ross OA, Petersen RC, Duara R, Dickson DW. **Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study.** *Lancet Neurol* 2011 10(9):785-96.

6bis. Duyckaerts C. **Disentangling Alzheimer's disease.** *Lancet Neurol* 2011 10(9):774-5

Analyse critique des deux articles :

- Etude rétrospective de différents sous-types neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer avec des caractéristiques cliniques distinctes.
- Démêlage de l'écheveau de la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

On pensait l'histoire naturelle de la MA bien établie : dépôts de protéine beta amyloïde et progressions des dégénérescences neurofibrillaires (stade de Brack) de l'hippocampe vers les cortex associatifs. Des auteurs (Floride, USA) ont mené un travail qui ébranle les colonnes du temple, rejoignant ce que les cliniciens disent depuis longtemps. Certains patients s'écartent cliniquement de la forme classique de la MA avec soit une maladie focalisée (p.e postérieure) ou une atteinte très limitée de l'hippocampe (hippocampal sparing) mais une dégénérescence néocorticale globale soit une forme touchant préférentiellement hippocampe et cortex limbique (limbic-prédominant). L'étude porte sur 889 cerveaux, ceux de 398 hommes et 491 femmes âgés au moment du décès de 37 à 103 ans. Les auteurs ont construit un algorithme classant les cerveaux (pour amateurs, procédure bien détaillée), en MA typique (75%), MA avec atteinte hippocampique limitée (H-) (11%) et MA-forme limbique (H+) (14%). La présentation clinique, l'âge de début, la durée de maladie, l'importance du déclin cognitif diffère selon les sous-types de la maladie (étude enrichie par l'étude en parallèle d'une cohorte de 113 sujets). Les sujets H- ont un âge de début et de décès plus jeune (72 ans versus 86 ans pour les formes H+) : dans ce groupe, la durée de maladie plus courte n'est pas retrouvée. Ce sont plus souvent des hommes (63% versus 31% pour les formes H+). Le score de MMS s'effondre plus vite dans les formes H-. Le poids des cerveaux est comparable ainsi que les stades de Brack (ANOVA), mais le stade de Brack est plus élevé lorsqu'on compare H- (en défaveur de ce dernier) versus H+. Les étiologies non MA sont plus fréquentes dans les formes H- (12% de DFTc, 13% d'autres pathologies focales, and 4% de syndrome parkinsonien (MP et PSP). Dans les formes H+, seuls 6% des diagnostics ne sont pas des MA. La protéine TDP-43 est détectée chez un tiers des formes typiques et H+. Les lésions vasculaires et les corps de Lewy sont moins fréquents dans la forme H-. Les corps de Lewy sont plus fréquents dans la forme H+. Le génotype MAPT et APOE ε4 est disponible 472 fois et le variant SNCA, 438 fois. Leur répartition est la même dans les trois formes. Lorsqu'on tient compte de l'âge, l'effet de l'APO ε4-4 chez les sujets les plus âgés concerne davantage les formes typiques et H+. La répartition des homozygotes H1H1 (MAPT) diffère pour les formes H+ : 70% versus les formes H- (46%) et les formes typiques (59%).

Commentaires

Il convient de lire en parallèle de ce papier de très grande qualité dont (et ce n'est pas une des moindres) la facilité de lecture, le commentaire dans la même revue du Pr Charles Duyckerts qui synthétise les points principaux.

Il propose en outre très judicieusement de préférer les termes de forme corticale prédominante (H-) et forme hippocampique prédominante (H+) bien plus intuitive. Il suggère que la première soit en lien avec une surexpression de la protéine Béta amyloïde et la seconde avec un trouble de clearance de cette même protéine. Il rappelle que des lésions spécifiques commencent à être décrites dans les formes génétiques (p.e : endosomes hypertrophiés dans les formes sporadiques mais jamais dans les mutations PSEN1 et PSEN2). Les formes H+ regroupent des maladies survenant plus jeunes, évoluant plus vite, et des maladies focales : aphasie, atrophie postérieure et DFTc Les auteurs concluent que le fait que 25% des cerveaux étudiés ne correspondent pas à une forme typique de la maladie plaide pour la clinique singulière, des études génétiques, le développement de nouveaux biomarqueurs et pour repenser les essais thérapeutiques. En outre, la seule mesure du volume de l'hippocampe n'est pas pertinente dans la forme H+ où l'atrophie de cette structure est modeste. La durée de maladie est corrélée dans les formes typiques avec les DNF, dans la forme H+,s avec les DNF hippocampiques, dans la forme H- avec les DNF du cortex frontal médian suggérant une origine et un mode évolutif différents. Gageons que les progrès concernant les gènes de susceptibilité vont contribuer à comprendre la genèse *des maladies* d'Alzheimer.

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, CMRR Saint Etienne

Mots-clés: Alzheimer, Neuropathologie, Formes cliniques

7. Sachs GA, Carter R, Holtz LR, Smith F, Stump TE, Tu W, Callahan CM. **Cognitive impairment: an independent predictor of excess mortality: a cohort study.** Ann Intern Med 2011;155(5):300-8.

Analyse critique: Les troubles cognitifs : un prédicteur indépendamment associé à la surmortalité : une étude de cohorte.

Synthèse

Les auteurs ont étudié l'effet des troubles cognitifs sur la mortalité. L'étude est basée sur une cohorte clinique de patients âgés de 60 ans ou plus et ayant consulté dans une clinique de médecine générale en Indiana entre janvier 1991 et mai 1993. Les troubles cognitifs, la dépression et l'alcoolisme étaient recherchés pour les sujets ayant une consultation programmée pendant cette période. Les troubles cognitifs étaient évalués par le *short portable mental status questionnaire* (SPMSQ) qui mesure en 10 questions la mémoire à court et long termes, l'orientation, les événements récents... L'échantillon est constitué de 3957 sujets qui ont complété cette échelle. A noter que seulement 115 sujets ont refusé d'être évalués et 57 n'étaient pas capables de répondre au questionnaire. Le score à la SPMSQ a permis de classer les sujets en : pas d'atteinte cognitive (entre 0 et 2 erreurs, n=3157), atteinte légère (3 ou 4 erreurs, n=533), atteinte modérée à sévère (5 erreurs ou plus, n=267). Un registre de données médicales était utilisé pour prendre en compte les comorbidités, les résultats des tests sanguins, et le fait de fumer. La sévérité de ces conditions n'était pas disponible. Le statut vital était disponible jusqu'à fin 2006 via un registre administratif. Les taux non ajustés de mortalité était de 57.4%, 68.1%, 78.6% pour les sujets sans atteinte cognitive, légère atteinte ou au moins atteinte modérée (p=0.001). Pour chacune des catégories, les 2 causes principales de décès étaient les pathologies cardio-vasculaires et les cancers. Après ajustement sur les comorbidités, l'âge, le sexe, la race, la présence d'une atteinte légère ou au moins modérée étaient significativement associés à une surmortalité en comparaison avec pas d'atteinte (respectivement RR =1.18 et 1.44). Seuls un poids<90% du poids idéal, la présence d'une insuffisance cardiaque (1.51) et de diabète (RR=1.56) présentait des risques supérieurs. Deux modèles de Cox effectués sur 2 sous-groupes de patients d'abord avec appariement sur l'âge, le niveau d'éducation et la race, puis appariement sur les variables associées avec la surmortalité dans le modèle initial n'ont pas modifié le sens des résultats.

Commentaires

Cette étude a le mérite de mettre en perspective l'impact considérable des troubles cognitifs sur la mortalité en regard d'autres comorbidités. Quels mécanismes peuvent expliquer la surmortalité des personnes présentant des troubles cognitifs ? Plusieurs hypothèses sont avancées : problème d'adhésion au plan de soins, risque de chutes, moins bonne vigilance des médecins vis-à-vis des comorbidités, de la dépression, des troubles neuropsychiatriques, décisions médicales inadaptées à la situation (dépistage moins fréquent de certaines pathologies, non prescription de traitement qui n'aurait pas de bénéfices rapides)... On peut penser que le biais de sélection est moindre dans cette étude puisque sont concernés les patients consultant leur médecin généraliste. Cette étude souligne l'importance de détecter les troubles cognitifs et d'envisager de nouveaux modèles de soins pour optimiser la prise en charge globale de ces patients.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Troubles cognitifs, Morbidité

8. Tarawneh R, D'Angelo G, Macy E, Xiong C, Carter D, Cairns NJ, Fagan AM, Head D, Mintun MA, Ladenson JH, Lee JM, Morris JC, Holtzman DM. **Visinin-like protein-1: Diagnostic and prognostic biomarker in Alzheimer disease.** Ann Neurol 2011 70(2):274-85.

Analyse critique: Visinin-like protein-1 : Biomarqueur diagnostique et pronostique dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Introduction: Visinin-like protein-1 (VILIP-1) est une protéine ayant un rôle de capteur calcique neuronal et identifiée comme marqueur de l'atteinte neuronale.

Objectif : Évaluation de la VILIP-1 comme marqueur diagnostique et pronostique dans la maladie d'Alzheimer (MA)

Méthodes : 309 sujets entre 37 et 91 ans vivant en population (211 sujets sans atteinte cognitive (CDR=0) et 98 sujets MA (CDR \geq 0,5)) ont eu une ponction lombaire, un prélèvement de sang, un PET-PIB et une IRM (sur une durée maximum d'un an). Les sujets sont suivis annuellement par une évaluation cognitive.

Résultats : Au niveau du LCR, tous les biomarqueurs étaient statistiquement différents entre les sujets sans atteinte cognitive et les sujets MA. La quantité moyenne de VILIP-1 et le ratio VILIP-1/A β 42 étaient significativement plus hauts chez les sujets MA. VILIP-1 et VILIP-1/A β 42 prédisait de manière comparable aux autres biomarqueurs (tau, p-tau 181 et A β 42) un PIB+. Au niveau du plasma, la quantité moyenne de VILIP-1 étaient significativement plus élevée chez les sujets MA que chez les sujets sans atteinte cognitive. Les auteurs ont ensuite étudié chez les 164 sujets sans atteinte cognitive ayant eu au moins une évaluation cognitive durant le suivi, la capacité prédictive de VILIP-1 pour une conversion d'un CDR=0 à un CDR \geq 0,5 (26 sujets). Les sujets ayant des valeurs de VILIP-1 hautes (\geq 535 pg/ml) progressaient plus rapidement vers une altération cognitive. L'utilisation d'une combinaison de biomarqueurs (VILIP-1, tau, p-tau 181 et A β 42) prédisait de manière plus forte la conversion que la combinaison de tau, p-tau 181 et A β 42.

Conclusion des auteurs : VILIP-1 serait donc intéressant comme biomarqueur diagnostique pour les stades précoces de la MA et pourrait prédire une future atteinte cognitive.

Commentaires

Les auteurs concluent à l'intérêt diagnostique de VILIP-1 dans les formes légères de MA, mais l'échantillon de sujets MA est disparate (cas prévalents) et il serait intéressant de répliquer cette étude diagnostique avec un groupe de sujets MA ayant une MA légère pour pouvoir confirmer ces résultats. Au niveau pronostique, VILIP-1 semble avoir les mêmes capacités prédictives que tau et A β même si la combinaison de tous ces facteurs semble améliorer les capacités de prédiction, toutefois il serait intéressant pour que cela puisse avoir une application clinique de confirmer ces résultats au niveau des prélèvements plasmatiques.



Intérêt pour Memento

Il pourrait être intéressant de répliquer ces résultats dans Memento notamment chez les sujets MA à un stade léger pour confirmer l'intérêt diagnostique à un stade précoce de la MA.

Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Memento, Biomarqueurs, Diagnostic, LCR, Pronostic

9. Toledo JB, Vanderstichele H, Figurski M, Aisen PS, Petersen RC, Weiner MW, Jack CR, Jr., Jagust W, Decarli C, Toga AW, Toledo E, Xie SX, Lee VM, Trojanowski JQ, Shaw LM. **Factors affecting Abeta plasma levels and their utility as biomarkers in ADNI**. Acta Neuropathol 2011 Epub.

Analyse critique: Les facteurs influençant les niveaux plasmatiques d'A β et leur utilité comme biomarqueurs dans ADNI.

Synthèse

Introduction : La mesure dans le liquide céphalorachidien (LCR) des peptides A β permet une aide au diagnostic fiable. Mais les études sur la mesure des peptides A β du plasma sont plus contradictoires. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'association entre les concentrations plasmatiques d'A β avec d'autres biomarqueurs et l'évolution des performances cognitives dans l'étude ADNI.

Méthodes : 715 sujets de l'étude ADNI (étude multicentrique longitudinale de neuro-imagerie) suivis 3 ans ont été inclus. Des mesures d'A β du LCR, du plasma, une imagerie IRM et PIB ainsi que des tests cognitifs ont été effectués à l'inclusion et durant le suivi.

Résultats : La corrélation entre A β 40 et A β 42 plasmatiques est bonne ($r=0.834$) alors que celle entre A β 42 plasmatique et LCR est faible ($r=0.155$). La mesure cérébrale du peptide A β par PIB est inversement corrélée à A42 LCR ($r=-0.759$), plus faiblement avec A β 42 plasmatique ($r=-0.234$) et pas du tout avec A β 40 plasmatique ($r=0.037$). Les sujets ayant des infarctus mesurés en IRM ont des niveaux d'A β 42 plus élevés. Il n'y a pas de différence d'A β plasmatiques initiaux chez les sujets normaux stables, MCI stables, MCI progressifs ou MA. L'évolution des peptides au cours du temps montre une augmentation d'A β 40 et A β 42 au cours du temps dans ces groupes, sauf chez les MA (niveaux stables). Au début du suivi, un niveau bas d'A β 40 et un rapport A β 40/42 élevé sont associés à de plus mauvaises performances cognitives.

Discussion et Conclusion des auteurs : La mesure des peptides A β dans le plasma à un moment donné n'est pas utile pour un classement des sujets. Les mesures longitudinales ne montrent pas de valeur prédictive mais des études sur un suivi plus long ont montré un intérêt prédictif.

Commentaires

C'est un article dense, avec de nombreux résultats sur plusieurs marqueurs, analysés très minutieusement. Il est important de reconnaître que plusieurs facteurs individuels sont associés aux niveaux plasmatiques des peptides (âge, sexe, taux de protéines sanguin, fonction rénale altérée, cholestérol, ...) et que l'usage de ces marqueurs reste encore délicat. L'étude ADNI est remarquable de fournir de telles données sur autant de marqueurs et on ne peut que souhaiter répliquer ces résultats et suivre les sujets le plus longtemps possible.



Intérêt pour Memento

Encore en phase de recherche, l'usage du dosage plasmatique des peptides A β pourrait devenir un marqueur de surveillance intéressant, mais nous manquons de recul afin de déterminer quand et à quelle concentration de peptides une altération commence à être détectable.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Biomarqueurs, Alzheimer, LCR, Memento

Les analyses critiques de ces 13 articles supplémentaires sont présentées dans la base BiblioDem et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé.

La nouvelle adresse de la base vous sera communiquée sous peu.

1. Aisen PS, Andrieu S, Sampaio C, Carrillo M, Khachaturian ZS, Dubois B, Feldman HH, Petersen RC, Siemers E, Doody RS, Hendrix SB, Grundman M, Schneider LS, Schindler RJ, Salmon E, Potter WZ, Thomas RG, Salmon D, Donohue M, Bednar MM, Touchon J, Vellas B. **Report of the task force on designing clinical trials in early (predementia) AD.** Neurology 2011;76(3):280-6.

Analysé par Aini Kloul gériatrie hôpital Saint Julien CHU de Rouen

Mots-clés Essai Clinique, Alzheimer

2. Bachinskaya N, Hoerr R, Ihl R. **Alleviating neuropsychiatric symptoms in dementia: the effects of Ginkgo biloba extract EGb 761. Findings from a randomized controlled trial.** Neuropsychiatr Dis Treat 2011;7:209-15.

Analysé par Jennifer GAUTIER et Olivier Beauchet CMRR du CHU d'ANGERS

Mots-clés Ginkgo, Essai clinique, Alzheimer

3. Carcaillon L, Berrut G, Sellal F, Dartigues JF, Gillette S, Pere JJ, Bourdeix I. **Diagnosis of Alzheimer's disease patients with rapid cognitive decline in clinical practice: interest of the Deco questionnaire.** J Nutr Health Aging 2011;15(5):361-6.

Analysé par Gladys Haubois

Mots-clés Déclin cognitif, Alzheimer, DECO, Questionnaire

4. Deweerdt S. **Prevention: activity is the best medicine.** Nature 2011;475(7355):S16-7.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés Prévention, Vieillesse

5. Ewers M, Schmitz S, Hansson O, Walsh C, Fitzpatrick A, Bennett D, Minthon L, Trojanowski JQ, Shaw LM, Faluyi YO, Vellas B, Dubois B, Blennow K, Buerger K, Teipel SJ, Weiner M, Hampel H. **Body mass index is associated with biological CSF markers of core brain pathology of Alzheimer's disease.** Neurobiol Aging 2011.

Analysé par Benjamin Allès, CMRR Aquitaine

Mots-clés IMC, Alzheimer

6. Gustavsson A, Cattelin F, Jonsson L. **Costs of care in a mild-to-moderate Alzheimer clinical trial sample: Key resources and their determinants.** Alzheimers Dement 2011;7(4):466-73.

Analysé par Thomas Lavaud, CMRR Aquitaine

Mots-clés Coût, Alzheimer, Economie de la santé

7. Knopman DS, Roberts RO. **Estimating the Number of Persons with Frontotemporal Lobar Degeneration in the US Population.** J Mol Neurosci 2011;45(3):330-5.

Analysé par Caroline Bourdais

Mots-clés DFT, Etats-Unis, Prévalence

8. Laredo L, Vargas E, Blasco AJ, Aguilar MD, Moreno A, Portoles A. **Risk of cerebrovascular accident associated with use of antipsychotics: population-based case-control study.** J Am Geriatr Soc 2011;59(7):1182-7.

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés Antipsychotiques, AVC

9. Nagele E, Han M, Demarshall C, Belinka B, Nagele R. **Diagnosis of Alzheimer's disease based on disease-specific autoantibody profiles in human sera.** PLoS One 2011;6(8):e23112.

Analysé par Emmanuelle Kamara CM Martigues

Mots-clés Alzheimer, Anticorps, Diagnostic

10. Potvin O, Forget H, Grenier S, Preville M, Hudon C. **Anxiety, depression, and 1-year incident cognitive impairment in community-dwelling older adults.** J Am Geriatr Soc 2011;59(8):1421-8.

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés Dépression, Anxiété, Déficit cognitif

11. Roepke SK, Allison M, von Kanel R, Mausbach BT, Chattillion EA, Harmell AL, Patterson TL, Dimsdale JE, Mills PJ, Ziegler MG, Ancoli-Israel S, Grant I. **Relationship between chronic stress and carotid intima-media thickness (IMT) in elderly Alzheimer's disease caregivers.** Stress 2011.

Analysé par Ralitsa Stoykova, CMRR Aquitaine

Mots-clés Stress, Aidants, Alzheimer, Maladie vasculaire

12. Skoog I, Olesen PJ, Blennow K, Palmertz B, Johnson SC, Bigler ED. **Head size may modify the impact of white matter lesions on dementia.** Neurobiol Aging 2011.

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés Volume intracrânien , Substance blanche , Démence, Capacité de réserve

13. Smit D, Te Boekhorst S, de Lange J, Depla MF, Eefsting JA, Pot AM. **The long-term effect of group living homes versus regular nursing homes for people with dementia on psychological distress of informal caregivers.** Aging Ment Health 2011;15(5):557-61.

Analysé par Isabelle Landin

Mots-clés Maison de retraite, Aidants, Démence