

## BiblioDém

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

Volume 10, Numéro 3 (mars 2013)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 12

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 sont archivés** sur les pages du Centre de Documentation de l'ISPED : [http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR\\_HTML\\_BIBLIONET.aspx](http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx)

 **BiblioDem**, la base de données cumulative est disponible : <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>

**Mots-clés.** Chaque référence a été indexée, les termes retenus permettent d'interroger la base **BiblioDem**. (<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>)

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

**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](mailto:Evelyne.Mouillet@isped.u-bordeaux2.fr)

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

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

**Analyse critique** (titre traduit, synthèse, commentaires)

**Analysé par** (lecteur de l'article)

**Mots-clés**

1. Benke T, Delazer M, Sanin G, Schmidt H, Seiler S, Ransmayr G, Dal-Bianco P, Uranus M, Marksteiner J, Leblhuber F, Kapeller P, Bancher C, Schmidt R. **Cognition, Gender, and Functional Abilities in Alzheimer's Disease: How are They Related?** J Alzheimers Dis 2013 Epub.

**Analyse critique:** Cognition, sexe et capacités fonctionnelles dans la maladie d'Alzheimer: Comment sont-ils liés?

### **Synthèse**

Les troubles cognitifs et la perte des activités de la vie quotidienne (AVQ) ont un impact majeur sur la dépendance, le pronostic et la qualité de vie des patients atteints de MA. Peu d'études ont étudié en détail les facteurs qui influent sur les AVQ dans la maladie d'Alzheimer (MA). Objectif: Evaluer l'influence des aptitudes cognitives, du sexe et d'autres facteurs sur les AVQ chez les patients atteints d'une MA légère à modérée. Méthodes: Cette étude fait partie d'un projet de recherche du registre de la démence (MA et autres démences) en Autriche (PRODEM). 221 patients de la cohorte multicentrique (12 centres mémoire) atteints de MA (dont 130 femmes ; âge moyen de 76 ans, durée de la maladie 34,4 mois, MMSE 22,3) ont été inclus dans une analyse transversale. Les critères d'inclusion étaient : 1) un diagnostic de démence selon les critères DSM-IV et 2) la disponibilité d'un soignant qui accepte de fournir des informations sur le « patient et son / sa propre expérience ». Les capacités du quotidien ont été évaluées à l'aide d'une échelle d'évaluation de l'incapacité pour la démence (DAD), et les fonctions cognitives avec le CERAD et une batterie de tests neuropsychologiques à l'inclusion et tous les six mois. L'échelle d'évaluation de l'incapacité pour la démence (DAD) est une échelle utilisée pour mesurer la capacité fonctionnelle dans la démence (questionnaire de 40 items pour évaluer AVQ instrumentale (23 items : domaines préparation du repas, les appels téléphoniques, en cours d'une sortie, des finances et de la correspondance, des médicaments, ainsi que les loisirs et les travaux ménagers) et de base (17 items : domaines de l'hygiène, l'habillement, la continence et de l'alimentation) dans la démence). Un score total est calculé en additionnant les AVQ de base et instrumentaux, les scores plus faibles indiquant un moins bon état fonctionnel. Deux modèles de régression linéaire multiples ont été effectués pour la mise en évidence des facteurs prédictifs du déclin fonctionnel, le premier modèle ajusté sur les facteurs démographiques et liés à la maladie et le second combinant facteurs démographiques et de santé avec les scores neuropsychologiques. Les facteurs non cognitifs (la durée de la maladie, le sexe, la dépression et l'âge) expliquaient 18 %, tandis que l'ajout de variables neuropsychologiques (telles que la praxie de construction, le rappel de praxie de construction, le rappel de liste de mots, et la discriminabilité de liste de mots) expliquaient 39 % de la variance. Une mauvaise mémoire figurative et verbale, une diminution des capacités de construction, un âge avancé, une durée plus longue de la maladie, la dépression et le sexe masculin étaient des facteurs de risque de réduction AVQ. Les AVQ instrumentales et basiques ont été prédites par des facteurs similaires, à l'exception du sexe (prédit uniquement AVQ instrumentales) et la maîtrise phonologique (prédicteur d'AVQ basique).

### **Commentaires**

En plus des facteurs démographiques, de la durée de la maladie et de la dépression, les variables neuropsychologiques sont des prédicteurs importants de l'état fonctionnel dans la MA à un stade précoce de la maladie. Ainsi, les résultats montrent que les capacités cognitives expliquent environ 20 % de la variabilité du score DAD, en plus des 18% déjà expliqué par les caractéristiques démographiques et les maladies apparentées. Cependant, les conclusions étant fondées sur une analyse transversale, le terme « prédiction » n'est pas à interpréter comme la prévision des baisses futures de l'AVQ, mais plutôt comme l'estimation de l'impact des paramètres du modèle significativement liés aux AVQ de la MA à l'inclusion.

**Analysé par Sophie Broussy, CMRR Bordeaux**

**Mots-clés:** Alzheimer, Capacités fonctionnelles

2. Cho H, Jeon S, Kang SJ, Lee JM, Lee JH, Kim GH, Shin JS, Kim CH, Noh Y, Im K, Kim ST, Chin J, Seo SW, Na DL. **Longitudinal changes of cortical thickness in early- versus late-onset Alzheimer's disease.** Neurobiol Aging 2013 Epub.

**Analyse critique:** Évolutions longitudinales de l'épaisseur corticale dans la maladie d'Alzheimer à apparition précoce et tardive.

### **Synthèse**

La maladie d'Alzheimer à apparition précoce (MAAP, apparition avant 65 ans) a été caractérisée comme progressant plus rapidement que la maladie d'Alzheimer à apparition tardive (MAAT). La topographie de la réduction du volume du cerveau au cours du temps reste cependant inexplorée. L'objectif de cette étude longitudinale sur 3 ans est de comparer le déclin dans les tests cognitifs et la topographie de l'amincissement cortical.

L'étude a inclus 14 sujets contrôle, 14 sujets MAAP et 22 sujets MAAT qui ont passé une IRM à l'inclusion, à 1 et à 3 ans, tandis que la même batterie de tests neuropsychologiques a été passée tous les ans. Le nombre de perdus de vue est relativement conséquent (la plupart pour des raisons médicales) car seul 8 sujets MAAP et 19 sujets MAAT ont effectué le suivi de la troisième année. Le déclin aux tests neuropsychologiques a été analysé par modèles mixtes. L'amincissement cortical des deux groupes a été comparé par la méthode SBM (*surface-based morphometry*), qui évalue par modèles mixtes l'évolution temporelle de l'épaisseur corticale à chaque sommet de la surface corticale (après ajustement sur le sexe, l'éducation et le volume total intracrânien).

Lors des tests neuropsychologiques, le groupe MAAP montrait un déclin plus rapide que le groupe MAAT concernant l'attention, le langage et les fonctions exécutives. Ce groupe montrait aussi un amincissement cortical plus rapide dans de nombreuses aires d'association, en particulier dans des zones liées au langage : les gyrius gauches frontal moyen et inférieur, le lobule pariétal inférieur, la partie postérieure du gyrus temporal supérieur gauche (aire de Wernicke), le gyrus fusiforme gauche, le gyrus cingulaire gauche, les gyrius bilatéraux cingulaires postérieurs et le precuneus. À l'inverse, le groupe MAAT ne présentait un amincissement plus rapide uniquement dans le gyrus parahippocampique gauche. Ces différences dans l'amincissement cortical localisé apparaissent cohérentes avec le déclin plus rapide observé dans les tests neuropsychologiques.

### **Commentaires**

Cette étude bien menée et bien décrite montre que les sujets qui sont atteints de manière précoce par la maladie d'Alzheimer ne diffèrent des autres sujets pas uniquement par l'âge, mais aussi dans l'évolution de la maladie. De plus, l'atrophie corticale plus rapide dans certaines aires d'association et le déclin plus rapide pour certains tests neuropsychologiques s'interprètent de manière cohérente. Cependant, vu la taille de l'échantillon, ces résultats intéressants demanderaient certainement à être validés sur des échantillons plus importants.

**Analysé par Rémi Sitta, CIC-EC7 Bordeaux**

**Mots-clés:** Alzheimer précoce, Alzheimer tardive, IRM, Epaisseur corticale

3. Gabelle A, Dumurgier J, Vercruyssen O, Paquet C, Bombois S, Laplanche JL, Peoc'h K, Schraen S, Buee L, Pasquier F, Hugon J, Touchon J, Lehmann S. **Impact of the 2008-2012 French Alzheimer Plan on the Use of Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Research Memory Center: The PLM Study.** J Alzheimers Dis 2012 Epub.

**Analyse critique:** Impact du plan Alzheimer français 2008-2012 sur l'usage des biomarqueurs du LCS dans les CMRR : étude PLM.

### **Synthèse**

Dans le cadre du dernier plan Alzheimer, l'équipe du CMRR de Montpellier suivie de celles de Lille et de Paris Nord ont évalué l'intérêt diagnostique des biomarqueurs (Beta amyloïde, tau et P-tau) en pratique clinique pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA).

L'étude a porté sur une cohorte de 677 patients à Montpellier et 638 pour Lille et Paris Nord. Le diagnostic se devait d'être posé en aveugle des résultats des biomarqueurs pour éviter toute circularité et reposait sur les tests neuropsychologiques et l'imagerie morphologique. Les patients étaient classés en 8 groupes (MA, MCI, dégénérescence fronto-temporale, corps de Lewy, autres maladies neurodégénératives, autres pathologies non neurodégénératives et troubles psychiatriques).

Puis l'analyse statistique était faite en comparant le groupe MA et le groupe non MA. Il apparaît dans cette étude que la protéine phospho tau a la meilleure spécificité (88,4 %) pour discriminer les patients Alzheimer des non Alzheimer. Le cut-off optimal pour chaque protéine était inférieur à 519 pour A $\beta$  42, supérieur à 362 pour Tau et supérieur à 61 pour P tau. Une analyse en régression logistique a montré une sensibilité de 84.5% et une spécificité de 86.5% pour la combinaison de A $\beta$  42 et P-tau, pour la cohorte montpelliéraine.

### **Commentaires**

Cette étude est très intéressante compte tenu du nombre important de LCS analysés, le fruit d'une collaboration entre 3 gros centres français. Les résultats concernant l'intérêt du dosage de A $\beta$ 42 et de P-tau, rejoignent donc ceux de Bombois et col \* sur la cohorte lilloise qui montraient que le ratio A $\beta$  42/P-tau était suffisant pour le diagnostic de MA.

Le bémol, commun à ces études transversales, est bien entendu l'absence de confirmation diagnostique (confirmation neuropathologique, voire suivi prospectif).

**Analysé par Claire Boutoleau-Bretonnière, CMRR Nantes**

**Mots-clés:** Biomarqueur, LCR

\*Bombois S, et al. A New Decision Tree Combining Abeta 1-42 and p-Tau Levels in Alzheimer's Diagnosis. Curr Alzheimer Res. 2012 Sep 25.

#### 4. Guo LH, Alexopoulos P, Wagenpfeil S, Kurz A, Perneczky R. **Plasma Proteomics for the Identification of Alzheimer Disease.** Alzheimer Dis Assoc Disord 2013 Epub

**Analyse critique:** La protéomique plasmatique pour identifier la maladie d'Alzheimer (MA).

##### **Synthèse**

Objectif des auteurs : Etablir un panel de protéines plasmatiques discriminant la MA à un stade précoce et le vieillissement physiologique, et comparer leurs résultats aux études antérieures. Design : Un panel de 190 protéines plasmatiques est comparé entre 3 groupes : 109 patients avec démence (MA), 380 MCI (suivi de 6 à 60 mois) et 58 contrôles sains (C) issus de la bio-banque d'ADNI. Une étude de cross-validation est utilisée pour identifier les protéines d'intérêt. La population est randomisée en 2 groupes : sélection des protéines d'intérêt (34 C et 62 MA), validation (24 C et 47 MA). Les concentrations d'Aβ42, Tau, P-Tau-181 dans le LCR sont utilisées pour valider la pertinence diagnostique des marqueurs plasmatiques identifiés. Puis est testé si ces marqueurs sont prédictifs de la progression MCI vers MA. Les connections entre les protéines d'intérêt et les voies physiopathologiques de la MA sont analysées par un outil de prédiction des réseaux de gènes. Résultats : Au cours des 5 ans de suivi, 163 MCI développent une MA (délai moyen 2.7±1 ans). 107/190 protéines plasmatiques sont analysées. Dans l'échantillon de sélection, 7 protéines plasmatiques différencient les C des MA : l'α-1-microglobuline (A1M), l'apolipoprotéine E (ApoE), le peptide natriurétique de type B (BNP), β-celluline (BTC), l'éotaxine-3, l'interleukine-16 (IL-16) et sérum glutamique oxaloacétique transaminase (SGOT). Après RL, 5 protéines restent significatives : A1M (p<0,01), ApoE (p=0,001), BNP (p<0,01), IL-16 (p=0,0001) et SGOT (p=0,02) avec une Sensibilité (Se)/Spécificité (Sp) de 87%/79% dans l'échantillon de sélection et une Se/Sp de 89%/79% dans celui de validation. La Se/Sp des 3 bio-marqueurs du LCR est de 98%/91%. Le seul marqueur prédictif du déclin cognitif des MCI est l'ApoE (HR 0,34, p=0,01). L'A1M est corrélée au BNP (r=0,31, p<0,001) et à IL-16 (r=0,24, p=0,001). Le BNP est inversement corrélé au SGOT (r=-0,18, p=0,02). L'Aβ42 du LCR est corrélée aux 5 marqueurs, la P-Tau à 4 marqueurs (sauf SGOT) et la T-Tau à 2 marqueurs (A1M, IL-16). Des voies communes de régulation sont observées entre les gènes A1M, ApoE, BNP et IL-16 et les 2 gènes APP et Tau de la MA. L'ApoE est le seul marqueur commun entre cette étude et les analyses précédentes de signature protéomique des échantillons d'ADNI. Discussion : La signature protéique plasmatique des 5 marqueurs validés sur les 107 analysés semble offrir une pertinence diagnostique à un stade précoce de la MA proche de celle des bio-marqueurs du LCR mais les auteurs concèdent l'absence de reproductibilité de leurs résultats avec les études antérieures. L'analyse des réseaux de régulation et des corrélations entre les différents marqueurs indique un lien entre l'A1M, l'ApoE, le BNP, l'IL-16 et la signalisation de l'APP et de la Tau. La combinaison de plusieurs marqueurs n'est pas étonnante au vu de la nature multifactorielle et la complexité de la physiopathologie de la MA. La comparaison de ces données aux 2 précédentes études d'ADNI souligne que seul l'ApoE est commun dans le panel des bio-marqueurs à la fois en terme de diagnostic MA versus contrôles mais également en termes de prédiction du déclin cognitif des sujets MCI. Le manque de prédiction des autres marqueurs peut s'expliquer par les changements de concentrations protéiques lors de la progression de la maladie. Cela souligne l'importance de valider ces résultats dans d'autres études et de déterminer les facteurs confondants qui peuvent influencer les études protéomiques et génomiques.

##### **Commentaires**

L'intérêt de déterminer une signature plasmatique MA-spécifique dès les stades précoces est un champ d'investigation des plus pertinents. Les résultats de cette étude méthodologiquement satisfaisante sont intéressants même s'ils nécessitent d'être validés sur d'autres cohortes qu'ADNI et sur de plus larges échantillons de patients. Le Se/Sp diagnostic de ce panel de marqueurs se rapproche mais n'atteint pas celui des bio-marqueurs du LCR. Les 5 marqueurs sélectionnés sont corrélés à l'Aβ42 dans le LCR mais seuls 4 le sont avec la P-Tau. La validation de la SGOT comme marqueur pourrait donc s'ouvrir sur de nouvelles pistes en termes de diagnostic et de mécanisme physiopathologique. Il semble également que le dosage de la SGOT dans le LCR, combiné à celui de la Tau améliore la performance diagnostique de la MA (Riemenschneider M et al., Lancet. 1997) mais ce résultat n'a pas été validé depuis 2007 dans d'autres études. La détection des interleukines ou du BNP dans ce panel est plus habituelle et n'ouvre pas de pistes mécanistiques. L'absence de reproductibilité soulignée dans cette étude met en évidence l'hétérogénéité de la physiopathologie de la MA qui n'a pas encore livré tous ses secrets.

**Analysé par Audrey Gabelle-Deloustal, CMRR de Montpellier**

**Mots-clés:** Alzheimer, Protéomique plasmatique

5. Holwerda TJ, Deeg DJ, Beekman AT, van Tilburg TG, Stek ML, Jonker C, Schoevers RA. **Feelings of loneliness, but not social isolation, predict dementia onset: results from the Amsterdam Study of the Elderly (AMSTEL)**. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012 Epub

**Analyse critique:** Le sentiment de solitude mais pas l'isolement social est prédicteur pour la démence : résultats de l'AMSTEL Study.

### **Synthèse**

Seules quelques rares études ont jusqu'ici examiné l'isolement social (SI) et le vécu de solitude (FL) en tant que facteurs de risque de la démence chez les sujets âgés. Or cette question se pose à l'heure actuelle, au vu du vieillissement des populations et d'une augmentation des ménages personne unique dans nos sociétés.

Cette étude observationnelle, réalisée à partir d'une cohorte prospective en population, la cohorte AMSTEL, a pour but d'examiner l'association entre l'isolement social, le sentiment de solitude et l'incidence de la démence sur une période de 3 ans. Des facteurs potentiels de confusion ou explicatifs tels que facteurs démographiques, médicaux, la dépression et les handicaps fonctionnels, sont considérés comme facteurs d'ajustement.

2173 sujets âgés de plus de 65ans non déments, et vivant à domicile, ont été inclus dans l'étude (63 % éducation > à l'école primaire, 63,1 % de femmes, 90 % MMS entre 26-30). Le diagnostic de démence a été porté à partir de l'outil automatisé (*Geriatric Mental State (GMS) Automated Geriatric Examination for Computer Assisted Taxonomy (AGECAT)*) et les troubles psychiatriques, somatiques et le fonctionnement cognitif évalués au moyen de l'examen CAMDEX. La variable SI a été opérationnalisée selon 3 conditions : soit vivre seul/ soit ne pas être marié ou plus marié/ soit ne pas avoir de support social et la variable FL par une question « vous sentez vous seul ou très seul ? ».

Les résultats de l'analyse descriptive à l'inclusion mettent en évidence 46 % des sujets vivant seuls, 50 % plus ou non mariés, 73,2 % sans support social, et 19,9 % ayant un ressenti de solitude. L'analyse bivariée montre que les conditions de SI vivre seul/ou non/plus marié sont associées à une augmentation du risque de démence, et la variable FL associée à un risque de démence encore plus important. Dans l'analyse multivariée, après ajustement, seule la variable FL reste significativement associée à un risque élevé de démence incidente (sujets FL vs non FL ; OR 1,64, 95% CI 1,05-2,56).

Les auteurs concluent que le vécu de solitude chez les personnes âgées peut être considéré comme un facteur de risque majeur pour la démence. Ni la dépression ni SI ne peuvent rendre compte de cette association, suggérant alors l'implication d'autres mécanismes : signe de la phase prodromale de la démence, atteinte des habiletés sociales, indicateur d'une personnalité vulnérable ou d'autres facteurs de fragilité.

### **Commentaires**

Cette étude est très intéressante et novatrice. Elle présente des points forts importants tels que la taille de l'échantillon et l'ajustement des facteurs de confusion. Contrairement à ce que considèrent les auteurs comme une limite de l'étude, la mesure de la variable subjective « ressenti de solitude » par une seule question nous semble tout à fait pertinente et facilement compréhensible par tout le monde. En revanche, la mesure de l'isolement social est plus discutable, car aucun indice quantitatif d'interactions sociales n'a été recueilli (ex taille du réseau, participation à des activités sociales, nombre de contacts quotidiens/hebdomadaires..). Par ailleurs, le mode de classification des cas de démences par le système automatisé GMS AGECAAT, contrairement à l'avis des auteurs, nous apparaît plutôt comme une limite qu'une force de cette recherche. Les auteurs discutent la baisse observée de l'association entre sentiment de solitude et risque de démence lorsqu'il y a ajustement sur le facteur isolement social dans le modèle. Ils montrent bien que, chez les personnes mariées et les personnes bénéficiant d'un support social, cette subjectivité est aussi associée à un risque de démence.

A l'avenir il serait intéressant d'étudier dans les cohortes prospectives, ce ressenti de solitude comme facteur de risque potentiel pour la démence ou le décès, avec des périodes de recul beaucoup plus importantes.

**Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Solitude, Psychologie, Démence, AMSTEL

6. Jessen F, Wolfsgruber S, Wiese B, Bickel H, Mosch E, Kaduszkiewicz H, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Luck T, Fuchs A, Weyerer S, Werle J, van den Bussche H, Scherer M, Maier W, Wagner M. **AD dementia risk in late MCI, in early MCI, and in subjective memory impairment.** *Alzheimers Dement* 2013 Epub

**Analyse critique:** Risque de démence de type Alzheimer chez des sujets MCI avancé, MCI léger ou ayant une plainte de mémoire.

### **Synthèse**

Introduction: Cette étude (German study on Aging, Cognition and Dementia in primary care patients (AgeCoDe)) avait pour objectif d'étudier la survenue de la démence de type Alzheimer (DTA), sur une période 6 ans de suivi, chez des patients MCI avancé (late MCI – LMCI), MCI léger (early MCI – EMCI), ou ayant une plainte de mémoire (SMI).

Méthodes: Les sujets ont été inclus par 138 médecins généralistes, dans 6 villes allemandes, entre 2002 et 2003. Les sujets étaient non déments et  $\geq 75$  ans à leur inclusion. La performance au rappel différé du test de mémoire verbale du CERAD permettait de classer les sujets : (i) LMCI ; performance  $>1,5$  SD, (ii) EMCI ; performance 1-1.5 SD, (iii) SMI ; performance  $<1$  SD. Les sujets ayant une performance  $< 1$  SD et ne présentant pas de plainte de mémoire constituaient le groupe contrôle (CO). Les sujets sans plainte de mémoire mais ayant une performance  $> 1$  SD ont été exclus des analyses. Chaque groupe a également été subdivisé en 2 selon la présence d'inquiétude (worries, concerns) quant à leur mémoire. Pour les analyses, les démences mixtes ont été regroupées avec les démences Alzheimer, et les sujets ayant évolué vers une démence non Alzheimer ont été exclus. Le risque de survenue de démence entre les groupes a été analysé par un modèle de Cox à risque proportionnel, ajusté sur l'âge, le sexe, le niveau d'étude, les symptômes dépressifs (GDS  $<6$  vs  $\geq 6$ ) et l'ApoE4.

Résultats : Un total de 2533 sujets ont été analysés : 863 CO, 1061 SMI, 251 EMCI et 358 LMCI. L'inquiétude quant à la mémoire était présente chez 261 (25%) SMI, 70 (28%) EMCI et 133 (37%) LMCI. Par rapport aux CO, le risque de survenue de démence était de 1.6 [IC95% 1.0 ; 2.4] chez les SMI, 3.1 [IC95% 1.9 ; 5.2] chez les EMCI et 7.27 [IC95% 4.8 ; 11.0] chez les LMCI. Dans le groupe des sujets présentant une inquiétude, les risques étaient de 2.4 [IC95% 1.4 ; 4.1], 2.5 [IC95% 0.9 ; 6.4] et 11.1 [IC95% 6.9 ; 17.9], ces risques étaient de 1.3 [IC95% 0.8 ; 2.0] (NS), 3.4 [IC95% 1.9 ; 5.8] et 5.6 [IC95% 3.6 ; 9.0] dans le groupe sans inquiétude.

Discussion et conclusion des auteurs : Le risque de démence est augmenté de manière ordonnée entre les groupes. Ce risque est similaire entre les SMI et les EMCI, si on se restreint aux sujets ayant une inquiétude, alors que ces risques diffèrent en l'absence d'inquiétude. Cela suggère l'importance de l'appréciation objective du sujet quand les performances sont bonnes. Cette appréciation subjective du sujet sur sa mémoire pourrait aider à différencier, quand les performances sont à peine altérées, un déclin normal lié à l'âge d'un déclin compensé. Finalement, cette appréciation personnelle pourrait être un marqueur robuste de changements cognitifs mineurs.

### **Commentaires.**

Cet article est particulièrement clair. Les méthodes sont très bien détaillées, et convainquent sur la faisabilité de ce type d'étude auprès de médecin généralistes. Les analyses statistiques sont simples. Il est dommage que les analyses ne portent finalement que sur 75% de l'effectif initialement inclus, ce qui nuit à la généralisation des résultats (exclusion des autres démences, des sujets sans ApoE4, des sujets sans plainte mais avec des performances diminuées).

Finalement, la discussion du rôle de l'appréciation objective du patient en tant que marqueur de l'évolution de la cognition est particulièrement intéressante.

**Analysé par Vincent Bouteloup, CIC-EC7 de Bordeaux**

**Mots-clés:** Alzheimer, MCI, Plainte mnésique

7. Lehmann M, Ghosh PM, Madison C, Laforce R, Jr., Corbetta-Rastelli C, Weiner MW, Greicius MD, Seeley WW, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, Miller BL, Jagust WJ, Rabinovici GD. **Diverging patterns of amyloid deposition and hypometabolism in clinical variants of probable Alzheimer's disease.** Brain 2013 Epub

**Analyse critique:** Profils divergents de dépôt amyloïde et d'hypométabolisme dans les variants cliniques de la Maladie d'Alzheimer probable

### **Synthèse**

Environ 15% des individus diagnostiqués avec une Maladie d'Alzheimer (MA) probable présentent un phénotype non-amnésique. On distingue en particulier deux formes focales de MA à début précoce, l'atrophie corticale postérieure (ACP; caractérisée par des troubles visuo-spatiaux) et le variant logopénique de l'aphasie progressive primaire (vlAPP; caractérisé par des troubles du langage). Dans ces formes, l'atrophie cérébrale et les lésions (dégénérescences neuro-fibrillaires de protéine Tau hyperphosphorylée) semblent se distribuer spécifiquement autour du cortex visuel (occipital) pour l'ACP, et en région temporo-pariétale gauche pour le vlAPP. En outre, il semble que dans la MA, la protéine Tau hyperphosphorylée soit capable de se propager de neurone en neurone, en suivant des réseaux fonctionnels spécifiques, qui deviennent progressivement neurodégénérants et dysfonctionnels. L'hypothèse principale des auteurs est que les lésions de MA apparaissent dans un réseau commun (réseau du mode par défaut, probablement), puis se disséminent de manière variable dans différents réseaux, et cette dissémination différentielle est reflétée par des présentations cliniques variables (par exemple, les déficits visuels dans l'ACP reflèteraient la dissémination des lésions dans le réseau visuel). En outre, les auteurs font l'hypothèse que ce mécanisme est relativement indépendant de l'amyloïde.

L'objectif était donc de comprendre les mécanismes qui sous-tendent l'hétérogénéité des phénotypes cliniques de la MA à début précoce, en utilisant de manière originale un protocole d'imagerie tri-modale combinant IRM volumétrique, 11C-PIB-PET pour la détection des dépôts amyloïdes et 18F-FDG-PET pour la mesure de l'hypométabolisme cérébral (un reflet de l'activité neuronale, donc de la neurodégénérescence).

Méthodes : Trois groupes de patients - MA précoce (n=17), vlAPP (n=12), ACP (n=13) - ont été comparés à un groupe contrôle (n=30 ; 10 ans plus âgés que les patients en moyenne). Tous les patients étaient PIB+. Résultats : Les profils d'hypométabolisme étaient syndrome-spécifique, touchant notamment plus le lobe temporo-pariétal gauche pour vlAPP et la région occipitale pour l'ACP. De plus, dans chaque groupe, le profil d'hypométabolisme était superposable à un réseau fonctionnel spécifique : réseau droit du contrôle exécutif pour la MA à début précoce ; réseau gauche du langage pour le vlAPP; réseau visuel supérieur pour l'ACP. Dans le réseau du mode par défaut en revanche, le niveau d'hypométabolisme était similaire pour les 3 groupes MA. Enfin, les profils de rétention PIB étaient diffus dans les 3 groupes MA et ne corrélaient pas spécifiquement à ces réseaux fonctionnels.

Conclusion : Les différents variants cliniques de la MA sont associés à une altération de différents réseaux fonctionnels spécifiques, qui sont directement reliés aux symptômes observés : MA précoce, réseau droit du contrôle exécutif, troubles amnésiques et dysexécutifs ; vlAPP, réseau gauche du langage, troubles du langage ; ACP, réseau visuel supérieur, troubles visuo-spatiaux.

### **Commentaires**

Cette étude très compliquée, bien menée, soutient l'hypothèse d'une transmission inter-neuronale de Tau le long de réseaux spécifiques, dont la neurodégénérescence conduit à différentes présentations cliniques de la MA, et cela indépendamment du mécanisme d'agrégation de l'Abeta (que l'on savait déjà moins corrélée que Tau à la neurodégénérescence et aux symptômes cliniques).

**Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Bordeaux**

**Mots-clés:** Alzheimer, Amyloïde, Hypométabolisme, Imagerie



8. Mawanda F, Wallace R. **Can Infections Cause Alzheimer's Disease?** Epidemiol Rev 2013 Epub

**Analyse critique:** Certaines infections peuvent-elles causer la maladie d'Alzheimer ?

### **Synthèse**

Très importante revue de la littérature sur la relation entre plusieurs infections et le risque de maladie d'Alzheimer. Les résultats obtenus sur le virus Herpes Simplex 1 (HSV-1), Chlamidophila Pneumoniae, Borrelia Burgdorferi et Helicobacter Pylori sont détaillés, tant dans les études épidémiologiques sérologiques que sur les données neuropathologiques. Les hypothèses physiopathologiques spécifiques ou non spécifiques sont détaillées. Malgré quelques évidences assez convaincantes, les résultats restent controversés et les auteurs ne s'engagent pas vraiment sur une hypothèse.

### **Commentaires**

Le travail de revue est remarquable comme d'habitude avec Epidemiologic Review. Cette revue apporte quelques arguments de plus à l'implication de la neuroinflammation dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Les données les plus convaincantes sont celles obtenues avec l'HSV-1, mais je ne peux pas être vraiment neutre dans cette appréciation. Cependant, les données récentes présentées au dernier congrès ADPD avec la cohorte suédoise de Betula, confirment les données de la cohorte Paquid...

**Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Bordeaux**

**Mots-clés:** Alzheimer, Infection, Facteur de risque, Revue de la littérature

9. Muayqil T, Camicioli R. **Systematic review and meta-analysis of combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine in Alzheimer's disease and other dementias.** *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2012 2(1):546-72.

**Analyse critique:** Revue systématique et méta-analyse de l'association des traitements anticholinestérasiques et de la mémantine dans la maladie d'Alzheimer et les autres démences.

### **Synthèse**

Les auteurs ont réalisé une recherche de l'ensemble des publications concernant la question de la bithérapie (en février 2011 puis mars 2012) en utilisant les bases de données classiques : MEDLINE/PubMed, EMBASE, Cochrane library etc. dont ils ont exclu les cas uniques. Les données concernant 971 patients MA ont été poolées dans un travail en aveugle. Une rigoureuse méthodologie statistique a été faite pour réduire les effets propres à chacune de ces études notamment la différence du nombre de sujets inclus dans chacune d'entre elles.

Les auteurs ont trouvé seulement 13 études dont les résultats étaient exploitables dont 3 en double aveugle (Tariot et al, Porsteinsson et al, et Howard et al.). L'étude DOMINO (Howard et al.) est la seule qui dispose d'un bras avec des sujets ne prenant que de la mémantine. Il apparaît un effet faible mais significatif de la bithérapie au stade modéré et sévère de la maladie versus la monothérapie par anticholinestérasique concernant les scores cognitifs (0.45-0.52;  $p < 0.0001$ ), les scores fonctionnels (0.23-0.3;  $p < 0.01$ ), et le NPI (3.7-4.4;  $p < 0.0001$ ). Trois des six études en ouvert (Farlow et al, Choi et al, Dantoine et al., Riepe et al, Olin et al, et Shua-Haim et al.) et 4 études de cohortes (Schneider et al, Lopez et al, Hartmann & Mobius, et Atri et al.) suggèrent les mêmes bénéfices modestes.


Les auteurs soulignent la nécessité de conduire d'autres études afin de conclure définitivement. Enfin, aucune étude exploitable concernant les autres causes de démence n'est disponible.

### **Commentaires**

L'intérêt de ce papier n'est pas tant de trancher en faveur de la bithérapie dans la MA (les auteurs insistent sur la prudence à garder compte-tenu finalement du peu de données disponibles) mais de la présentation dans des tableaux très informatifs des principales données des 13 études disponibles notamment de données qui ne sont pas rapportées dans toutes les études et donc pas comparées dans la méta-analyse, telles que les comorbidités ou le statut ApoE. Un article qui permet de relire nos classiques et de bien palper les insuffisances, points forts et spécificités de chacune des études.

**Analysé par Catherine Thomas-Antérion, Lyon**

**Mots-clés:** Alzheimer, Anticholinestérases, Mémantine

 Les analyses critiques de ces huit articles supplémentaires sont présentées dans la base **BiblioDem** et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé.  
<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.

1. Alves J, Magalhaes R, Thomas RE, Goncalves OF, Petrosyan A, Sampaio A. **Is There Evidence for Cognitive Intervention in Alzheimer Disease? A Systematic Review of Efficacy, Feasibility, and Cost-Effectiveness**. Alzheimer Dis Assoc Disord 2013 Epub.

**Analysé par Yannick Eon, ARS de Rennes**

**Mots-clés:** Cognition, Alzheimer, Revue de la littérature

2. Arrighi HM, Gelinas I, McLaughlin TP, Buchanan J, Gauthier S. **Longitudinal changes in functional disability in Alzheimer's disease patients**. Int Psychogeriatr 2013:1-9.

**Analysé par Fleur Delva, CMRR Bordeaux**

**Mots-clés:** Alzheimer, Pronostic, Capacités fonctionnelles

3. Borson S, Frank L, Bayley PJ, Boustani M, Dean M, Lin PJ, McCarten JR, Morris JC, Salmon DP, Schmitt FA, Stefanacci RG, Mendiondo MS, Peschin S, Hall EJ, Fillit H, Ashford JW. **Improving dementia care: The role of screening and detection of cognitive impairment**. Alzheimers Dement 2013 Epub.

**Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Bordeaux**

**Mots-clés:** Démence, Troubles cognitifs, Dépistage