

BiblioDem

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

Volume 10, Numéro 6 (juin 2013)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 14

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

 **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 signalisés 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

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. Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G, Kramer AF, Castro C, Middleton LE, Yaffe K. **The Mental Activity and eXercise (MAX) Trial: A Randomized Controlled Trial to Enhance Cognitive Function in Older Adults.** JAMA Intern Med 2013 1-8.

Analyse critique : L'essai MAX (Activité Mentale et eXercice physique) : un essai randomisé contrôlé pour améliorer les fonctions cognitives des personnes âgées.

Synthèse

Justification : Peu d'essais ont étudié l'effet combiné de l'activité physique et de l'entraînement cognitif sur l'amélioration des capacités cognitives des personnes âgées souffrant de déficiences cognitives. Objectif : Comparer l'effet de différentes combinaisons d'exercices physiques et d'entraînements cognitifs sur les fonctions cognitives de personnes âgées vivant à domicile et rapportant une plainte cognitive. Méthodes : l'étude a porté sur 126 volontaires inactifs âgés de 65 ans et plus et rapportant une plainte cognitive. L'entraînement cognitif s'est déroulé à domicile. Un groupe (MA-I) a été soumis à un entraînement intensif sur ordinateur, tandis que le groupe témoin (MA-C) visionnait des DVD éducatifs. L'entraînement physique a été dispensé au centre par un éducateur sportif. Les exercices étaient rythmés par des périodes d'échauffement, de récupération, de renforcement musculaire, d'étirement et de relaxation. La différence étant que le groupe d'intervention (EX-I) était soumis à 30 min d'exercices aérobiques et le groupe témoin (EX-C) à 30 min d'étirement et de tonification musculaire. Les participants ont été répartis au hasard dans 4 groupes : MA-I+EX-I; MA-I+EX-C; MA-C+EX-I et MA-C+EX-C. Le programme a été dispensé durant 12 semaines à raison de 1h/jr, 3 jrs/sem pour chaque activité. L'essai a été conduit en double-aveugle en intention-de-traiter. L'événement mesuré était la variation d'un score composite issu de 6 tests cognitifs évaluant la mémoire, l'apprentissage verbal, la fluence verbale, la vitesse d'exécution, les fonctions exécutives, la flexibilité mentale et la fonction visuo-spatiale. Résultats : Une amélioration significative de la fonction cognitive au cours du temps pour toutes les combinaisons d'interventions a été observée. Par contre, il n'y avait aucune différence significative entre groupes d'intervention et témoins, ni entre les 4 groupes randomisés. Par ailleurs, une augmentation du score, proche de la significativité, a été observée concernant l'entraînement cognitif intensif chez les participants ayant de faibles scores de mémoire à l'inclusion. Conclusion : Chez des personnes âgées inactives rapportant une plainte cognitive, 12 semaines d'un programme d'intervention combinant activité physique et entraînement cognitif améliorent la fonction cognitive globale. La quantité d'activité (1h/jr, 3 jrs/sem.) plutôt que le type d'activité serait impliquée dans cette amélioration.

Commentaires

Bien que cette étude souffre de quelques limites (effet d'apprentissage, participants volontaires compliants, avec un haut niveau d'éducation, manque de mesures objectives sur l'activité physique (intensité), pas d'évaluations cliniques des participants), l'analyse factorielle en 2 par 2 et l'utilisation de témoins actifs ont permis de tester l'effet simultané des 2 types d'intervention et d'intégrer l'interaction potentielle avec des facteurs tels que l'interaction sociale lors des exercices de groupes et la stimulation cognitive apportée par l'usage de l'ordinateur. Elle montre également une amélioration de la cognition dès 12 semaines, laissant présager un effet dose de telles interventions, qui par ailleurs, sembleraient profiter aux personnes les plus déficientes. Il est primordial que de telles études soient améliorées (représentativité, mesures objectives, biomarqueurs, etc.) et reproduites, afin d'identifier et de quantifier les bénéfices en termes cognitifs et fonctionnels d'interventions sur les habitudes de vie chez les personnes âgées à risque de démence.

Analysé par Arlette Edjolo, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Activité physique, Cognition, Essai clinique

2. Burnham SC, Faux NG, Wilson W, Laws SM, Ames D, Bedo J, Bush AI, Doecke JD, Ellis KA, Head R, Jones G, Kiiveri H, Martins RN, Rembach A, Rowe CC, Salvado O, Macaulay SL, Masters CL, Villemagne VL. **A blood-based predictor for neocortical Aβ burden in Alzheimer's disease: results from the AIBL study.** Mol Psychiatry 2013 Epub.

Analyse critique : Une prédiction sanguine de la charge en Aβ au niveau du néocortex dans la maladie d'Alzheimer : Résultats de l'étude AIBL

Synthèse

Devant le nombre croissant de patients présentant une maladie d'Alzheimer, le monde médical est mobilisé pour essayer de trouver des tests permettant d'identifier le plus précocement possible les sujets à risque de développer une Maladie d'Alzheimer (MA). Pour ce faire on dispose actuellement de deux types d'examen permettant de mettre en évidence l'accumulation cérébrale extracellulaire de peptides amyloïdes (Aβ), avec les limites qu'on leur connaît : radiologiques au travers de la tomographie par émission de positons (PIB-TEP), onéreux, biologiques avec les dosages de l'Aβ42 dans le liquide céphalo rachidien, invasifs. Dans ce contexte les auteurs australiens rapportent des résultats tirés de l'étude longitudinale et prospective AIBL (The Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle) menée sur une cohorte de 1090 sujets de plus de 60 ans, intégrant des données radiologiques, biologiques, cliniques, neuro psychologiques, environnementales. Les auteurs ont analysé en univariée, 176 marqueurs sanguins chez 1090 sujets dont l'apolipoprotéine E (protéine APOE et génotype), les taux d'Aβ1-40 et d'Aβ1-42 plasmatiques ainsi que le rapport des deux peptides. Parmi cette cohorte, 273 sujets répartis en trois groupes (sujets cognitivement normaux, atteints de déficit cognitif léger (MCI) ou souffrant de MA selon les critères NINCDS-ADRDA), ont eu également une imagerie des lésions amyloïdes par TEP employant comme traceur le 11C-Pittsburgh Compound-B (11C-PIB). Les données régionales (frontale, pariétale supérieure, latéro-temporale, occipitale, cingulaire antérieure et postérieure) ont été modélisées permettant, en prenant comme référence le cortex cérébelleux, de les classer en fonction du taux d'Aβ néocorticaux (NAB) en deux groupes : 160 dans le groupe avec un taux élevé (NAB+), 113 avec un taux faible (NAB-). Une cohorte de validation de 82 sujets issus de l'Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) a également fait l'objet d'analyses similaires et répartie en deux groupes : 59 NAB+, 23 NAB-

Résultats : De façon significative, il existe une prévalence plus importante de MCI et de MA dans le groupe présentant des taux élevés d'Aβ néocorticaux (NAB+). Il en est de même pour le nombre de sujets porteurs de l'allèle ε4 du gène de l'APOE (Cohorte AIBL : 106 dans le groupe NAB+, 32 dans le groupe NAB). Parmi les 176 marqueurs les auteurs ont retrouvé des différences significatives pour cinq d'entre eux : ainsi dans le groupe NAB+, les taux d'immunoglobuline M-1 (IgM-1) et de thyroxine libre (FT4) sont plus faibles (P = 0,019 et 0,009 respectivement), tandis que ceux de la protéine inflammatoire des macrophages (MIP-1 a) , du polypeptide pancréatique (PPY) et de la protéine d'adhésion (VCAM-1) sont plus élevés (P = 0,027, 0,01 et 0,01 respectivement).

Fort de ces résultats, six modèles intégrant ces paramètres biologiques aux données cliniques ont été générés pour une seconde analyse et appliqués aux 817 sujets de la cohorte AIBL n'ayant pas bénéficiés d'une imagerie et aux 82 de la cohorte d'ADNI. Ainsi le modèle M1, composé des neuf paramètres suivants [IgM-1, IL-17, PPY, VCAM-1, âge, peptide Aβ1-42, génotype de l'APOE, CXCL-13 (ligand de la chemokine 13) , et score à l'échelle d'Evaluation clinique de la démence (CDR)] a permis de prédire les taux de NAB d'un individu avec des sensibilité, spécificité, et aire sous la courbe, de respectivement 79,6 %, 82,4 % et 87,6 % dans la cohorte AIBL, résultats validés par la cohorte ADNI : 78,3 %, 76,3 % et 84,7 %.

Commentaires

Il semble s'agir de la première étude permettant au travers de dosage de certains facteurs sanguins de prédire les taux d'Aβ néocorticaux. Examens sanguins moins invasifs, reproductibles, de moindre coût tutoyant ainsi la définition du marqueur idéal, qui pourront être utilisés dans l'optique de la mise en place précoce de futures interventions thérapeutiques visant à stopper ou ralentir cette maladie dont les bases diagnostiques restent cependant à la lecture du modèle M1, très conventionnellesà suivre

Analysé par Jean Philippe Delabrousse-Mayoux, CM Bergerac

Mots-clés : Beta-amyloïde, Biomarqueurs sanguins

3. Cheng ST, Ip IN, Kwok T. **Caregiver forgiveness is associated with less burden and potentially harmful Behaviors**. Aging Ment Health 2013 Epub

Analyse critique : L'indulgence de l'aidant est associée à un fardeau et à des comportements potentiellement nuisibles moindres

Synthèse

Justification : Il est bien établi que les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) sont un prédicteur majeur de la charge de l'aidant. Outre le fardeau, ils peuvent amener les aidants à des sentiments de colère et de frustration. On a trouvé, notamment, que des niveaux élevés de fardeau et de colère étaient associés à des comportements abusifs ou potentiellement nuisibles. La littérature suggère aussi que lorsque l'on est frustré ou offensé par quelqu'un, l'indulgence permettrait souvent de faire face à ses émotions afin de ramener la relation à sa normalité. A ce sujet, l'indulgence peut être un mécanisme inexploré par lequel les aidants répondent aux SCPD en réduisant la colère et le ressentiment, tout en encourageant, en même temps, les actions bienveillantes envers le malade. La recherche suggère que les personnes indulgentes sont aussi meilleures dans le maintien de relations positives avec leurs partenaires. En outre, on peut s'attendre à ce que l'indulgence puisse supprimer l'apparition du stress parce qu'elle réduit la possibilité que les problèmes comportementaux du malade soient considérés comme un risque pour le bien-être. L'indulgence serait donc prédictive de la charge de l'aidant. De plus, nous pouvons penser que l'indulgence vient réduire les PHB (*potentially harmful behaviors*), définis comme « tout acte d'un aidant, volontaire ou non, qui nuit ou a la possibilité de nuire à un malade », et diminue en partie le fardeau. Toutefois, en dépit du rôle potentiel que l'indulgence de l'aidant peut jouer dans l'allègement du stress et la régulation des comportements négatifs, il n'existe pas de recherche sur ce sujet.

Objectif et hypothèse : L'étude se propose de rechercher si l'indulgence de l'aidant vis-à-vis des comportements irritants du malade est associée à un moindre fardeau et à moins de comportements potentiellement nuisibles de l'aidant. L'indulgence serait en partie un médiateur dans la relation entre des problèmes comportementaux et le fardeau, tandis que le fardeau serait un médiateur dans la relation entre l'indulgence et les PHB.

Méthodes : 76 aidants familiaux (de plus de 18 ans) de personnes démentes sont recrutés au moyen d'échantillonnages non représentatifs dans deux centres locaux de services pour la démence à Hong-Kong. On demande aux aidants de remplir un questionnaire anonyme évaluant les problèmes comportementaux des malades (avec une échelle mesurant la fréquence de ces comportements répartis en trois domaines : 7 items pour la mémoire, 8 items pour les comportements perturbateurs et 9 items pour la dépression) ; le fardeau de l'aidant (avec l'échelle de Zarit), les PHB (avec une échelle évaluant cinq items de maltraitance psychologique et cinq items de maltraitance physique) et l'indulgence (avec une échelle mesurant les réponses face aux offenses personnelles et l'indulgence face aux comportements perturbateurs du malade).

Principaux résultats : Les analyses de régression effectuées avec les trois domaines des SCPD, séparément (mémoire, comportements perturbateurs, dépression) confirment globalement le modèle de médiation mis en hypothèse. Dans ces trois domaines, seuls les comportements perturbateurs et la dépression étaient significativement associés à l'indulgence de l'aidant, seules deux trajectoires de médiation des SCPD aux PHB sont testées. Dans la première, l'indulgence est un médiateur partiel de la relation entre les comportements perturbateurs et le fardeau, et, en même temps, le fardeau est un médiateur partiel de la relation entre l'indulgence et les PHB. Dans la seconde trajectoire, l'indulgence est un médiateur partiel de la relation entre la dépression et le fardeau, et, à

nouveau, le fardeau est le médiateur partiel de la relation entre l'indulgence et les PHB. En ce qui concerne la relation entre les trois domaines des SCPD et les PHB, aucun des trois domaines des SCPD n'est associé aux PHB après contrôle de l'indulgence et du fardeau.

Conclusions : Comme prévu, l'effet de l'indulgence sur les PHB des aidants est partiellement influencé par le fardeau, et ce résultat rejoint les données de la littérature. Les résultats permettent de penser aussi à plusieurs mécanismes pour expliquer l'effet de l'indulgence sur la réduction des PHB : L'indulgence peut diminuer l'apparition de PHB en supprimant le stress - Certains comportements violents des aidants étant la conséquence de la colère et de la frustration, l'indulgence pourrait réduire les PHB en résolvant ces émotions négatives – Enfin, comme l'indulgence encourage des actions bienveillantes et concerne le bien-être du malade, la possibilité des comportements violents serait réduite. Dans l'ensemble, les résultats montrent l'importance de réduire la perception du fardeau par les aidants et la manière de faire ceci pourrait être d'apprendre aux aidants à être plus indulgents vis-à-vis des problèmes comportementaux du malade.

Commentaires

L'article montre qu'il reste encore de nombreux facteurs à explorer pour comprendre le fardeau de l'aidant et ses conséquences sur les relations entre l'aidant et le malade. Comme les auteurs le reconnaissent eux-mêmes, les conclusions de leur recherche restent limitées par la taille de l'échantillon, et plus encore, selon nous, par le fait qu'il y a, pour l'instant, insuffisamment de travaux sur la mesure même de l'indulgence et sur les facteurs cognitifs et émotionnels qui la composent et l'influencent.

Ils citent bien, parmi ces facteurs, le rôle de la religion et de l'empathie ; mais nous en voyons beaucoup d'autres tels que les représentations de la maladie d'Alzheimer, les connaissances sur la maladie, les difficultés matérielles que doit affronter l'aidant, son réseau de soutien social...

Pour nous, cette recherche a surtout un intérêt en particulier : celui de montrer l'urgence de s'intéresser, aujourd'hui, aux conséquences du fardeau non seulement sur l'aidant, mais sur l'ensemble des interrelations entre l'aidant et le malade.

Analysé par Jean Bouisson, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Aidants

4. Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB. **Brain changes in older adults at very low risk for Alzheimer's disease.** J Neurosci 2013 33(19):8237-42.

Analyse critique : Changements cérébraux chez des personnes âgées à très faible risque de maladie d'Alzheimer

Synthèse

La lente apparition de la maladie d'Alzheimer (MA) rend difficile la distinction entre changements cérébraux chez des personnes âgées saines et MA naissante. Des changements à un an, avec une forte composante fronto-temporale, ont été démontrés chez des adultes âgés, sans que l'on puisse exclure l'influence d'une MA précoce non détectée.

En utilisant les données d'ADNI (*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative*), les auteurs ont donc défini plusieurs populations à faible risque d'avoir une MA sous-jacente à partir des données de 3 (voire 4 années) de suivi. Ils ont alors étudié l'atrophie cérébrale mesurée par IRM chez ces personnes durant la première année de suivi.

La principale population à faible risque était constituée des 132 personnes âgées qui n'avaient pas de diagnostic de MA ou de troubles cognitifs légers (MCI) durant trois années de suivi. Des sous-populations étaient ensuite définies selon différents critères : un suivi de 4 ans sans diagnostic MCI/MA (79 personnes) ; pas de changements au MMSE et à la somme des cases CDR (79 personnes) ; négatifs pour l'APOE $\epsilon 4$ et ayant une mesure d'A $\beta 42$ dans le liquide céphalo-rachidien à l'inclusion considérée comme normale (37 personnes) ; obtention après 3 ans d'au moins 90 % du score obtenu à l'inclusion pour le rappel libre et différé des 15 mots de Rey (RAVLT) pour 42 personnes. À des fins de comparaison, les auteurs ont aussi défini deux populations à haut risque : 213 personnes avec un diagnostic stable de MCI et 122 patients MA.

Pour tous ces échantillons de personnes considérées à faible risque de MA sous-jacente, des atrophies significatives ont été observées dans tout le cerveau. L'atrophie était particulièrement prononcée dans le réseau du mode par défaut, correspondant fortement aux descriptions précédentes d'une composante fronto-temporale du vieillissement sain. Les taux d'atrophie et leur distribution topographique étaient remarquablement comparables entre les différents sous-groupes.

En comparant les populations à faible et à haut risque, les auteurs trouvent des similitudes pour les atrophies relatives des régions temporales (médiales et latérales) et des dissemblances pour les atrophies relatives des régions orbito-frontales. Enfin, l'atrophie de l'hippocampe prédisait des changements dans les tests de mémoire, sans autre influence des atrophies mesurées dans des zones du réseau du mode par défaut.

Les auteurs concluent qu'il est donc possible de détecter des évolutions à 1 an des volumes cérébraux régionaux même chez des adultes âgés qui sont peu susceptibles d'être dans un stade de MA pré-symptomatique.

Commentaires

Cet article présente des résultats intéressants, pour une stratégie d'analyse qui sera probablement répétée ultérieurement au cours du suivi d'ADNI.

Les auteurs mettent en évidence chez des personnes a priori indemnes de MA des atrophies dans des zones qui sont aussi des prédicteurs de MA, et discutent avec clarté des différents mécanismes potentiels qui peuvent relier changements cérébraux et vieillissement normal ou pathologique.

Analysé par Rémi SITTA, CIC-EC7 Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Imagerie

5. Gill DP, Hubbard RA, Koepsell TD, Borrie MJ, Petrella RJ, Knopman DS, Kukull WA. **Differences in rate of functional decline across three dementia types**. *Alzheimers Dement* 2013 Epub

Analyse critique : Différence de l'évolution du déclin fonctionnel dans trois types de démence

Synthèse

Les auteurs ont estimé le déclin des capacités fonctionnelles chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA), de démence à corps de Lewy (DCL) et de démence vasculaire (VaD). Ils ont utilisé les données de l'Uniform Data Set (UDS). L'UDS est une base de données qui regroupe depuis septembre 2005 une série de cas cliniques de patients bien caractérisés de 32 *Alzheimer's Disease Centers* des Etats-Unis. Dans le cadre du protocole UDS, après une visite initiale, les patients doivent être réévalués tous les ans. Pour sélectionner l'échantillon d'étude, les auteurs ont appliqué de nombreux critères de sélection sur l'âge, le score à la CDR, la durée du déclin cognitif et le nombre de visite réalisée. L'évolution des capacités fonctionnelles a été étudiée à partir du *Functional Activities Questionnaire* (FAQ). Ce questionnaire est posé à un informant, il est composé de 10 items qui mesurent les capacités du patient au cours des quatre dernières semaines dans les activités instrumentales de la vie quotidienne. Le score total varie entre 0 et 30, un plus haut score indiquant une incapacité plus importante.

Dans la base de données UDS, 8003 patients avaient un diagnostic clinique de MA, DLB ou VaD. Après l'application des critères de sélection, 3158 patients avaient au moins deux visites enregistrées dans la base de données UDS. Au cours du temps, le score moyen au FAQ augmentait (déclin fonctionnel). Il passait de 16,3 à la visite initiale à 25,1 à 5 ans. Les patients ayant un diagnostic de VaD déclinaient plus doucement que les patients ayant une MA (après ajustement sur l'âge, le sexe, la race, le statut marital, l'éducation, les comorbidités, la durée depuis les débuts des symptômes, et le statut cognitif). Il n'y avait pas de différence de déclin entre les patients VaD et DCL et entre les patients MA et DCL. Dans chaque groupe, le déclin était plus rapide pour les patients les plus jeunes.

Commentaires

Cette étude est très intéressante d'un point de vue méthodologique et nous montre les potentialités de la banque nationale Alzheimer en France. Concernant l'utilisation du score à la FAQ, comme dans la plupart des études sur l'évolution des capacités fonctionnelles, les auteurs utilisent le score en continu. Or cela ne permet pas aux cliniciens de se représenter une évolution des capacités fonctionnelles d'un point de vue clinique. Par contre, il existe peu de littérature sur l'histoire naturelle de l'évolution des capacités fonctionnelles dans la maladie d'Alzheimer et d'autant plus dans les autres types de démences telles que la DCL et la VaD. A ma connaissance seulement deux études ont déjà comparé pour une les MA et les VaD et pour une autre les MA et les DCL et les résultats sont contradictoires.

Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Capacités fonctionnelles, Pronostic, Démence à corps de Lewy, Démence vasculaire, Alzheimer

6. Harms M, Benitez BA, Cairns N, Cooper B, Cooper P, Mayo K, Carrell D, Faber K, Williamson J, Bird T, Diaz-Arrastia R, Foroud TM, Boeve BF, Graff-Radford NR, Mayeux R, Chakraverty S, Goate AM, Cruchaga C. **C9orf72 Hexanucleotide Repeat Expansions in Clinical Alzheimer Disease**. JAMA Neurol 2013:1-6.

Analyse critique : Les expansions des répétitions des hexanucléotides C9Orf 72 dans la maladie d'Alzheimer clinique

Synthèse

Introduction : Les répétitions d'hexanucléotides GGGGCC dans le cadre de lecture 72 du chromosome 9 (C9Orf72) peuvent se multiplier pour aboutir à un nombre de répétitions important (>1000) et sont identifiées comme la cause de la démence fronto-temporale (DFT) familiale et sporadique et la sclérose latérale amyotrophique (SLA). Le but de cette étude est d'analyser la présence de ces expansions de répétitions dans la maladie d'Alzheimer (MA) familiale d'apparition tardive.

Méthodes : Une étude cas-témoin a été menée à partir de sujets de la NIA-LOAD, incluant des familles ayant une histoire familiale de MA d'apparition tardive. L'analyse porte sur 872 MA et 888 témoins. Les expansions des répétitions ont été analysées. Un nombre de répétitions inférieur à 30 est considéré comme normal, un nombre supérieur à 1000 est compatible avec une DFT ou une SLA.

Résultats : Parmi les 872 cas, 5 ont montré un nombre de répétition anormal dont 3 (0,34 %) avait un nombre de répétitions supérieur à 1000. La famille 1 montrait des signes compatibles avec une DFT de présentation amnésique avec un diagnostic à 73 ans. Les familles 2 et 3 (âge de diagnostic 71 et 60 ans) avaient des informations cliniques disponibles limitées. Les 2 dernières familles avaient un nombre de répétitions entre 35 et 100 avec également peu de précisions cliniques.

Discussion et Conclusion : La fréquence des expansions C9orf72 est similaire à celle trouvée dans d'autres séries de MA mais plus faible que dans la DFT ou la SLA. Certaines familles diagnostiquées cliniquement MA sont également compatibles avec une DFT ayant une présentation amnésique, mais un diagnostic correct ne peut être affirmé qu'en présence d'une analyse anatomo-pathologique. Ceci indique que les mutations DFT sont courantes dans la MA et apparaissent indiscernables cliniquement de la MA. Il serait utile de considérer à la fois les gènes MA et DFT dans l'évaluation des familles ayant une forte histoire de maladie d'Alzheimer.

Commentaires

Ce travail montre que des gènes associés à la DFT sont également représentés dans des familles cliniquement considérées comme MA. Les auteurs prèchent toutefois pour leurs paroisses qui renforce l'option du « tout génétique ». Aucune indication à tenir dans ces situations n'est donnée, et rien n'est évoqué sur l'éventuelle influence de facteurs environnementaux sur l'expression clinique de la maladie.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Alzheimer, Génétique, Démence frontotemporale, Sclérose latérale amyotrophique

7. Harris JM, Gall C, Thompson JC, Richardson AM, Neary D, du Plessis D, Pal P, Mann DM, Snowden JS, Jones M. **Sensitivity and specificity of FTDC criteria for behavioral variant frontotemporal dementia**. Neurology 2013 Epub

Analyse critique : Sensibilité et spécificité des critères de démence fronto-temporale (DFT) pour le variant comportemental de démence fronto-temporale (vcDFT)

Synthèse

Objectif : L'objectif était d'évaluer la sensibilité et la spécificité des critères actualisés pour le (vcDFT) sur une large cohorte de patients atteints de démence. Méthodes : La cohorte était constituée de 239 patients déments identifiés dans une équipe spécialisée dans les démences précoces et secondairement confirmés en post mortem par l'analyse anatomopathologique des cerveaux, qui constituait l'examen de référence (gold standard). Les patients avec une aphasie prédominante, des désordres moteurs ou une insuffisance d'information clinique étaient exclus. Les critères vcDFT ont été appliqués aux données cliniques anonymes tirés de l'évaluation initiale des patients par des enquêteurs qui ignoraient le diagnostic clinique et pathologique. La procédure consistait à étudier les rapports cliniques et à lister la présence ou l'absence de chacun des critères dont la détérioration progressive du comportement, la désinhibition comportementale, l'apathie, la perte de sympathie, un comportement persévératif, une hyperoralité, un déficit exécutif avec respect relatif de la mémoire et fonctions visuo-spatiales et un résultat d'imagerie compatible avec le diagnostic. Il était déterminé à partir du questionnaire si les cas avaient les critères pour un possible vcDFT (au moins trois des critères présents) ou d'un probable vcDFT. Résultats : La cohorte finale de l'étude comprenait 156 patients avec une prédominance de démence précoce. Les critères actualisés pour une possible DFT de variant comportemental avaient une sensibilité de 85 % et une spécificité de 82 %. Les critères de probable vcDFT avaient une sensibilité de 85 % et une spécificité de 95 %. Les faux positifs étaient principalement des patients avec maladie d'Alzheimer débutante.

Conclusion : Les critères actualisés de diagnostic montrent une haute sensibilité et spécificité quand ils sont appliqués à des patients avec une démence débutante. Ils fournissent par conséquent un outil utile à la fois pour les chercheurs spécialistes et les cliniciens en général mais il y aurait besoin d'études prospectives futures de sensibilité et spécificité impliquant un plus large spectre de patients avec démence.

Commentaires

Sachant que les DFT sont la seconde cause la plus importante de démence affectant les jeunes sujets et que sa reconnaissance clinique reste un challenge, du fait de son hétérogénéité clinique et des pathologies sous-jacentes, il semble important de montrer qu'ils ont à la fois une bonne sensibilité et une bonne spécificité. D'autres études avaient été réalisées auparavant mais les critères de DFT n'étaient pas évalués en aveugle car les enquêteurs connaissaient le statut clinique et anatomopathologique des patients. Concernant les faux positifs et faux négatifs : deux patients diagnostiqués cliniquement avec DFT et DFTL ne remplissaient pas les critères car avaient seulement deux symptômes comportementaux, montrant l'importance de l'expérience clinique. La majorité des faux positifs étaient des MA (reconnue pour simuler des DFT). Une force de cette étude était que les dossiers étaient tirés d'un même centre et donc que les patients avaient une évaluation diagnostique uniforme. L'étude a mis en avant le fait que les critères FTDC avaient une bonne sensibilité et spécificité, indiquant qu'ils étaient efficaces pour distinguer les DFTL et les autres pathologies. Concernant les critères, les changements des habitudes alimentaires ont une haute spécificité mais ne sont pas souvent présents et inversement le déficit exécutif avec respect de la mémoire et des fonctions visuospatiales est très sensible montrant l'importance de l'évaluation neuropsychologique dans la DFT. L'étude a eu des limites car la cohorte concernait des déments avec un âge de début précoce et les résultats ne s'appliquent pas à des déments à âge de début tardif.

Analysé par Flore Moulin, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence frontotemporale, Diagnostic

8. Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. **Monetary costs of dementia in the United States**. N Engl J Med 2013 368(14):1326-34.

Analyse critique : Coûts monétaires de la démence aux Etats Unis

Synthèse

Les auteurs ont estimé le coût de la démence en se basant sur l'étude Health and Retirement Study, cohorte populationnelle de personnes âgées de 51 ou plus. Un sous échantillon de 856 sujets âgés de 71 ans et plus constituant la cohorte ADAMS (*Aging, Demographics, and Memory Study*) a été évalué cognitivement entre 2001 et 2003. Les sujets étaient classés en trois catégories, démence, troubles cognitifs sans démence et cognition normale. Le diagnostic de démence était posé selon les critères de DSM-III-R et DSM-IV. Un modèle probabiliste de devenir dément a été élaboré à partir de la sous cohorte ADAMS en utilisant les évaluations cognitives (*Telephone Interview for Cognitive Status*) et fonctionnelles (ADL et IADL) effectuées aux suivis précédents. Ce modèle a été appliqué à l'ensemble de la cohorte HRS pour estimer la prévalence de la démence. Les données relatives aux coûts de prise en charge ont été obtenues pour tous les sujets HRS : Le reste à charge (hospitalisations, institution, consultations médicales, médicaments...), les soins remboursés par Medicare (70 % ont accepté l'accessibilité aux données médico administratives de Medicare), l'aide formelle et informelle à domicile (nombre d'heures d'aide pour les activités de la vie quotidienne apportée par des professionnels ou des proches) et le coût des séjours en institution. Le coût de l'aide informelle a été évalué au travers de deux approches : le coût de remplacement (on valorise le temps passé par le proche aidant par le salaire horaire d'un professionnel offrant le même type d'aide comme une auxiliaire de vie par exemple) et l'approche des salaires non perçus (valorisant le temps passé au plus proche de l'activité professionnelle, employé ou retraité, des individus). Enfin, le coût attribuable à la démence a été estimé à travers des modèles de régression associant le coût aux principales pathologies chroniques et caractéristiques socio démographiques. La présence d'une démence est associée à un coût de l'aide formelle de 33000\$ par an et par malade, ce coût est ramené à 28 500\$ lorsque les pathologies et caractéristiques socio démographiques sont prises en compte ; le principal facteur de coût est l'institutionnalisation (13900\$ suivi du reste à charge 5700\$). Le coût de l'aide informelle ne varie pas après prise en compte des ajustements mais varie considérablement en fonction des approches (27800\$ ou 13200\$). Au niveau national, le coût total de la prise en charge de la démence se situerait entre 159 et 215 milliards de dollars selon la méthode de valorisation de l'aide informelle, soit entre 678 \$ et 915 \$ par an et par américain de plus de 18 ans (soit près de 230 *Big Macs* par an).

Commentaires

Evidemment, des limites existent dans ce type d'étude, elles sont bien discutées, principalement l'imputation du statut de démence et le problème lié aux dépenses auto rapportées (pour les vrais déments de la cohorte HRS dont le statut a été imputé). La grande force et originalité de ce papier est d'essayer de quantifier le véritable coût attribuable uniquement à la démence principalement associée à la perte d'autonomie que ce soit à domicile ou en institution et très peu à la prise en charge médicale (2700\$ par an pour Medicare). A quand une telle étude en France en collaboration avec les conseils généraux et l'assurance maladie ?

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Coût, Etats-Unis

9. Mathis CA, Kuller LH, Klunk WE, Snitz BE, Price JC, Weissfeld LA, Rosario BL, Lopresti BJ, Saxton JA, Aizenstein HJ, McDade EM, Kamboh MI, Dekosky ST, Lopez OL. **In vivo assessment of amyloid-beta deposition in nondemented very elderly subjects.** Ann Neurol 2012 Epub

Analyse critique : Evaluation in vivo des dépôts amyloïdes chez les sujets très âgés non déments

Synthèse

Cette étude avait pour objectif de déterminer la charge amyloïde (PiB) chez des personnes non démentes et de la corrélérer au bilan neuropsychologique, à l'atrophie corticale (IRM), au statut ApoE et à la prise de Ginkgo biloba (Gb). Il s'agit d'une étude d'imagerie réalisée à l'issue de l'essai thérapeutique : *Ginkgo Evaluation of Memory Study* (GEMS), évaluant le Gb contre placebo pendant environ 6 ans.

Cette étude annexe a porté sur 190 personnes non démentes âgées de 85 ans en moyenne ; ayant terminé l'étude GEMS : la moitié ayant été sous Gb et l'autre moitié sous placebo. Les 150 personnes sans troubles cognitifs avaient un PiB positif dans 51% des cas, les 38 sujets MCI dans 68%. APOE 4 était retrouvé chez 30% des PiB positifs et 6% des PiB négatifs. La prise de Gb n'a entraîné aucune diminution de la charge amyloïde. Ils n'ont pas non plus montré de différence de trophicité corticale entre les patients PiB positifs et PiB négatifs.

Commentaires

Tout d'abord cette étude en imagerie fonctionnelle vient confirmer les essais cliniques sur l'absence d'action du ginkgo biloba sur le processus amyloïde chez les patients âgés. C'est en effet une cohorte qui a la particularité de concerner des gens très âgés (le plus jeune à 82 ans à l'inclusion). On voit que l'APOE4 reste un important facteur de risque de maladie d'Alzheimer même après 80 ans.

La charge amyloïde continue également sa progression avec l'âge, sans que cela soit systématiquement associé à un trouble cognitif ce qui vient confirmer les résultats de la cohorte neuropathologique des religieux (Bennett DA et al, 2006).

Analysé par Claire Boutoleau-Bretonnière, CMRR Nantes

Mots-clés : Amyloïde, Imagerie, Ginkgo biloba

10. Wilson RS, Nag S, Boyle PA, Hizez LP, Yu L, Buchman AS, Schneider JA, Bennett DA. **Neural reserve, neuronal density in the locus ceruleus, and cognitive decline.** *Neurology* 2013 80(13):1202-8.

Analyse critique : Réserve cérébrale, densité neuronale dans le locus coeruleus, et déclin cognitif.

Synthèse

Sur le thème de la réserve cérébrale, l'objectif de cette étude neuropathologique est d'examiner les associations entre la densité neuronale aminergique dans les noyaux du tronc cérébral, les lésions neurodégénératives et la modification de la cognition. Les participants étaient issus de la cohorte clinique *Rush Memory and Aging Project* (N=1536), dont l'éligibilité comprenait les critères d'acceptation d'une évaluation cognitive annuelle, et le consentement pour le don cérébral au décès. Sur les 548 patients décédés au moment de l'analyse, 431 autopsies ont été réalisées, dont 417 examens neuropathologiques. Parmi ces examens, 170 cas ont été sélectionnés afin d'avoir une large étendue des niveaux des fonctions motrices, cognitives et de dépression, obtenus à partir d'évaluations proches du décès. L'étude porte sur 165 cas, d'âge moyen 88,6 ans, nombre moyen d'années d'études 14,7 et comportant une évaluation cognitive annuelle (score composite) sur une période moyenne de 5,8 ans. Le décès des patients est survenu à 10,9 mois (moyenne) après la dernière évaluation. L'examen neuropathologique post-mortem, sur le tissu cérébral a donné lieu d'une part à une mesure de la densité neuronale /mm² (locus coeruleus (LC), noyau du raphé dorsal, substance noire, aire tegmentale ventrale), et d'autre part à une mesure immunohistochimique de la pathologie neurofibrillaire (DNF) et des corps de Lewy (CL) dans ces noyaux du tronc cérébral et dans les régions temporo-médiale et néocorticale.

Différents modèles statistiques ont été réalisés pour évaluer l'association entre les variables post-mortem et le niveau cognitif à la baseline, ainsi que le taux annuel de changement cognitif (exprimé en unité de cognition/an).

Les résultats montrent sur des analyses séparées, que la densité neuronale de chaque noyau du TC est associée à un déclin cognitif plus lent. Mais lorsque les 4 régions du TC sont analysées ensemble, seule la densité neuronale du LC reste associée à un déclin cognitif plus lent, de plus associée à un niveau cognitif à la baseline plus élevée. La charge en DNF et en CL, quelle que soit la région (TC et limbique/néocortex), est associée à un déclin cognitif plus rapide. L'association entre présence de CL et déclin cognitif plus rapide dans le LC est seulement retrouvée lorsque la densité neuronale est plus faible.

Les auteurs concluent que la densité des neurones noradrénergiques dans le LC pourrait être un composant structural de la réserve cérébrale.

Commentaires

L'étude est intéressante, bien faite. La force de ce travail est le nombre conséquent de prélèvements cérébraux post mortem examinés et la présence concomitantes de données cognitives en longitudinal sur une batterie complète de tests.

Les auteurs le précisent, il s'agit de résultats montrés à partir d'un échantillon sélectionné de cas, et dont la généralisation reste à démontrer.

Tout le contexte théorique dans lequel semble développé ce travail est peu abordé dans l'article ce qui ne facilite pas la compréhension du choix des régions d'intérêts ciblées (TC), et du choix du marqueur neuropathologique des lésions cérébrales (CL).

Ce travail s'appuie sur une hypothèse théorique toute récente dans la littérature, qui stipule que le système noradrénergique (NA) pourrait jouer un rôle clé dans la médiation de la réserve cognitive, en réduisant, à travers les indicateurs connus – niveau d'éducation/QI, activité mentale/engagement social- le risque de développer une maladie d'Alzheimer (MA). Selon ce modèle, deux mécanismes cérébraux impliquant le système NA seraient possible : soit la compensation (augmentation du volume cortical, de la connectivité, neurogénèse, synaptogénèse..), soit une action sur le processus pathologique (action anti-inflammatoire réduisant la toxicité amyloïde par exemple) soit les deux en même temps. Sur le plan structural, le tronc cérébral, en particulier le locus coeruleus région NA impliquée dans la régulation de plusieurs fonctions cognitives, serait concerné.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Réserve cognitive, Neuropathologie



Les analyses critiques de ces quatre 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. Ahl RE, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. **Defining MCI in the Framingham Heart Study Offspring: Education Versus WRAT-based Norms.** Alzheimer Dis Assoc Disord 2013 Epub.

Analysé par Véronique Guyomard, CMRR Angers

Mots-clés MCI, Diagnostic

2. Iuliano L, Pacelli A, Ciacciarelli M, Zerbinati C, Fagioli S, Piras F, Orfei MD, Bossu P, Pazzelli F, Serviddio G, Caltagirone C, Spalletta G. **Plasma Fatty Acid Lipidomics in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease.** J Alzheimers Dis 2013 Epub.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés Profil lipidique, MCI, Alzheimer

3. Margolin DH, Kousi M, Chan YM, Lim ET, Schmahmann JD, Hadjivassiliou M, Hall JE, Adam I, Dwyer A, Plummer L, Aldrin SV, O'Rourke J, Kirby A, Lage K, Milunsky A, Milunsky JM, Chan J, Hedley-Whyte ET, Daly MJ, Katsanis N, Seminara SB. **Ataxia, Dementia, and Hypogonadotropism Caused by Disordered Ubiquitination.** N Engl J Med 2013 Epub.

Analysé par Cécilia Maubaret, CMRR Aquitaine

Mots-clés Séquençage génome entier, Ataxie, Démence, Hypogonadisme, Ubiquitination

4. Mokri H, Matharan F, Peres K, Bouisson J, Dartigues JF, Amieva H, Dubois B. Le test des gobelets : normes et propriétés de détection d'un trouble cognitif chez des sujets sélectionnés en population générale Rev Neurol (Paris) 2013 Epub.

Analysé par Caroline Bourdais, CMRR Le Mans

Mots-clés Test, Norme