

## BiblioDem

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

Volume 10, Numéro 9 (septembre 2013)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 23

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 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](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. Gaboreau Y, Imbert P, Jacquet JP, Paumier F, Couturier P, Gavazzi G. **Factors Affecting Dementia Screening by General Practitioners in Community-dwelling Elderly Populations: A Large Cross-Sectional Study in 2 Areas of France.** Alzheimer Dis Assoc Disord 2013 Epub

**Analyse critique:** Facteurs affectant le dépistage des démences par les médecins généralistes auprès des populations âgées vivant à domicile

### **Synthèse**

Les auteurs ont mené une enquête en 2008 auprès des médecins généralistes ayant une activité de soins dans les départements de l'Isère et de la Savoie afin de déterminer les facteurs associés avec leurs attitudes et pratiques en matière de dépistage de la démence. L'enquête s'est déroulée en deux phases d'abord via internet pour 501 médecins puis par courrier pour ceux n'ayant pas répondu après trois relances.

Au total, 1836 médecins ont été contactés, sur les 501 médecins contactés par mail 226 ont répondu (45 %) et sur les 1610 contactés par courrier, seulement 500 ont répondu (31 %). Au total, 493 questionnaires ont été complétés (26.8 %). Une majorité de médecins (73 %) soutiennent l'utilité du dépistage annuel chez les personnes âgées de 75 ou plus mais seulement 25% déclarent procéder à un dépistage annuel et 17 % déclarent l'effectuer tous les 2 à 5 ans.

Dans le modèle final, le dépistage annuel était associé avec un âge plus élevé du praticien, la croyance en l'utilité du dépistage, un nombre plus important de visites par patients âgés et une proportion plus importante de déments dans la patientèle.

La principale barrière au dépistage annuel était la reconnaissance de difficultés sociales des soins apportés aux personnes âgées (qui concernait 70 % des médecins).

### **Commentaires**

Les limites méthodologiques de cette étude sont nombreuses et inhérentes à ce type d'enquête : faible proportion de questionnaires retournés et nombreuses données manquantes (le modèle final porte sur 50 % des questionnaires retournés).

Néanmoins, les résultats sont consistants avec les études sur le sujet ; ainsi au Canada, au Royaume Uni ou encore en Allemagne, une majorité de généralistes sont favorables au dépistage (entre 60 % et 80 %) mais une minorité l'applique (entre 20 % en Allemagne et 40 % au Royaume Uni). L'étude Baromètre santé de l'INPES menée en 2009 auprès d'un échantillon de 900 généralistes montrait que seulement 44 % des médecins ne trouvaient pas facile de donner des informations relatives aux aides sociales (ce qui est moins que dans cette étude), ces difficultés étaient associées au sentiment de malaise dans les relations avec les patients.

Cette barrière à informer ou collaborer avec les partenaires du secteur social pourrait expliquer en partie la reluctance du dépistage. Il serait intéressant de renouveler ce type d'enquête aujourd'hui, le déploiement des équipes spécialisées Alzheimer et des MAIA ayant pu faire évoluer les attitudes des généralistes.

**Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Alzheimer, Dépistage, Médecine générale

2. Gates N, Fiatarone Singh MA, Sachdev PS, Valenzuela M. **The Effect of Exercise Training on Cognitive Function in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials**. Am J Geriatr Psychiatry 2013 Epub

**Analyse critique:** Effet de l'exercice physique sur les fonctions cognitives des personnes âgées MCI : méta-analyse d'essais randomisés contrôlés.

### **Synthèse**

Objectif : Évaluer l'impact de l'exercice physique sur la cognition de personnes MCI de plus de 65 ans.

Méthodes : La qualité des études a été évaluée en utilisant l'échelle PEDro. Les données concernant les caractéristiques des participants, les interventions et les résultats ont été extraites, puis une méta-analyse a suivi.

Résultats : 14 essais randomisés contrôlés (ERC) répondaient aux critères d'inclusion. Soit 1695 participants de 65 à 95 ans. La qualité des études était modeste (score PEDro de 6/12), les tailles d'effet petites associées à une faible puissance statistique. Seulement 8 % des résultats cognitifs étaient statistiquement significatifs. La méta-analyse a relevé des effets faibles mais significatifs de l'exercice physique sur la fluidité verbale. En revanche, aucun effet significatif n'a été trouvé pour les autres mesures exécutives, mnésiques ou de traitement de l'information. En général, les résultats étaient contradictoires avec des bénéfices variant selon les types d'exercices et sur différents domaines cognitifs.

Discussion et Conclusion des auteurs: Au final, il y a peu de preuve que l'exercice physique améliore la fonction cognitive des MCI. Il est nécessaire de mettre en œuvre des essais randomisés contrôlés à grande échelle pour déterminer si l'exercice physique améliore la cognition ou réduit l'incidence de la démence chez les MCI. L'hétérogénéité des mesures cognitives a été un frein. Mais les auteurs discutent d'un effet différent selon le type d'exercice physique. L'aérobic seul a montré un bénéfice sur la fluidité verbale. L'entraînement musculaire de haute intensité isolé montre d'importants effets sur la mémoire. L'activité multimodale, n'a pas montré d'effet sur la cognition. Les auteurs relèvent le manque de suivi longitudinal (2 essais seulement). Ils pointent également le problème du transfert sur les activités de la vie quotidienne, la qualité de vie et le bien être psychologique.

### **Commentaires**

Tout d'abord, il persiste les problèmes de définition pour les concepts de MCI et d'exercice physique. De même, comme le signalent les auteurs, les mesures cognitives sont très hétérogènes et ne permettent pas de prédire un transfert sur les activités de la vie quotidienne.

Dans les études présentées, il semble également manquer, l'information concernant la pratique préalable ou non d'un exercice physique pour les personnes âgées. Pour les praticiens de consultation mémoire, l'intérêt de cette étude est limité et sans impact direct sur leurs pratiques.

Il faudra attendre de nouvelles études prenant en compte les remarques formulées par les auteurs pour connaître l'effet de l'exercice physique sur l'incidence de la démence chez les MCI.

**Analysé par Emmanuelle Kamara, CM Martigues**

**Mots-clés:** Activité physique, MCI, Cognition

3. Hooshmand B, Polvikoski T, Kivipelto M, Tanskanen M, Myllykangas L, Erkinjuntti T, Makela M, Oinas M, Paetau A, Scheltens P, van Straaten EC, Sulkava R, Solomon A. **Plasma homocysteine, Alzheimer and cerebrovascular pathology: a population-based autopsy study.** Brain 2013 136(Pt 9):2707-16.

**Analyse critique:** Homocystéine plasmatique, neuropathologie de la maladie d'Alzheimer et anomalies cérébrovasculaires : une étude basée sur des autopsies en population

### **Synthèse**

L'homocystéinémie est un marqueur sensible du statut en folates et vitamine B6. Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré que l'hyperhomocystéinémie pouvait être un facteur de risque de démence ou de déclin cognitif, avec cependant des résultats inconstants.

Cette étude avait pour objectif d'analyser l'association entre la concentration plasmatique en homocystéine à l'inclusion et les lésions neuropathologiques observées à l'autopsie (n=265) ou en IRM post-mortem (n=103) chez les participants de la cohorte finlandaise Vantaa 85+ suivis pendant 10 ans. Les individus dans le quartile le plus élevé d'homocystéinémie avaient un risque plus élevé d'avoir une dégénérescence neurofibrillaire plus importante, surtout chez les sujets déments ou présentant des infarctus cérébraux, et un stade de Braak élevé en autopsie, ainsi qu'une atrophie du lobe medio-temporal et plus d'hyper-intensités de la matière blanche périventriculaires en IRM post-mortem.

L'homocystéinémie n'était pas associée à la charge amyloïde, ni à la présence d'infarctus cérébraux ou à des hyper-intensités de la matière blanche profondes.

### **Commentaires**

Cette étude réalisée chez des sujets très âgés apporte des arguments pour un rôle physiopathologique d'une altération du métabolisme de l'homocystéine dans la maladie d'Alzheimer. En effet, la vitamine B12 et les folates sont des facteurs essentiels de la reméthylation de l'homocystéine en méthionine puis la formation de S-adenosine méthionine, le principal donneur de radicaux méthyl intervenant dans de nombreuses réactions biochimiques impliquées dans le fonctionnement cérébral.

L'association était plus prononcée chez les sujets présentant une pathologie cérébrovasculaire, malgré l'absence d'association entre cette dernière et l'hyperhomocystéinémie ; les mécanismes de cette interaction doivent être élucidés.

Cependant cette étude d'observation, réalisée chez des sujets très âgés, n'est pas exempte de confusion résiduelle par des facteurs liés à la fois à l'homocystéinémie et à la neuropathologie comme l'inflammation ou des déficits nutritionnels multiples. En effet, les nombreuses études d'intervention réalisées avec de l'acide folique associé ou non à d'autres vitamines du groupe B n'ont montré aucun impact sur la cognition, malgré un effet sur l'homocystéinémie.

**Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Homocystéine plasmatique, Alzheimer, Autopsie

4. Lowe VJ, Peller PJ, Weigand SD, Montoya Quintero C, Tosakulwong N, Vemuri P, Senjem ML, Jordan L, Jack CR, Jr., Knopman D, Petersen RC. **Application of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association AD criteria to ADNI**. Neurology 2013 Epub

**Analyse critique:** Application des critères National Institute on Aging-Alzheimer's Association à l'étude ADNI

### Synthèse

Introduction : Les recommandations du National Institute on Aging-Alzheimer's Association publiées en 2011 pour le diagnostic de la démence due à la Maladie d'Alzheimer proposaient d'intégrer les biomarqueurs du LCR et l'imagerie pour affiner le diagnostic clinique de probable démence due à la MA (pAD) dans le cadre de la recherche, sans statuer sur les potentielles discordances entre différents marqueurs amyloïdes ou de lésion neuronale. Cette étude a pour objectif de décrire l'opérationnalisation des recommandations du NIA-AA intégrant les biomarqueurs.

Méthodes : étude transversale de la combinaison des biomarqueurs amyloïde (TEP PIB et/ou dosage de l'A $\beta$ 42 dans le LCR) et de lésion neuronale (IRM et TEP FDG) au moment du diagnostic de probable démence due à la MA (pAD) selon les critères NINCDS-ADRDA dans ADNI.

Résultats : Parmi 364 pAD, 212 ont eu des marqueurs amyloïdes et 92 ont eu une IRM et une TEP FDG réalisées. Sur ces 92, 48% avaient des marqueurs amyloïdes et une IRM et TEP FDG compatible avec une MA (NIA haute probabilité de MA), 36% avaient des marqueurs amyloïdes compatibles mais une discordance entre TEP FDG et IRM (NIA pAD avec probabilité intermédiaire de MA), 5% avaient des marqueurs amyloïdes compatibles mais une IRM et TEP FDG sans argument en faveur d'une MA (pas de correspondance avec une catégorie NIA selon les auteurs). Enfin 7 (8%) pAD avaient des marqueurs amyloïdes négatifs (seuil ADNI A $\beta$ 42 > 192 pg/ml ou PIB négatif), 6 (7%) ayant au moins une IRM ou TEP en faveur d'une MA (NIA pAD avec marqueurs non informatifs), 1 (1 %) ayant tous les biomarqueurs négatifs (NIA démence probablement non due à une MA). Les auteurs proposaient de considérer ces 5 groupes de patients comme respectivement : 1) à probabilité de MA très élevée, 2) à probabilité de MA élevée, 3) à probabilité intermédiaire de MA, 4) à probabilité basse de MA et 5) à probabilité élevée de non-MA.

Discussion et conclusion des auteurs : Entre 1 et 8% des patients diagnostiqués cliniquement comme pAD ont des marqueurs incompatibles avec l'étiologie MA. Une clarification des critères NIA est nécessaire. Les auteurs ont pris le parti de donner la priorité aux marqueurs amyloïdes et de considérer les marqueurs de lésion neuronale discordants comme positifs.

### Commentaires

Le principe de l'étude est intéressant car les recommandations NIA n'ont en effet pas envisagé toutes les discordances possibles dans les biomarqueurs. Néanmoins, l'échantillon de patients ayant au moins un biomarqueurs amyloïde, une IRM et une TEP FDG est de petite taille et ne permet pas d'aborder les éventuelles discordances entre A $\beta$ 42 dans le LCR et TEP PIB, ni entre tau dans le LCR et autres marqueurs de lésions neuronales. Les auteurs proposent d'aller plus loin que les recommandations actuelles du NIA en hiérarchisant les biomarqueurs et classant les marqueurs amyloïdes en 1er, solution envisagée par le NIA mais non retenue en l'absence d'évidence.

Les auteurs proposent une classification « Mayo » intégrant cette démarche sans évidence scientifique dans ce papier.

**Analysé par Olivier Marcy, CIC-EC7 Bordeaux**

**Mots-clés:** Diagnostic étiologique, Biomarqueurs, Alzheimer, Démence

5. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, Brayne C. **A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II**. Lancet 2013 Epub

**Analyse critique:** Comparaison de la prévalence de la démence à vingt ans d'intervalle chez des sujets de 65 ans et plus dans trois zones géographiques d'Angleterre : résultats de la Cognitive Function and Ageing Study (CIFAS) I et II.

### **Synthèse**

Les auteurs ont comparé la prévalence de la démence obtenue entre 1989 et 1994 dans l'étude CIFAS I et la même étude réalisée de 2008 à 2011 dans trois zones géographiques d'Angleterre : le Cambridgeshire, Newcastle et Nottingham. La prévalence standardisée sur l'âge et le sexe a diminué significativement entre les deux périodes passant de 8,3 % à 6,5 %. Le diagnostic est porté de manière analogue dans les deux études à partir d'un algorithme basé sur le système GMS-AGECAT validé lors de la première étude. Dans l'étude CIFAS II, le recueil des données a été réalisé en une seule visite au sujet, alors que deux visites ont été faites dans CIFAS I. La différence entre les deux études vient surtout du taux de participation qui est passé de 80% dans CIFAS I à 56% dans CIFAS II. Des analyses de sensibilités basées sur des hypothèses concernant les refus de participation confirment la baisse de prévalence. Des estimations sur la prévalence en Angleterre sont fournies. Le nombre de cas prévalent passerait de 884 000 cas dans les années 90 à 670 000 en 2010.

### **Commentaires**

C'est probablement la meilleure nouvelle de l'année peut-être de la décennie... si elle est vraie. Mais le travail n'est pas complètement convaincant. Malgré l'analyse de sensibilité, la baisse importante du taux de participation est une limite importante. Le diagnostic est algorithmique essentiellement basé sur un interrogatoire standardisé et des tests cognitifs dérivés du CAMDEX. Ce mode de diagnostic a l'avantage d'être comparable, mais la validité reste-t-elle la même à 20 ans d'intervalle ?

Quoi qu'il en soit, on ne va pas faire la fine bouche. Une baisse de la prévalence pourrait suggérer que la prévention marche notamment la progression générale du niveau d'études et le meilleur contrôle des facteurs de risque vasculaires.

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

**Mots-clés:** Démence, Prévalence, Angleterre

6. Mattsson N, Andreasson U, Persson S, Carrillo MC, Collins S, Chalbot S, et al. **CSF biomarker variability in the Alzheimer's Association quality control program.** *Alzheimers Dement* 2013 9(3):251-61.

**Analyse critique:** Variabilité des biomarqueurs du LCR (Alzheimer's Association quality control program.)

### **Synthèse**

Introduction: Dans le contexte de la maladie d'Alzheimer, les biomarqueurs du LCR sont largement utilisés, aussi bien en pratique clinique qu'en recherche. Les mesures de ces biomarqueurs sont sujettes à une grande variabilité entre les études, et ceux à cause de facteurs pré-analytiques, analytiques ou bien entre les méthodes/kit de mesures. Le programme international de contrôle qualité de l'Alzheimer's Association a pour but d'identifier et de quantifier ces sources de variabilité, et de proposer des actions pour améliorer la standardisation de ces mesures.

Méthodes: Sur la base du volontariat, les centres participants à ce programme devaient analyser 3 différents échantillons : 2 échantillons distincts et 1 échantillon identique d'années en années. Tous les échantillons ont été préparés par un laboratoire de référence suédois. Les échantillons devaient être intégrés au flux des prélèvements en routine du laboratoire, sans autre manipulation. Dans le même temps, les échantillons étaient analysés par 6 centres références. Les résultats présentés ici portaient sur 9 campagnes d'analyses, sur une période de 3 ans. La variabilité était estimée par des coefficients de variation (CV, ).

Résultats : Les CV entre laboratoires (n=84) variaient de 20 à 30%, de 5 à 10% pour les CV intra-échantillon et de 5 à 19% pour la variabilité longitudinale inter-laboratoire. Comme on pouvait s'y attendre, la variabilité inter-lot était faible par rapport à la variabilité inter-laboratoires (excepté pour la mesure de l'AB-42 en ELISA). L'analyse des caractéristiques des laboratoires et conditions d'analyse n'a pas permis de mettre en évidence de facteurs significativement associés à une modification de la variabilité. Finalement, malgré cette variabilité, en utilisant des seuils cliniques publiés pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, la concordance entre les laboratoires était très élevée.

Discussion et conclusion des auteurs: Globalement, la variabilité demeure trop élevée pour permettre l'utilisation d'une valeur seuil universelle dans un contexte spécifique. Les laboratoires doivent garantir la stabilité de ces mesures au cours du temps, et définir ces propres seuils en interne.

### **Commentaires**

Il s'agit d'un très bon travail sur l'étude de la variabilité. Les méthodes sont simples et appropriées, les résultats sont nombreux et précis. Les spécialistes de cette problématique trouveront de précieuses informations (aussi bien côté laboratoire que côté recherche).

Les cliniciens, quant à eux, pourront être alertés par la variabilité intrinsèque de la mesure de ces biomarqueurs et ceux d'autant plus que toutes les sources de variabilité issues du prélèvement et du stockage ne figurent pas dans ce

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

**Mots-clés:** Biomarqueurs, LCR

7. Narme P, Clement S, Ehrle N, Schiaratura L, Vachez S, Courtaigne B, Munsch F, Samson S. **Efficacy of Musical Interventions in Dementia: Evidence from a Randomized Controlled Trial.** J Alzheimers Dis 2013 Epub

**Analyse critique:** Efficacité des interventions musicales dans la démence : une étude contrôlée randomisée

### **Synthèse**

Objectif de l'étude : tester l'efficacité et la spécificité des interventions musicales chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de démence mixte en les comparant à un autre type d'intervention non pharmacologique qui est la cuisine. La justification : La Haute Autorité de Santé encourage le développement des thérapies non médicamenteuses. Parmi elle, l'intervention musicale connaît beaucoup de succès et les études antérieures non pas eu de méthodologie suffisante pour prouver son efficacité. Méthodes : 37 patients atteints de démence de type Alzheimer ou mixte, de stade modéré à sévère, ont été répartis aléatoirement dans 2 groupes pendant 4 semaines (2 heures d'intervention hebdomadaire) : - soit dans un atelier médical (18 patients) ; - soit dans un atelier culinaire (19 patients). L'état émotionnel (contenu du discours, expression faciale et humeur), les fonctions cognitives, les troubles du comportement et le retentissement sur la charge de travail des soignants ont été évalués : avant, après les 4ème et 8ème sessions, puis plusieurs semaines après les interventions (aux 2ème et 4ème semaines). Résultats : L'intervention musicale a eu un effet positif sur l'évaluation des expressions faciales, après les 4 premières sessions. L'atelier culinaire a permis un changement positif de l'humeur, durant toute l'intervention et cela a perduré deux semaines après la fin de l'atelier. L'impact cognitif s'est révélé négatif pour les deux groupes. Les deux ateliers ont permis de diminuer la sévérité des troubles du comportement durant les interventions, et ont amené la charge de travail des soignants, notamment jusqu'à la 4ème semaine après l'intervention pour le groupe musical. Discussion : L'atelier musical n'a pas permis d'obtenir une efficacité plus importante que l'atelier culinaire, concernant l'état émotionnel ou les troubles du comportement des patients atteints de maladie d'Alzheimer. On note simplement un bénéfice plus durable des ateliers musicaux sur la charge de travail des soignants et ce jusqu'à un mois après l'intervention. Par contre, aucune amélioration n'a été observée sur les évaluations cognitives. Conclusion. Cette étude a mis en évidence les bienfaits des thérapies non médicamenteuses, notamment sur l'état émotionnel, les troubles du comportement et la charge en soins du personnel qui s'occupe des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Les ateliers musicaux ne semblent pas plus bénéfiques pour les patients que d'autres thérapies non médicamenteuses, telle que la cuisine.

### **Commentaires**

Il s'agit d'une étude randomisée et contrôlée, dont l'objectif est de montrer la supériorité de la musique parmi d'autres interventions non médicamenteuses. Les critères d'inclusion utilisés ont été validés, il en est de même des échelles utilisées pour mesurer les caractéristiques observées. Il est à noter que les patients ont bien été randomisés dans les deux groupes et que ces derniers ne présentaient pas de différence significative concernant leur niveau de départ. Les échantillons sont petits : 48 patients inclus au départ, pour obtenir au final 37 patients répartis en deux groupes. La méthode d'analyse statistique a donc été adaptée ce qui représente certainement un point faible dans cette étude. Les évaluations se sont faites en aveugle, elles n'ont pas été menées par la personne qui a pratiqué les interventions. Par contre, nous pouvons nous interroger sur la préférence du thérapeute envers une activité par rapport à une autre. Il s'agit là peut être d'un biais méthodologique. Peut-être serait-il bon que ce soit la même personne qui dirige les deux interventions. Nous pouvons également nous interroger sur la durée de stimulation qui a été raccourcie à 8 heures, versus 16 heures dans d'autres études précédentes. Cela peut avoir un impact sur les effets des différents ateliers. Enfin, il a été fait le choix de comparer deux interventions non médicamenteuses, peut être manque-t-il un bras de patients utilisant la thérapeutique médicamenteuse usuelle sans stimulation particulière, afin de montrer que les changements ne résultent pas d'un effet placebo ou de variations naturelles de la maladie.

**Analysé par Barbara Rey, CH Pontivy**

**Mots-clés:** Démence, Thérapie non médicamenteuse, Musique



8. Okada H, Ouchi Y, Ogawa M, Futatsubashi M, Saito Y, Yoshikawa E, Terada T, Oboshi Y, Tsukada H, Ueki T, Watanabe M, Yamashita T, Magata Y. **Alterations in alpha4beta2 nicotinic receptors in cognitive decline in Alzheimer's aetiopathology**. Brain 2013 Epub

**Analyse critique:** Altération des récepteurs nicotiques  $\alpha 4\beta 2$  et déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer.

### **Synthèse**

Les dépôts de protéine bêta amyloïde sont une clé de la physiopathologie de la MA. Les études récentes en PET objectivent très souvent chez des sujets cognitivement sains, ces dépôts. Il reste donc à comprendre les liens entre ceux-ci (prédicteurs de pathologie mais pas toujours...) et la dégénérescence des voies cholinergiques. Une hypothèse (travaux in vitro) est l'impact du dépôt amyloïde sur les terminaisons cholinergiques spécialement au niveau des récepteurs nicotiques  $\alpha 4\beta 2$  et des récepteurs nicotiques  $\alpha 7$ . Actuellement, il est possible de visualiser in vivo en PET avec deux traceurs utilisés dans cette étude, le premier de ces deux types de récepteurs : le 11C-PIB et le 18F-2FA-85380 BPRI. De plus des données de la littérature montrent clairement le lien de ces récepteurs avec le fonctionnement de l'attention et de la mémoire. Les auteurs ont étudié 20 patients MA (âge moyen de 64,7+/-9,1, MMS moyen de 19,9+/-4,9) versus 25 témoins appariés. Tous les sujets non-fumeurs ont réalisé les deux examens à une semaine d'intervalle (pour les détails techniques, se référer à l'article). Ils ont tous passé un bilan cognitif assez extensif et notamment un bilan de mémoire (QM et Rivermead) et une évaluation des FE avec la FAB (BREF). Les valeurs plus basses en 18F-2FA-85380 BPRI dans la région frontale médiane et le noyau basal magnocellulaire des sujets MA étaient corrélées négativement avec les dépôts d'amyloïde en PIB dans la région frontale médiane mais bien avec celle du cortex pariétal médian (précunéus), expliquant que des sujets sains puissent avoir des dépôts d'amyloïde sans troubles cognitifs, certaines zones étant plus vulnérables que d'autres. La combinaison d'un dépôt de protéine dans le précunéus et l'atteinte des récepteurs dans la région frontale médiane et le noyau basal magnocellulaire pourrait être une clé de la maladie. A noter dans cette étude que les valeurs de 18F-2FA-85380 BPRI dans la région frontale médiane et le noyau basal magnocellulaire des sujets MA sont corrélées à la FAB confirmant le rôle des récepteurs dans les FE (dans cette étude, les scores des tests de mémoire ne sont par contre pas corrélés) ainsi que chez les témoins mais pour les valeurs de 18F-2FA-85380 BPRI dans les régions préfrontale et pariétale supérieure. L'impact éventuel des dépôts d'amyloïde sur la cognition des sujets âgés sans démence pourrait pour les auteurs, reposer sur un autre mécanisme que celui de l'atteinte des récepteurs cholinergiques/nicotiniques : la modification des réserves cognitives.

### **Commentaires**

Article passionnant car on sent que l'on est rentré dans une autre époque scientifique. Il faut s'accrocher pour le lire dans le détail : il faut nous préparer à voir fleurir cette littérature, donc allons-y ! Notons que dans le titre original, les auteurs utilisent le terme de Alzheimer's aetiopathology soulignant si nécessaire, que nous sommes bel et bien rentrés dans une phase d'exploration biologique des processus intimes des maladies dégénératives. La capacité de voir in vivo les récepteurs est sans nul doute une avancée considérable pour les études à venir. Il reste à définir les outils neuropsychologiques à utiliser pour mieux appréhender les supports biologiques des divers processus ou systèmes. Comprendre pourquoi le dépôt d'une même substance n'a pas le même impact chez tous les individus et probablement selon le terrain génique et le moment de l'attaque est un défi passionnant et il en découlera de nouveaux modèles et de nouvelles propositions thérapeutiques.

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

**Mots-clés:** Récepteurs nicotiques, Cognition, Alzheimer

9. Shulman MB, Harkins K, Green RC, Karlawish J. **Using AD biomarker research results for clinical care: A survey of ADNI investigators**. Neurology 2013 Epub

**Analyse critique:** Utilisation des résultats de la recherche pour la prise en charge clinique : enquête auprès des investigateurs d'ADNI

### **Synthèse**

Introduction: Jusqu'à présent, le protocole d'ADNI encourage le non rendu des résultats aux participants. Les raisons invoquées sont la protection des participants d'un quelconque préjudice, ainsi que la stricte communication de résultats ayant une utilité clinique. Le récent accord de la FDA concernant le Florbetapir (AV45, marqueur des plaques amyloïdes en TEP scan) a été l'occasion d'étudier les différents aspects liés à ce paradigme.

Méthodes : Les investigateurs, cliniciens et coordonnateur d'étude d'ADNI ont été invités à répondre à un questionnaire en ligne. Quatre grands domaines ont été explorés : (i) leur pratique concernant le rendu des résultats auprès des participants, (ii) leur attitude concernant le rendu des résultats de l'imagerie amyloïde (IA), supposant l'accord de la FDA pour l'AV45), (iii) les raisons motivant leurs attitudes, et (iv) leurs attitudes concernant l'intérêt clinique des évaluations faites dans le cadre du protocole ADNI (MMSE, GDS, CDR, IRM, TEP-FGD, charge amyloïde TEP et LCR). L'enquête a été effectuée 2 semaines avant l'accord de la FDA pour l'AV45.

Résultats : Le taux de réponse global était de 52 % (159/303) ; 139 sur les 159 (87 %) rapportaient un contact direct avec les participants, dont 62 médecins. Sur les 139, 40 % déclaraient ne jamais avoir eu de demande de rendu de résultat d'IA dans le groupe MCI (45 % dans le groupe normal). Pour le groupe AD, 91 % déclaraient ne jamais rendre de résultats d'IA (90 % pour les MCI, 94 % chez les normaux). Les mesures effectuées dans le cadre d'ADNI n'étaient pas utilisées pour informer le participant sur son risque de développer une démence de MA (risque « augmenté » ou « diminué ») pour 91 % des répondants chez les MCI (96 % chez les normaux). Supposant l'accord de la FDA pour l'AV45, 73 % des répondants acceptent de rendre des résultats d'IA chez les MCI (58% pour les normaux). Les données mesurées dans ADNI étaient considérées cliniquement intéressante dans environ 60 à 100 % des cas, et globalement plus pour les groupes MCI et AD.

Discussion et conclusion des auteurs: La majorité des investigateurs supportent l'idée d'un rendu de résultat d'IA chez les participants d'ADNI. Les résultats montrent qu'ils souhaitent que cela soit encadré de recommandations, et accompagné d'étude autour du développement et de la mise en place d'un tel processus.

### **Commentaires**

Il s'agit d'un article intéressant, principalement adressé au personnel impliqué dans la recherche clinique. Cet article a pour principale vertu de quantifier des attitudes face à des problématiques largement débattues dans le domaine de recherche sur la MA. Le lecteur appréciera la transparence des auteurs face aux attitudes des investigateurs participant à ADNI, bien que seulement 50 % des personnes concernées aient participé à l'enquête.

Souhaitons que la prochaine étape de ce travail consiste à mesurer qualitativement et quantitativement la mise en place et l'impact d'un changement de paradigme dans ADNI, si tant est qu'un tel changement ait lieu.

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

**Mots-clés:** Imagerie, Biomarqueurs

10. Sperling RA, Johnson KA, Doraiswamy PM, Reiman EM, Fleisher AS, Sabbagh MN, et al. **Amyloid deposition detected with florbetapir F 18 ((18)F-AV-45) is related to lower episodic memory performance in clinically normal older individuals.** Neurobiol Aging 2013 34(3):822-31.

**Analyse critique:** Une charge amyloïde élevée est associée à des performances faibles en mémoire épisodique chez des sujets âgés cliniquement normaux.

### Synthèse

L'évaluation des dépôts amyloïdes in vivo, désormais possible en imagerie moléculaire par TEP, a confirmé une augmentation de la charge amyloïde chez la majorité des patients atteints de MCI et MA, avec cependant de nombreuses plaques chez certains sujets contrôles. La question se pose donc de la signification fonctionnelle et de la valeur pronostique de ces dépôts amyloïdes chez des sujets cliniquement normaux. L'objectif de l'étude est de rechercher s'il existe une relation entre charge amyloïde et performances mnésiques chez des sujets âgés normaux. Les 78 sujets inclus ont participé à l'étude multicentrique de phase II de l'imagerie TEP avec du Florbetapir 18F, comme traceur. Pour être inclus dans cette sous-étude, les sujets avaient un MMSE > 29 et ne devaient pas avoir de plainte cognitive avérée, ne répondre aux critères ni de MCI ni de MA. L'imagerie TEP a été réalisée dans conditions classiques. L'analyse repose essentiellement sur les données d'une quantification relative de la fixation du traceur, le SUVR, (le cervelet étant la région de référence) dans six régions corticales. Les analyses ont été faites sur la fixation moyenne du traceur dans les six régions en prenant en compte la totalité de la population ou bien en contrastant deux groupes en fonction d'un seuil de fixation du traceur, les sujets sans (A $\beta$ -) et avec plaques amyloïdes (A $\beta$ +). Les proportions d'APO $\epsilon$  et d'histoire familiale de démence sont les mêmes que dans la population générale. Les sujets ont un niveau d'éducation élevé. Quand on considère les 78 sujets, la charge amyloïde, qui augmente significativement avec l'âge, est inversement corrélée aux performances mnésiques dans les tests WLM-I et WLMD et à l'ADAS score. Quand on contraste les 2 groupes A $\beta$ + et A $\beta$ -, les sujets A $\beta$ + sont significativement plus âgés et les performances à ADAS, DSS, WLM-I et WLMD sont significativement plus faibles. Les effets sur les tests mnésiques persistent quand on prend en compte l'effet de l'âge.

### Commentaires

Cette étude montre que la densité de plaques amyloïdes « silencieuses » au plan clinique est malgré tout associée à des déficits mnésiques subtils. Cette étude importante appelle quelques commentaires :

- l'exploration neuropsychologique est restreinte et il serait intéressant d'explorer d'autres fonctions cognitives
- les auteurs ont quantifié la fixation du traceur dans plusieurs régions du cerveau, mais n'ont réalisé les analyses que sur une valeur moyenne de la fixation corticale. Il serait intéressant d'analyser les données région par région, d'autant plus que le bilan neuropsychologique serait plus complet.
- Il serait intéressant de rechercher l'effet des plaques amyloïdes sur des paramètres fonctionnels, comme les données de TEP FDG ou IRMf afin de rechercher leur répercussion sur le fonctionnement cérébral.
- Les sujets sont globalement de haut niveau d'étude, et celui-ci ne peut donc pas être pris en compte.
- Enfin et surtout, la question essentielle de ces observations (discutée par les auteurs) est de déterminer la valeur pronostic de la présence d'une charge amyloïde élevée chez des sujets cliniquement normaux. Seule une étude longitudinale en population le permettra.

**Analysé par Michelle Allard, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Imagerie, Mémoire épisodique, Amyloïdes

11. Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, Shu H, Lee SE, Naasan G, Hegde M, Cornes SB, Henry ML, Nelson AB, Seeley WW, Geschwind MD, Gorno-Tempini ML, Shih T, Kirsch HE, Garcia PA, Miller BL, Mucke L. **Seizures and Epileptiform Activity in the Early Stages of Alzheimer Disease**. JAMA Neurol 2013 1-9. Epub

**Analyse critique:** Crises d'épilepsies, activités épileptiques aux stades précoces de la Maladie d'Alzheimer

### **Synthèse**

Objectif : 10 % à 22 % des patients avec une maladie d'Alzheimer (MA) vont présenter des crises d'épilepsie non provoquées, avec une fréquence plus élevée dans les cas de maladie d'Alzheimer familiale et à début précoce. Au travers d'une étude rétrospective sur un échantillon de petite taille de patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (MA) ou d'un MCI amnésique (aMCI) les auteurs ont voulu préciser la relation entre épilepsie et altération cognitive précoce, la sémiologie des crises et l'impact des traitements. Méthodes : A partir d'un suivi de 233 patients qui ont présenté un déclin cognitif entre 2007 et 2012 et qui ont été vus pour la plupart en consultation, ont été sélectionnés 54 patients MA ou aMCI présentant également une épilepsie (2 ou plusieurs crises non provoquées ou une première crise non provoquée avec une activité épileptique infra clinique sur l'EEG) non lésionnelle, en dehors des patients susceptibles d'avoir eu un traumatisme crânien léger (21%). 54 sujets se répartissant ainsi : 12 cas de aMCI avec épilepsie, 35 cas de MA avec épilepsie et 7 cas de MA avec une activité épileptique infra clinique (anomalies sur l'EEG) : 12 patients atteints de la MA ont eu une étude des marqueurs supplémentaires: (TEP, TEMP PIB, étude du LCR...) qui se sont tous avérés positifs en faveur d'une MA. 11 patients avec une MA ont eu une étude génétique pour l'APOE (4 étaient homozygotes E3/E3, 5 étaient E3/E4 et 2 étaient homozygotes E4/E4). Enfin il a pu être réalisé une autopsie chez deux patients du groupe MA confirmant le diagnostic. Résultats : L'incidence des crises semble être indépendante du stade de la maladie ; généralement les crises apparaissent au cours de l'évolution de l'affection et sont plus une conséquence de la perte neuronale et de la gliose. Dans les deux groupes (MA, aMCI) la survenue de crises ou la présence d'une activité épileptique infra clinique est associée à un déclin cognitif de début plus précoce en moyenne de 5 à 7 ans par rapport au groupe sans manifestations critiques : avant 65 ans dans 50 % des cas d'aMCI avec épilepsie versus 21 % des aMCI sans épilepsie et dans 51 % des cas MA épileptiques comparativement à 26 % des cas de MA sans épilepsie). Dans 47 % (22 patients sur 47), il s'agissait de crises partielles complexes qui dans 55% comportaient une sémiologie non motrice (phénomènes sensoriels, comportementaux, psychiques, végétatifs...) avec une prépondérance des anomalies dans les régions déficitaires (temporale, fronto-temporale, centrale) fournissant ainsi une hypothèse physiopathologique car pouvant être par le fait de remaniements des circuits hippocampiques à l'origine d'une sclérose méso-temporale retrouvée cependant que chez trois patients de l'étude à l'IRM et participer au déclin cognitif : l'EEG longue durée ou la vidéo EEG étant plus performant que l'EEG standard. Quatre anti-épileptiques ont été proposés le plus souvent en monothérapie : lamotrigine, lévétiracétam, phénytoïne (pratique US oblige) et acide valproïque. Deux se sont montrés plus efficaces lamotrigine (53 % sans crise, 41 % de répondeurs partiels) et lévétiracétam (44 % sans crise ; 50 % de répondeurs partiels) et mieux tolérés par rapport au traitement de référence la phénytoïne (17 % sans crise, 33 % partiel répondeurs) (P <,05). En revanche, les traitements bloquant les canaux sodiques (phénytoïne la carbamazépine, le phenobarbital benzodiazépines) sont susceptibles d'aggraver les fonctions cognitives chez les patients avec MA en accord avec les résultats obtenus, chez l'animal (souris transgéniques Amyloïde humaine protéine, hAPP) et doivent être évités dans l'absolu.

### **Commentaires**

Manque de puissance de cette étude avec quelques biais : centre prenant surtout en charge les démences précoces, population plus instruite sensibilisée aux manifestations épileptiques non motrices, méthode diagnostique non standardisée, mais étude qui mériterait d'être reprise sur une plus grande cohorte. Cependant elle met en exergue quelques points à retenir : 1) revenir aux fondamentaux et bien interroger les patients et les aidants car des troubles mnésiques ictaux peuvent être confondus et occultés, 2) l'EEG pourquoi pas mais privilégier la vidéo ou l'enregistrement longue durée, 3) enfin sur le plan thérapeutique éviter les traitements anti épileptiques bloquant les canaux sodiques susceptibles d'aggraver la fonction cognitive chez les patients avec MA et privilégier la lamotrigine ou le lévétiracétam qui même à faible dose supprime l'hyperactivation de l'hippocampe diminue l'activité épileptique chez les souris hAPP et améliore l'apprentissage et la mémoire dans ce modèle de MA comme chez l'homme. L'épileptogénèse cependant dans ce modèle animal semblant plus dépendre de la présence de la protéine tau et des niveaux anormalement élevés de peptides  $\beta$ -amyloïdes dans le cerveau.... A suivre

**Analysé par Jean Philippe Delabrousse-Mayoux ,CM Bergerac. Mots-clés:** Epilepsie, Alzheimer



Les analyses critiques de ces 12 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. Farfel JM, Nitrini R, Suemoto CK, Grinberg LT, Ferretti RE, Leite RE, Tampellini E, Lima L, Farias DS, Neves RC, Rodriguez RD, Menezes PR, Fregni F, Bennett DA, Pasqualucci CA, Jacob Filho W. **Very low levels of education and cognitive reserve: A clinicopathologic study.** Neurology 2013;81(7):650-657.

**Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Réserve cognitive, Niveau d'étude

2. Fotuhi M, Do D, Jack C. **Modifiable factors that alter the size of the hippocampus with ageing.** Nat Rev Neurol 2012;8(4):189-202.

**Analysé par Laure Servant, Angers**

**Mots-clés** Vieillesse, Hippocampe

3. Kumfor F, Irish M, Hodges JR, Piguet O. **The orbitofrontal cortex is involved in emotional enhancement of memory: evidence from the dementias.** Brain 2013 Epub.

**Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Emotion, Mémoire épisodique, Alzheimer

4. Musicco M, Adorni F, Di Santo S, Prinelli F, Pettenati C, Caltagirone C, Palmer K, Russo A. **Inverse occurrence of cancer and Alzheimer disease: A population-based incidence study.** Neurology 2013 Epub.

**Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Cancer, Alzheimer

5. Nebes RD, Snitz BE, Cohen AD, Aizenstein HJ, Saxton JA, Halligan EM, Mathis CA, Price JC, Kamboh MI, Weissfeld LA, Klunk WE. **Cognitive aging in persons with minimal amyloid-beta and white matter hyperintensities.** Neuropsychologia 2013;51(11):2202-2209.

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

**Mots-clés** Cognition, Personnes âgées

6. Peter J, Scheef L, Abdulkadir A, Boecker H, Heneka M, Wagner M, Koppara A, Kloppel S, Jessen F. **Gray matter atrophy pattern in elderly with subjective memory impairment.** Alzheimers Dement 2013 Epub.

**Analysé par Aurélie Poujois, CHU St Etienne**

**Mots-clés** Imagerie, Plainte mnésique subjective

7. Rhinn H, Fujita R, Qiang L, Cheng R, Lee JH, Abeliovich A. **Integrative genomics identifies APOE epsilon4 effectors in Alzheimer's disease.** Nature 2013;500(7460):45-50.

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** ApoE, Génétique

8. Roe CM, Behrens MI. **AD and cancer: Epidemiology makes for strange bedfellows.** Neurology 2013 Epub.

**Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Cancer, Alzheimer

9. Sachdev PS, Lipnicki DM, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, Wen W, Draper B, Slavin MJ, Kang K, Lux O, Mather KA, Brodaty H. **Factors predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognitive functioning: a population-based study.** PLoS One 2013;8(3):e59649.

**Analysé par Laurent Digabel, CH Saint-Nazaire**

**Mots-clés** Démence, Imagerie, Facteur de réversibilité

10. Yasar S, Xia J, Yao W, Furberg CD, Xue QL, Mercado CI, Fitzpatrick AL, Fried LP, Kawas CH, Sink KM, Williamson JD, Dekosky ST, Carlson MC. **Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study.** Neurology 2013 Epub.

**Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Anti-hypertenseurs, Alzheimer

11. Zimmerman S, Anderson WL, Brode S, Jonas D, Lux L, Beeber AS, Watson LC, Viswanathan M, Lohr KN, Sloane PD. **Systematic review: effective characteristics of nursing homes and other residential long-term care settings for people with dementia.** J Am Geriatr Soc 2013;61(8):1399-409.

**Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Institution, Démence, Revue systématique

12. Zwijsen SA, Kabboord A, Eefsting JA, Hertogh CM, Pot AM, Gerritsen DL, Smalbrugge M. **Nurses in distress? An explorative study into the relation between distress and individual neuropsychiatric symptoms of people with dementia in nursing homes.** Int J Geriatr Psychiatry 2013 Epub.

**Analysé par Valérie Bergua, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Aidants, Démence, Institution