

## BiblioDem

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

Volume 10, Numéro 9 (octobre 2013)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 13

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. Alperovitch A, Blachier M, Soumare A, Ritchie K, Dartigues JF, Richard-Harston S, Tzourio C. **Blood pressure variability and risk of dementia in an elderly cohort, the Three-City Study**. *Alzheimers Dement* 2013 Epub.

**Analyse critique:** Variabilité de la pression artérielle et risque de démence

### **Synthèse**

Un des objectifs principaux de l'étude des 3 Cités était d'étudier les facteurs de risque vasculaire des démences, et en premier lieu les relations entre tension artérielle et démence. Mais alors que les résultats sont très concordants quand la tension artérielle (TA) est mesurée en *midlife* montrant qu'une TA élevée est associée à un risque de démence ; les études longitudinales qui débutent chez les sujets âgés sont plus discordantes.

Ce papier présente une approche nouvelle pour étudier l'influence de la TA ; il propose de s'intéresser à sa variabilité, paramètre dont l'association avec les lésions vasculaires cérébrales et les AVC vient d'être montré.

Le coefficient de variation (CV) est défini à partir des mesures de PAS et PAD effectuées lors des trois premières visites dans l'étude à 0, 2 et 4 ans ( $CV = \text{écart-type} / \text{moyenne TA}$ ) considéré soit en continu soit en déciles. Son association avec le risque de démence à huit ans est examinée avec des modèles de Cox. De nombreuses analyses sont menées pour s'assurer de la solidité des résultats

Les analyses portent sur près de 6500 sujets dont 474 ont développé une démence au cours du suivi. Alors qu'aucune association n'est retrouvée entre niveau de PAS ou PAD à l'une des trois visites et démence incidente, une augmentation d'un écart-type du CV est associée à une augmentation de 10 % du risque de démence. Plus la variabilité augmente, plus le risque de démence augmente et l'effet est un peu plus important pour les démences vasculaires.

### **Commentaires**

Ce papier vient illustrer la nécessité de prendre en compte non pas uniquement le statut d'un sujet à un moment donné pour évaluer le risque de développer une pathologie mais également de considérer l'évolution de son statut. Ceci est démontré ici pour une mesure physique, la pression artérielle qui est influencée par de multiples facteurs et modifiée par la prise en charge médicamenteuse.

Dans une population âgée comme celle de l'étude 3C, près de 60 % des sujets sont hypertendus à l'inclusion et leur TA baisse en moyenne au cours du suivi. Les résultats obtenus suggèrent que l'intensité des fluctuations de la TA serait source d'hypoperfusion cérébrale et secondairement de déclin cognitif. L'association entre variabilité de la TA et démence persiste chez ceux dont la TA augmente au cours du suivi.

Ces résultats doivent être confirmés dans des travaux indépendants mais ils apportent dès maintenant un éclairage nouveau à la controverse sur les relations entre TA et démence.

**Analysé par Claudine Berr, CMRR Montpellier**

**Mots-clés:** Démence, Tension artérielle, Facteur de risque

2. Hurley RV, Patterson TG, Cooley SJ. **Meditation-based interventions for family caregivers of people with dementia: a review of the empirical literature.** Aging Ment Health 2013 Epub.

**Analyse critique:** Interventions basées sur la méditation chez les aidants familiaux de patients présentant une démence : une revue de la littérature empirique.

### **Synthèse**

Une récente méta analyse (Pinkart and Sorensen, 2003) portant sur la santé physique et psychologique des aidants âgés a mis en évidence des différences nettes sur le niveau de dépression, de stress, de bien être subjectif et sur le sentiment d'efficacité personnelle chez les aidants comparativement aux sujets âgés non aidants.

Récemment, les nouvelles approches psycho-corporelles de développement personnel de centration de l'attention, appelées techniques de « méditation », ont été appliquées chez des patients déprimés ou anxio-dépressifs. La littérature rapporte quelques études d'évaluation de ces interventions et mettent en évidence une réduction des symptômes dépressifs et du stress, chez des patients adultes jeunes ou âgés. Deux formes de « méditation » sont distinguées : 1- basée sur la concentration, où l'attention focalisée sur un objet, une image ; 2- basée sur la pleine conscience. Kabat-Zhin (2003) définit la pleine conscience (mindfulness) comme « un état de conscience qui résulte du fait de porter son attention d'une certaine manière, c'est-à-dire délibérément, au moment présent, sans jugement de valeurs sur l'expérience mentale vécue, qui se déploie moment après moment ». L'article est une revue de la littérature sur les études d'intervention utilisant ces techniques d'attention visant à diminuer la souffrance psychologique chez les aidants de patients déments et en particulier, agir sur la dépressivité et le fardeau perçu. Au total 8 études ont été incluses, parmi lesquelles 5 séries de cas et 3 contrôlées-randomisées (RCT). Sur l'ensemble des études, la moyenne des effectifs était de 22, et l'âge moyen 61 ans. 87 % étaient des femmes. L'attrition moyenne était de 12 %. Sur le critère d'évaluation dépression, 1/3 études RCT, et 3/5 études séries de cas montrent une baisse de la dépressivité. Sur le critère fardeau, 1/1 étude RCT et 3/4 études séries de cas montrent une baisse du fardeau subjectif, les 3 autres études n'ayant pas de mesure du fardeau. Les auteurs concluent à une bonne faisabilité de l'intervention basée sur la « méditation » et suggère qu'elle a un impact sur la détresse psychologique des aidants de patients déments. Toutefois, ils émettent des réserves en montrant les faiblesses méthodologiques des études et encouragent dans le futur à plus de rigueur, à augmenter la taille de l'échantillon, et à évaluer le suivi après la mise en place de séances *booster*.

### **Commentaires**

Ces pratiques basées sur l'attention, MBSR (Kabat-Zhin) et MBCT venant des thérapies cognitivo-comportementales (mindfulness based cognitive therapy), ont été introduites assez récemment pour aider à la prise en charge de la dépression, de la dépression chronique, du stress et de la douleur. L'idée d'une application chez les aidants de patients déments qui sont en souffrance psychologique est tout à fait intéressante. Cette revue de la littérature montre d'abord que l'intervention a une bonne adhésion dans cette population. La preuve de l'efficacité repose ici sur 1/3 d'essais contrôlés et 2/3 des séries de cas, donc d'un niveau encore faible. Mais de nouvelles études de type RCT sont préconisées à juste titre. Il nous semblerait plus adapté d'utiliser, dans le domaine thérapeutique, les termes « pratiques de l'attention, ou de la présence consciente » que « méditation » qui lui reste très lié aux différentes traditions spirituelles.

**Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Aidants, Démence, Revue de la littérature

3. Le Couteur DG, Doust J, Creasey H, Brayne C. **Political drive to screen for pre-dementia: not evidence based and ignores the harms of diagnosis.** Bmj 2013 347:f5125.

**Analyse critique:** Politique poussant à la détection de la pré-démence : pas de preuve d'efficacité et ignorance des dangers du diagnostic

### **Synthèse**

Dans cet article d'opinion, les auteurs analysent les raisons pour lesquelles ils considèrent que la détection des sujets au stade de pré-démence n'est pas justifiée, en soulignant les dangers d'une telle politique. En Angleterre et aux Etats-Unis entre autres, les politiques gouvernementales recommandent la détection systématique de la démence et du MCI. Ces recommandations ne sont pas justifiées dans la mesure où les critères de Wilson-Jungner de l'OMS ne sont pas vérifiés dans ce cas, notamment l'efficacité démontrée d'une intervention préventive ou curative.

Les auteurs soulignent l'incertitude du diagnostic de MCI et de son évolution, et les risques d'un diagnostic précoce notamment la stigmatisation des sujets, les risques d'un traitement anti-déméntiel inapproprié.

### **Commentaires**

Cet article est important dans le débat sur l'utilité de la détection systématique de la maladie d'Alzheimer avec l'émergence des biomarqueurs. Il reste cependant un peu ambigu dans la mesure où il ne sépare pas clairement ce qu'est la démence (avec un retentissement fonctionnel patent) de la pré-démence (sans retentissement fonctionnel patent). Il ignore aussi le bénéfice potentiel de l'évaluation neuropsychologique qui permettra dans le futur du malade de documenter un déclin, et par la même porter un diagnostic et un pronostic de manière plus valide.

Enfin l'article ne tient pas compte de certaines situations à risque d'accidents domestiques iatrogènes ou de la voie publique comme les sujets vivant seuls, les sujets sous anti-coagulants ou autres traitements complexes à surveiller ou les sujets conduisant leur voiture.

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

**Mots-clés:** Détection précoce, Démence

4. Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB. **Genetics of dementia**. Lancet 2013 Epub.

**Analyse critique:** Génétique de la démence

### **Synthèse**

Loy et al. rappellent en introduction les définitions et implications des formes mendéliennes vs. multigéniques ou multifactorielles de la Maladie d'Alzheimer (MA) et démence fronto-temporale (DFT) ainsi que l'importance de recueillir l'histoire familiale et le phénotype détaillé de la pathologie.

Les auteurs donnent la part belle aux formes mendéliennes (précoce et avec des personnes affectées à toutes les générations) pour lesquelles un diagnostic moléculaire est d'ores et déjà possible. Pour les formes multigéniques, le risque de développer la maladie pour les proches d'un malade est faible et les connaissances génétiques actuelles ne permettent pas de prédire ce risque. Pour les deux pathologies, MA et DFT, la fréquence des différentes mutations connues est présentée avec les corrélations génotypes/phénotypes permettant de classer les gènes à étudier en fonction du tableau clinique.

Un tableau présente la génétique des démences accompagnée de particularités cliniques (ataxie, dystonie, changement de la substance blanche en imagerie). Des conseils simples et primordiaux (informations pour les patients envisageant les tests génétiques pour les formes dominantes de maladie) sont donnés. Le bénéfice/risque du conseil génétique est aussi décrit en fonction des circonstances qui le motivent.

### **Commentaires**

Une revue très claire et didactique des données actuelles de la génétique de la MA et DFT. La revue s'adresse aux cliniciens et présente les données actuellement utilisables pour le diagnostic moléculaire. Ainsi, la revue se focalise majoritairement sur les formes familiales pour lesquelles la connaissance des causes génétiques est bien connue et exploitable. Les recherches en cours et futures pour les formes multifactorielles (analyse GWAS, future identification de variants fonctionnels...) sont peu abordées car leur utilité clinique actuelle est limitée.

**Analysé par Cécilia Maubaret, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Alzheimer, Démence fronto-temporale

5. Murray CJ, Richards MA, Newton JN, Fenton KA, Anderson HR, Atkinson C, et al. **UK health performance: findings of the Global Burden of Disease Study 2010**. Lancet 2013; 381(9871): 997-1020.

**Analyse critique:** Performance de la santé au Royaume-Uni : résultats 2010 de la Global Burden of Disease Study.

### **Synthèse**

Objectif : les auteurs examinent 3 points : les profils de dégradation de la santé au Royaume-Uni, les facteurs de risque majeurs expliquant ces profils et la comparaison d'indicateurs de santé parmi 15 pays de l'UE en 1990 et 2010. Méthodes : la GDB 2010 inclut 291 maladies, 1160 séquelles et 67 facteurs de risque pour 187 pays. Elle utilise plusieurs indicateurs de santé : les décès, les taux de décès, les années de vie perdues liées à la mortalité prématurée (YLLs), les années vécues en incapacité (YLDs), l'incapacité ajustée sur les années de vie (DALYs), l'espérance de vie en santé (HALE). Résultats : en termes de mortalité et d'incapacité, la santé globale s'est améliorée dans l'absolu entre 1990 et 2010, avec une augmentation de l'espérance de vie absolue de 4.2 ans [4,2-4,3]. Malgré ces évolutions, le Royaume-Uni se situait déjà sous la moyenne des 15 pays européens en termes de mortalité, de YLLs, et d'espérance de vie ajustée sur l'âge en 1990, et sa position relative s'est dégradée en 2010. Pour tous les groupes d'âge, certains facteurs ont contribué à l'augmentation de la mortalité prématurée entre 1990 et 2010 : la MA (+137% [16-277]), la cirrhose (65% [15-107]), les troubles liés à l'usage de drogues (577% [77-942]). Comparé aux 15 pays, le Royaume-Uni présente des YLLs significativement plus élevés notamment pour les maladies cardiaques ischémiques, maladies pulmonaires obstructives chroniques, ou les autres troubles cardio-vasculaires. Il n'y pas eu de modifications notables des YLDs selon l'âge et le sexe entre 1990 et 2010, et la mortalité spécifique par âge ayant diminué, la part de l'incapacité chronique a augmenté. Les principales causes de YLDs en 2010 ont été les troubles mentaux et du comportement. Pour la DALYs, le facteur de risque le plus important au Royaume-Uni était le tabac (11,8% [10,5-13,3]), suivi de l'augmentation de l'hypertension artérielle (9,0% [7,5-10,5]), et de l'IMC (8,6 % [7,4-9,8]). L'alimentation et l'inactivité physique ont représenté 14,3% ([12,8- 15,9]) en 2010. Conclusion : les performances du Royaume-Uni en termes de mortalité prématurée demeurent significativement en-dessous de la moyenne des 15 autres pays, ce qui appelle à des actions concertées en termes de politique de santé. Le fardeau grandissant de l'incapacité, notamment liée aux troubles mentaux, à l'usage de substances, aux troubles musculo-squelettiques et aux chutes méritent des réponses stratégiques multisectorielles.

### **Commentaires**

Malgré quelques limitations (absence de données pour certaines maladies ou séquelles, intervalles d'incertitude larges limitant la comparaison d'indicateurs sur la période et entre pays, absence d'informations concernant le rôle des déterminants sociaux...), cette étude montre qu'il est possible d'évaluer l'impact de politiques de santé à une échelle nationale, là où la France accuse encore un certain retard dans le domaine. Pour apporter un commentaire aux résultats de l'étude de FE Matthews et al. (Lancet, 2013, bulletin précédent), attestant d'une diminution de la prévalence de la démence en 20 ans en Angleterre, une des hypothèses avancées résidait dans un meilleur contrôle des facteurs de risque vasculaire. La présente étude montre que sur cette période, les progrès en terme de prévention de l'hypertension sont restés limités, puisque seul un tiers des hommes anglais hypertendus étaient suivis en 2009. Une progression générale du niveau d'études peut certes en partie expliquer cette diminution de prévalence, cependant un meilleur contrôle des facteurs de risque vasculaire, cela reste visiblement à discuter pour ce qui est de l'Angleterre.

**Analysé par Arlette Edjolo, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Santé globale, Angleterre

6. Teichmann M, Kas A, Boutet C, Ferrieux S, Nogues M, Samri D, Rogan C, Dormont D, Dubois B, Migliaccio R. **Deciphering logopenic primary progressive aphasia: a clinical, imaging and biomarker investigation**. Brain 2013 Epub.

**Analyse critique:** Analyse des données cliniques, d'imagerie, et des biomarqueurs utiles à la compréhension de l'Aphasie Primaire Progressive logopénique.

### **Synthèse**

Les auteurs de ce papier se propose de mieux « déchiffrer » ce qu'est l'Aphasie Primaire Progressive logopénique moins étudiée et connue que la forme agrammatique et la forme sémantique mais tout comme elles individualisée dans les critères de Giorno-Tempini (2011). Nos collègues de la Pitié-Salpêtrière ont recruté en 2 ans, 61 patients répartis en 11 APP agrammatiques, 24 APP sémantiques, 19 APP logopéniques (soit 31,1 % de l'ensemble). Notons au passage que 7 patients (11,5 %) étaient inclassables. Les 19 patients avec APP logopénique, 6 femmes et 13 hommes, tous droitiers, étaient âgés en moyenne de 66,5 (+/- 8,7) ans et leurs symptômes dataient de 3,2 (+/-0,6) ans. L'examen linguistique extensif, s'il confirma les difficultés de type « manque du mot » et de la mémoire de travail verbale, put montrer aussi des difficultés syntaxiques, de l'encodage phonologique et des représentations sémantiques. Plus de 80 % des sujets avaient des scores abaissés dans les épreuves globales (MMS, Mattis, BREF). L'empan verbal était réduit dans 63 % des cas et une apraxie idéomotrice modérée était observée dans 53 % des cas. Le SPECT (n=16 patients) confirma les données de la littérature avec hypométabolisme de la jonction temporopariétale gauche avec notamment une atteinte du gyrus temporal supérieur (aire 42 de Brodmann) et dans une moindre mesure des aires préfrontales 8, 9 et 46, tandis que la région hippocampique était intègre. Aucune atteinte de l'hémisphère droit n'était rapportée. L'IRM (n=15 patients) objectiva une atrophie de la jonction temporale gauche chez 87% des patients avec peu de sensibilité (60%) et peu de spécificité (72%) pour le diagnostic clinique. Enfin les biomarqueurs du LCR (n=13 patients) confirma le profil biologique de la MA dans 2/3 des cas. Le point capital est d'avoir suffisamment de patients dans les deux groupes pour identifier dans la forme MA, une atteinte clinique plus grave, débordant davantage vers les symptômes associés décrits ci-dessus (phonologie, sémantique, praxie) ainsi qu'une hypoperfusion plus importante et gagnant la région pariétale inférieure et les régions temporales médiane et postérieure. Ceci pourrait conduire à parler dans l'avenir non plus de l'APP logopénique mais « de complexe APP logopénique » avec deux formes identifiables.

### **Commentaires**

Ce travail qui concerne une des plus grosses séries d'APP logopénique publiée à ce jour nous rappelle que si les critères de 2011 sont bien opérationnels, des patients restent inclassables (10% des cas, ici) et que les patients avec APP logopénique peuvent ne pas avoir que des difficultés de type « manque du mot » et trouble de mémoire de travail verbale (répétition et compréhension des phrases longues). Une question est de savoir si on doit pour être opérant en clinique et favoriser un diagnostic précoce (et une prise en soin) regrouper les APP en trois formes « caricaturales » ou tenter de les subdiviser en complexe et sous-types... L'enjeu est peut-être différent en recherche ou dans l'évaluation des rééducations/remédiations entreprises. Un groupe de 19 patients (dont tous ne réalisent pas l'ensemble du bilan paraclinique) reste difficile à constituer y compris par un centre leader dans le domaine et plaide pour l'union des forces de tous les centres motivés par la question.

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

**Mots-clés:** Imagerie, Aphasie primaire progressive





Les analyses critiques de ces sept 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. Carcaillon L, Brailly-Tabard S, Ancelin ML, Tzourio C, Foubert-Samier A, Dartigues JF, Guiochon-Mantel A, Scarabin PY. **Low testosterone and the risk of dementia in elderly men: Impact of age and education**. *Alzheimers Dement* 2013 base.

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

**Mots-clés** Testostérone, Niveau d'étude, Démence

2. Chincarini A, Bosco P, Gemme G, Esposito M, Rei L, Squarcia S, Bellotti R, Minthon L, Frisoni G, Scheltens P, Frolich L, Soyninen H, Visser PJ, Nobili F. **Automatic temporal lobe atrophy assessment in prodromal AD: Data from the DESCRIPA study**. *Alzheimers Dement* 2013 base.

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

**Mots-clés** Lobe temporal, Imagerie, IRM, Alzheimer

3. Jucker M, Walker LC. **Self-propagation of pathogenic protein aggregates in neurodegenerative diseases**. *Nature* 2013 base;501(7465):45-51.

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Prion, Maladies neurodégénératives

4. Lin CH, Chen PK, Chang YC, Chuo LJ, Chen YS, Tsai GE, Lane HY. **Benzoate, a D-Amino Acid Oxidase Inhibitor, for the Treatment of Early-Phase Alzheimer Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial**. *Biol Psychiatry* 2013 base.

**Analysé par Marc Paccalin, CHU Poitiers**

**Mots-clés** Acides aminés, Inhibiteur

5. Razlighi QR, Stallard E, Brandt J, Blacker D, Albert M, Scarmeas N, Kinosian B, Yashin AI, Stern Y. **A New Algorithm for Predicting Time to Disease Endpoints in Alzheimer's Disease Patients**. *J Alzheimers Dis* 2013 base.

**Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Alzheimer, Décès, Institutionnalisation, Prise en charge permanente

6. Shulman JM, Chen K, Keenan BT, Chibnik LB, Fleisher A, Thiyyagura P, Roontiva A, McCabe C, Patsopoulos NA, Corneveaux JJ, Yu L, Huentelman MJ, Evans DA, Schneider JA, Reiman EM, De Jager PL, Bennett DA. **Genetic Susceptibility for Alzheimer Disease Neuritic Plaque Pathology**. *JAMA Neurol* 2013 base:1-7.

**Analysé par Cécilia Maubaret, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Alzheimer, Plaques neuritiques, Autopsie

7. van Harten AC, Smits LL, Teunissen CE, Visser PJ, Koene T, Blankenstein MA, Scheltens P, van der Flier WM. **Preclinical AD predicts decline in memory and executive functions in subjective complaints**. *Neurology* 2013 base.

**Analysé par Radka Kletchkova-Gantchev, CMRR Marseille**

**Mots-clés** Alzheimer, Biomarqueurs, Plainte mnésique