

BiblioDem

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

Volume 10, Numéro 11 (novembre 2013)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 12

La **veille bibliographique** est réalisée chaque semaine à partir de la base de données bibliographique PubMed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) qui répertorie la littérature scientifique internationale.

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

 **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. Ahmed S, Haigh AM, de Jager CA, Garrard P. **Connected speech as a marker of disease progression in autopsy-proven Alzheimer's disease**. Brain 2013 Epub.

Analyse critique: Le discours parlé comme marqueur de la progression de la Maladie d'Alzheimer confirmée sur un plan neuropathologique.

Synthèse

Cette étude cas-témoins a pour but d'examiner les modifications fines du langage parlé au cours de l'évolution de la démence de type maladie d'Alzheimer (MA), de la phase prodromale jusqu'au stade progressif de démence modérée, dans une série de cas, chez qui la neuropathologie Alzheimer a été confirmée post-mortem. Les échantillons de discours ont été recueillis à partir de l'épreuve de langage « Le vol de Cookies » extrait de la batterie d'évaluation du langage BDAE de Goodglass et Kaplan (1983). La tâche consiste à décrire librement une scène se situant dans une cuisine avec 3 personnages, la mère et ses 2 enfants. Le discours des sujets a été enregistré et analysé selon une méthode quantitative, avec 4 grandes composantes subdivisées elles-mêmes en différentes variables (production du langage, complexité syntaxique, contenu lexical, et erreurs de fluences). Par ailleurs, une analyse sémantique a été réalisée selon la méthode proposée par Croisile et al. (1996), à partir d'une grille de 23 unités sémantiques et 4 composantes de l'image. Les sujets ont été sélectionnés dans la cohorte longitudinale OPTIMA (Oxford Project to Investigate Memory and Ageing), personnes âgées vivant dans la communauté présentant ou pas une démence. Parmi 36 sujets normaux ou MCI (critères Petersen) déjà décrits dans un premier travail, 18 ont évolué vers la démence et ont reçu le diagnostic clinique de MA probable. Ce sous-groupe a été évalué à des intervalles de 6 à 12 mois jusqu'au décès. Un diagnostic de MA a pu être établi post mortem. 15/18 patients futurs MA ont pu être inclus dans cette étude ayant un examen de langage au stade MCI 6 à 18 mois avant le diagnostic. Un groupe de témoins a été constitué apparié sur âge/sexe/niveau d'étude. L'absence de pathologie MA cérébrale a pu être confirmée post mortem chez ces sujets. Par ailleurs, un sous-groupe de 9 patients parmi les 15 initiaux, a été constitué, les données neuropsychologiques étant disponibles au cours de la progression de la démence, au stade léger (MMS 21-24) et au stade modéré (MMS 10-20). Une première analyse du discours sur cas individuels, a montré que 2/3 des patients futur MA (stade MCI) ont des modifications significatives du langage mais avec une hétérogénéité, en moyenne 12 mois avant le diagnostic de MA, comparés à des sujets témoins. Ces altérations décrites sur un certain nombre de variables fines à ce stade ne sont pas forcément retrouvées au stade MA léger, suggérant ainsi l'impact de variables non langagières sur les performances. Une analyse de groupe à partir d'un score composite des différentes variables, montre un changement linéaire significatif du langage au cours de la progression de la maladie, du stade prodromal vers le stade modéré, touchant la complexité syntaxique, le contenu lexical et sémantique. Les auteurs concluent en faveur d'une altération progressive de l'intégrité du langage détectable dès le stade MCI/prodromal dans un sous-groupe de patients MA.

Commentaires

Le point fort de cette étude est de décrire des altérations du langage/discours oral dans un groupe de patients sélectionnés, évoluant à travers différents stades de la pathologie Alzheimer confirmée sur le plan neuropathologique. Ce travail nous suggère que dès le stade prodromal, le langage oral peut être touché, et les composantes qui caractériseraient le mieux l'altération progressive au cours de la MA seraient le contenu lexical et sémantique, ainsi que la complexité syntaxique, mais pas la production verbale, les erreurs phonologiques, ou les distorsions du langage. Toutefois, ces résultats reposent sur de petits effectifs, et une confirmation à partir de plus larges échantillons de langage est nécessaire.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Langage, Progression

2. Andrade-Moraes CH, Oliveira-Pinto AV, Castro-Fonseca E, da Silva CG, Guimaraes DM, Szczupak D, Parente-Bruno DR, Carvalho LR, Polichiso L, Gomes BV, Oliveira LM, Rodriguez RD, Leite RE, Ferretti-Rebustini RE, Jacob-Filho W, Pasqualucci CA, Grinberg LT, Lent R. **Cell number changes in Alzheimer's disease relate to dementia, not to plaques and tangles.** Brain 2013 Epub.

Analyse critique: Les changements du nombre de cellules dans la maladie d'Alzheimer sont liés à la démence et non aux plaques et aux dégénérescences neurofibrillaires.

Synthèse

L'objectif de ce travail était de rechercher une association entre la maladie d'Alzheimer et le changement absolu du nombre de cellules dans un cerveau vieillissant. L'implication de la démence sur le nombre de cellules neuronales et non neuronales était étudiée en comparant trois groupes (cerveaux de déments, cerveaux de malades d'Alzheimer asymptomatique, cerveaux normaux).

Méthodes : ont été inclus 14 cerveaux de femmes âgées entre 71 et 88 ans (5 pour le groupe contrôle, 4 pour le groupe asymptomatique et 5 pour le groupe dément). Le groupe dément et le groupe asymptomatique ont été diagnostiqués atteints de la maladie d'Alzheimer par histopathologie réalisée sur les hémisphères droits. Une mesure par fractionnement isotopique (qui détermine la composition cellulaire absolue des régions du cerveau) de 7 régions d'intérêt de l'hémisphère gauche du cerveau a été réalisée. Ont été utilisées des techniques de dissociation chimio-mécanique, de coloration des noyaux cellulaires, d'immunohistochimie et de comptage cellulaire.

Résultats : Une diminution du nombre de noyaux des neurones dans la formation hippocampique et dans la matière grise a été observée dans le groupe dément par rapport au groupe asymptomatique. Il n'y avait pas de diminution du nombre de cellules dans les cerveaux de patients asymptomatiques. Il était retrouvé une augmentation du nombre de cellules non-neuronales dans les régions du cortex et dans la substance blanche subcorticale des cerveaux de déments par rapport aux nombres observés dans les cerveaux des patients asymptomatiques et patients contrôles.

Conclusions : La diminution cellulaire est liée à la démence et non aux plaques et aux dégénérescences neurofibrillaires. Il existe une augmentation de la réponse gliale dans les cerveaux de patients déments par rapport aux patients asymptomatiques. Les sujets asymptomatiques présentant les caractéristiques histopathologiques de la maladie d'Alzheimer ne présentent pas de démence parce qu'ils ne montrent ni perte neuronale ni augmentation gliale.

Commentaires

L'article manque de rigueur et fait des conclusions très importantes avec trop peu de résultats : 1) L'effectif est très faible pour chaque groupe. 2) Une petite fraction des neurones n'est pas reconnue par le marqueur neuronal. 3) La population non neuronale observée n'est pas composée uniquement de la glie (la microglie, oligodendrocytes, astrocytes), mais aussi d'une fraction neuronale non marquée et d'une possible infiltration de macrophages. 4) Les auteurs avancent une augmentation de la réponse gliale chez le groupe des déments mais l'activité gliale n'a pas été observée dans cette étude (ICC).

Analysé par Laurie Argourd, CIC-EC Bordeaux

Mots-clés: Amyloïde, Alzheimer

3. Hughes TM, Kuller LH, Barinas-Mitchell EJ, Mackey RH, McDade EM, Klunk WE, Aizenstein HJ, Cohen AD, Snitz BE, Mathis CA, Dekosky ST, Lopez OL. **Pulse wave velocity is associated with beta-amyloid deposition in the brains of very elderly adults.** Neurology 2013 Epub.

Analyse critique: La vitesse de l'onde de pouls est associée au dépôt d'amyloïde beta dans le cerveau d'adultes très âgés.

Synthèse

De récentes études ont montré que la pression artérielle était associée au dépôt d'amyloïde beta ($A\beta$) dans le cerveau ; la rigidité artérielle pourrait jouer un rôle central dans cette association en diminuant la clairance de l' $A\beta$.

Objectif : analyser l'association entre dépôt d' $A\beta$ et la rigidité artérielle.

Méthodes : à partir d'un essai clinique plus large, les investigateurs ont sélectionné les 91 participants non-déments (âgés entre 83 et 96 ans) du site de Pittsburgh qui avaient effectué des examens IRM et TEP-PiB, ainsi que deux ans plus tard un examen clinique. Lors de cet examen étaient mesurées la pression artérielle, la pression artérielle moyenne et la rigidité artérielle (PA) par la vitesse de l'onde de pouls (VOP) pour plusieurs lits vasculaires : centrale (carotide-fémoral et cœur-fémoral), périphérique (fémoral-cheville) et mixte (cheville-bras). Ces mesures de rigidité artérielle étaient confrontées à l'imagerie TEP-PiB et à la mesure de lésions de la substance blanche (LSB), avec des ajustements pour l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle et traitement pour l'hypertension.

Résultats : 44 des 91 participants était classés $A\beta$ positif pour l'imagerie TEP. Ce classement était associé avec la VOP mixte, la PA systolique et la PA moyenne. Le volume de lésions de la substance blanche étaient quant à elles associées avec la VOP mixte, la PA systolique et la PA moyenne.

On observait un OR augmenté pour la VOP mixte comme pour la VOP centrale d'être classées $A\beta$ positif et volume de LSB élevé, même après prise en compte des mesures de pression artérielle.

Conclusions : la rigidité artérielle est bien associée au dépôt de plaques amyloïdes. Les associations diffèrent selon l'atteinte cérébrale observée et le lit vasculaire envisagé. La rigidité artérielle était la plus élevée chez les personnes qui avaient simultanément de forts niveaux de dépôt amyloïde et de lésions artérielles.

Commentaires

Étude intéressante avec une discussion étendue. Cependant, vu le nombre de catégorisations différentes présentées pour une même variable, ainsi que la fluctuation des niveaux de significativité, l'analyse souffre probablement du faible nombre de sujets. Cela demande donc confirmation sur un échantillon plus important.

Analysé par Rémi Sitta, CIC-EC7 Bordeaux

Mots-clés: Amyloïde, Imagerie, Rigidité artérielle

4. Jack CR, Jr., Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Lowe V, Vemuri P, Mielke MM, Jones DT, Senjem ML, Gunter JL, Gregg BE, Pankratz VS, Petersen RC. **Amyloid-first and neurodegeneration-first profiles characterize incident amyloid PET positivity.** Neurology 2013 Epub.

Analyse critique: Amyloïde en premier et neurodégénérescence en premier caractérisent l'incidence de la positivité à la TEP amyloïde

Synthèse

Dans le cadre de la cohorte populationnelle de la Mayo Clinic Study of Aging, 123 sujets normaux ayant eu une TEP amyloïde négative à l'entrée dans la cohorte, ont à nouveau eu une TEP amyloïde en moyenne 18 mois plus tard. 26 sujets initialement négatifs ont présenté une TEP positive au suivi soit une incidence de 13% par an pour une moyenne d'âge de 78 ans. Parmi ces 26 sujets ayant une TEP positive incidente, 11 (42%) avaient des signes de neurodégénérescence (atrophie hippocampique, TEP FDG ou les deux) initialement. Les auteurs discutent honnêtement ces résultats surprenants si le fameux modèle de Jack est vrai.

Commentaires

Il pourrait y avoir plusieurs chemins pour aboutir à la Maladie d'Alzheimer. La Maladie d'Alzheimer doit-elle être démembrée en Maladie d'Alzheimer avec présence de la cascade amyloïde prédominante initiale ou au contraire conséquence d'une neurodégénérescence préalable ? Les choses ne sont probablement pas aussi simples que Jack l'avait imaginé et les conséquences pour le développement des traitements anti-amyloïdes sont très importantes.

L'incidence annuelle de la positivité de la TEP paraît considérable à cet âge. Ces résultats doivent être confirmés car si c'est le cas, il s'agit là d'un critère de jugement qui pourrait être particulièrement pertinent.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Amyloïde, TEP

5. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. **Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease**. Nat Genet 2013 Epub

Analyse critique: La méta-analyse de 74 046 individus permet d'identifier 11 nouveaux loci de susceptibilité à la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Introduction : Le locus APOE est associé à la maladie d'Alzheimer (MA). De récentes analyses génome entier (GWAS) de population caucasienne ont permis d'identifier 11 loci de susceptibilité (nommés le plus souvent selon le gène le plus proche ABCA7, APOE, BIN1, CLU, CR1, CD2AP, EPHA1, MS4A6A-MS4A4E, CD33 et PICALM). Cependant, une large portion du risque génétique reste inexpliquée et le présent travail vise à identifier de nouveaux loci de MA. Méthodes : Méta-analyse génome entier en deux étapes pour des sujets descendants d'européens. Dans la première étape, un total de 11 863 202 SNPs (single nucléotide polymorphismes) génotypés et imputés ont été analysés chez 17 008 patients MA et 37 154 contrôles (issus des cohortes ADGC, CHARGE, EADI et GERAD) permettant de mettre en évidence 14 115 SNPs potentiellement associés à la maladie. Une micro puce permettant le génotypage de ces SNPs a été développée par Illumina et utilisée dans une deuxième étape pour 8 572 cas de MA et 11 312 contrôles. Résultats : Au cours de la première étape, en plus du locus APOE, 14 régions étaient associées à la MA avec une significativité suffisante ($P < 5 \times 10^{-8}$). Pour la deuxième étape, 14 445 SNPs potentiellement associés à la MA ($P < 1 \times 10^{-3}$) ont été testés permettant d'identifier 116 SNPs avec une association consistante dans les étapes 1 et 2. Ainsi, les loci définis par les gènes ABCA7, APOE, BIN1, CLU, CR1, CD2AP, EPHA1, MS4A6A-MS4A4E et PICALM ont été confirmés et de nouveaux loci associés à la MA mis en évidence : la région HLA-DRB5-DRB1 (codant pour le major histocompatibility complex, class II, DR β 5 et DR β 1), SORL1, PTK2, SLC24A4, ZCWPW1, CELF1, FERMT2, CASS4, INPP5D et MEF2C. Discussion et conclusion des auteurs : les auteurs discutent de la fonction potentielle des gènes localisés par les loci en précisant qu'ils s'agit là de gènes candidats (à ce loci) et que des études complémentaires seront nécessaires pour identifier les gènes et variants fonctionnels impliqués. Muni de ces nouvelles données, un tableau des « pathways » impliqués dans la MA est brossé : des cascades déjà connues dans la MA telle que la réponse immunitaire et l'inflammation, la migration cellulaire, le transport des lipides et l'endocytose mais aussi de nouveaux acteurs de la MA mis en évidence par le présent travail tels que la fonction synaptique hippocampique, le cytosquelette et le transport axonal, la régulation d'expression génique, les modifications post-translacionnelles des protéines et la fonction de la microglie et cellules myéloïdes sont évoqués.

Commentaires

Un article tout à fait remarquable qui rapproche les patients Alzheimer en attente de traitement de la médecine personnalisée. Comme le soulignent les auteurs, la route est encore longue avec plusieurs étapes critiques à venir notamment l'identification des gènes et variants fonctionnels pointés (localisés) par les méthodes génome entier puis pour chaque individu, l'intégration de l'ensemble de ces variants -et d'autres qui restent à identifier- aux facteurs de risque environnementaux dans un score pondéré complexe qui permettra d'évaluer les risques de développer la maladie et, surtout, les facteurs qui la sous-tendraient chez une personne à risque ou non, avec gageons un grand pas vers une facilitation de la thérapie. L'assemblée nationale discute d'ores et déjà des supports éthiques (et financiers) qui seront nécessaires dans le futur à la mise en place d'une telle médecine.

Analysé par Cécilia Maubaret, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Loci de susceptibilité, GWAS, Alzheimer

6. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, Luchsinger J, Kamphuis P, Yaffe K, Sijben J, Groenendijk M, Stijnen T. **Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis.** *Alzheimers Dement* 2013 Epub.

Analyse critique: Statut plasmatique en nutriments de patients atteints de la maladie d'Alzheimer : Revue systématique et méta-analyse

Synthèse

La nutrition est soupçonnée d'avoir un rôle majeur dans le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer de par les nombreux effets des nutriments sur le fonctionnement neuronal et la cognition. Les auteurs ont réalisé une revue systématique et une méta-analyse comparant les niveaux plasmatiques de certains micronutriments et acides gras chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à ceux de personnes âgées ne présentant pas de troubles cognitifs. Un second objectif était de réaliser cette comparaison en tenant compte de leur statut nutritionnel en termes de dénutrition protéino-énergétique.

Cette étude montre que les patients atteints de maladie d'Alzheimer ont un niveau plasmatique en folate, vitamines A, B12, C et E significativement moins élevé que les personnes âgées cognitivement intactes alors que les niveaux plasmatiques en zinc, vitamine D, cuivre et fer n'étaient pas significativement différents. Ces résultats n'étaient pas modifiés quand le statut nutritionnel était pris en compte.

Ces résultats suggèrent que les différences observées ne sont pas la conséquence directe d'une dénutrition protéino-énergétique qui est fréquente chez les patients Alzheimer mais pourraient plutôt être dues à un défaut d'absorption ou à des désordres métaboliques induits par la maladie d'Alzheimer.

Commentaires

Même si les conclusions ne sont pas originales, cette méta-analyse permet d'apporter une vue d'ensemble avec des résultats robustes s'appuyant sur de nombreuses études (80). Elle confirme que chez les patients Alzheimer, les niveaux plasmatiques en nutriments sont dans l'ensemble moins élevés que chez les individus cognitivement intacts. Cette étude est intéressante car des données biologiques représentent des données plus fiables que des questionnaires alimentaires pour évaluer la nutrition. La méthodologie de sélection des articles et d'analyse a été bien menée et prenait en compte l'âge dans les méta-régressions. Toutefois, elle ne prenait pas en compte d'autres critères importants tels que la sévérité de la maladie et selon les nutriments considérés, le nombre d'études était très variable allant de 33 études pour la vitamine B12 à 5 pour la vitamine D. Certains nutriments n'ont pu être étudiés car trop peu d'études ont été publiées. C'est notamment le cas pour les oméga-3, les vitamines B1 et B6, le calcium, le magnésium, le manganèse et le sélénium.

Concernant le deuxième objectif, les résultats doivent être étudiés avec plus de précautions car le dépistage de la dénutrition ne reposait pas sur les mêmes critères selon les études et certaines des études incluses dans les analyses du premier objectif n'ont pu être prises en compte car le statut nutritionnel n'était pas renseigné.

Analysé par Marion Torres, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Nutrition, Revue de la littérature

7. Martin-Carrasco M, Dominguez-Panchon AI, Gonzalez-Fraile E, Munoz-Hermoso P, Ballesteros J. **Effectiveness of a Psychoeducational Intervention Group Program in the Reduction of the Burden Experienced by Caregivers of Patients With Dementia: The EDUCA-II Randomized Trial.** Alzheimer Dis Assoc Disord 2013 Epub.

Analyse critique: Efficacité d'un programme d'intervention psycho-éducatif de groupe dans la réduction du fardeau des aidants de patients présentant une démence.

Synthèse

Introduction : Dans une précédente étude, les auteurs ont développé et montré l'efficacité d'un programme d'intervention psycho-éducatif (PIP) dans la réduction du fardeau chez les aidants de patients déments. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'un tel programme dans un format de groupe, mieux adapté aux faibles effectifs des personnels soignants. Les objectifs secondaires s'intéressent à la détresse psychologique, la qualité de vie, et la faisabilité.

Méthodes : Il s'agit d'une étude randomisée, multicentrique, contrôle versus PIP, en 2 phases : programme d'intervention (4 mois) et suivi (4 mois). Trois évaluations étaient effectuées : à l'inclusion, à 4 puis à 8 mois. Le bras contrôle recevait l'accompagnement standard, tandis que l'autre bénéficiait en plus de séances de groupe bi-hebdomadaire, d'une durée de 2h ou moins, et basées sur 7 modules à thème (bien-être, modes de communication...). Le critère de jugement principal (évalué à 4 mois) reposait sur l'amélioration du score sur l'échelle de pénibilité de Zarit, les critères secondaires sur les échelles GHQ-28 (General Health) et SF12 (Short-Form Health).

Résultats : 238 aidants ont été randomisés, la plupart liés à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (68.5%), avec un déficit cognitif sévère (MMS<10 pour 69,4% d'entre eux).

Les analyses n'ont montré aucune différence significative concernant les scores sur l'échelle de Zarit ni sur l'échelle SF-12. De légères mais significatives améliorations des sous-échelles de la GHQ-28 concernant l'anxiété et l'insomnie ont été notées en faveur du groupe PIP.

Discussion : Contrairement au programme individuel d'intervention psycho-éducatif, le format de groupe ne prouve pas ici son efficacité dans la réduction du fardeau pour les aidants de patients déments. Les auteurs s'interrogent cependant sur la sensibilité et les limites des échelles utilisées ici pour l'évaluation des aidants et suggèrent la mise en place d'outils mieux adaptés, notamment pour explorer leurs résultats sur l'anxiété et l'insomnie.

Commentaires

Un article très clair et concis, mais qui souffre de ses résultats négatifs. Il pose notamment la question de l'évaluation des programmes d'intervention psycho-éducatif, dans le choix des échelles et du critère principal de jugement (anxiété, gestion du stress ou fardeau global ?). On peut s'interroger sur la durée relativement courte du programme psycho-éducatif de l'étude (4 mois, avec des séances de 2h ou moins), peut-être insuffisante pour donner des résultats significatifs.

Néanmoins, cet article illustre bien la nécessité de poursuivre les recherches dans la mise en place de programmes de soutien aux aidants de patients déments, et plus particulièrement dans un format de groupe, bien mieux adapté aux faibles effectifs soignants disponibles.

Analysé par Clément Goehrs, Interne en santé publique

Mots-clés: Démence, Aidants

8. Mori T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, Fukuhara R, Tanimukai S, Zhang MR, Kuwabara S, Ueno SI, Suhara T. **Apathy correlates with prefrontal amyloid beta deposition in Alzheimer's disease.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 2013

Analyse critique: Corrélation de l'apathie avec les dépôts d'A β en région frontale dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Les symptômes psycho-comportementaux sont présents au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer dans 88% des cas : troubles psycho comportementaux aux conséquences non négligeables sur la qualité de vie des patients mais également des aidants et des soignants. Plusieurs publications ont rapporté une certaine corrélation de l'atrophie, de l'hypo perfusion, de la diminution de la consommation en glucose de certaines régions cérébrales avec certains symptômes neuropsychiatriques notamment avec l'apathie

Méthodes. Les auteurs dans cette étude se sont fixés comme objectif de voir si il existait également un lien entre dépôts d'A β , mesurés par une étude morphométrique basée sur le voxel à partir des données d'un examen par (11C) PIB-PET en tenant compte du volume de distribution apparent et les items de la neuropsychiatry inventory (NPI). Sur 31 sujets cliniquement présentant une maladie d'Alzheimer (MA) selon les critères NINCDS-ADRDA, 28 sujets PIB positif ont été retenus (15 femmes, 13 hommes) avec un âge moyen de 73,9 ans. Tous ont eu un bilan cognitif complet, MMSE (MMSE moyen 19), CDR, batterie frontale, NPI et une imagerie par T1 IRM et (11C) PIB PET. Résultats. Parmi les symptômes neuropsychiatriques qui ont été évalués par la NPI sur les dix items suivants, idées délirantes, hallucinations, agitation, dépression, anxiété, euphorie ,apathie, désinhibition, irritabilité et comportements moteurs aberrants, seule l'apathie retrouvée chez 11 sujets (39%) a été corrélée de façon significative avec les données du (11C) PIB PET avec un marquage plus important au niveau des gyri frontaux moyen, inférieur, supérieur, médian, du gyrus orbito frontal, de l'insula et surtout du gyrus cingulaire antérieur droit. Gyrus cingulaire antérieur qui sous-tend les motivations pour les activités dirigées vers un but recevant des afférences orbito frontales fournissant des informations quant à la pertinence émotionnelles des stimuli de l'environnement interne et externe dont les efférences se projettent sur le striatum ventral et le tubercule olfactif. Il n'y avait pas de différence importante entre les deux groupes de sujets (avec et sans apathie) au niveau du score MMSE, du genre, du niveau d'éducation, de la NPI globale, de la durée de la maladie et de la CDR. En revanche il existait une petite différence entre les deux groupes sur le facteur âge ce qui pourrait expliquer l'absence de corrélation significative entre la diminution du volume cortical et les symptômes neuropsychiatriques y compris pour l'apathie (68 ans de moyenne pour le groupe avec apathie versus 77). De plus les dépôts d'A β précèdent l'apparition de l'atrophie : dans une étude menée chez des personnes âgées en bonne santé il a été montré qu'un marquage (11C) PIB important était prédictif d'atrophie précoce suggérant que la charge A β est toxique pour les régions du cerveau au stade préclinique de la MA.

Commentaires

Quelques limites à cette étude au design intéressant : petit échantillon, faible pourcentage de patients présentant une apathie ce qui ne permet pas de dégager des critères de spécificité de la présence d'A β en région préfrontale ni de corrélation avec d'autres troubles psycho-comportementaux. Mais néanmoins des résultats sur un échantillon plus important est peut-être un moyen de préciser la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer et de définir des phénotypes potentiellement susceptibles, de développer tel ou tel tableau neuropsychiatrique, d'évoluer également différemment ce qui permettrait d'être plus dans l'anticipation que dans l'urgence parfois

Analysé par Jean Philippe Delabrousse-Mayoux, CH Bergerac

Mots-clés: Alzheimer, Apathie

9. Portacolone E, Berridge C, J KJ, Schickltanz S. **Time to reinvent the science of dementia: the need for care and social integration.** Aging Ment Health 2013 Epub.

Analyse critique: Le temps de réinventer la démence : un besoin pour le « care » et l'intégration sociale.

Synthèse

Voici un article difficile à résumer mais que nous vous invitons à lire attentivement. Il est la synthèse d'un colloque qui s'est tenu à Berkeley (Californie) en octobre 2012 sur le thème de : « Bioéthique et Science du vieillissement : le cas de la Démence » qui réunissait neuroscientifiques, philosophes, sociologues et bioéthiciens américains, canadiens et européens (Allemagne, Belgique, Suisse). Le point de départ est le constat à la manière d'une épidémie, du nombre croissant et exponentiel de sujets présentant « une démence » dont la cause la plus fréquente est la maladie d'Alzheimer. On annonce 1 personne concernée sur 85 en 2050. En cela, c'est évidemment une question de société, avec au premier plan la question de la place à donner (rendre) aux malades et à leurs proches. Les auteurs rappellent si besoin, les facteurs de risque sociaux de la démence : aux USA les personnes âgées afro-américaines ont 2 fois plus de risque et les personnes âgées latino-américaines 1,5 fois plus de risque d'être démentes que les sujets blancs. On flèche la difficulté d'accès au soin médical et social, la malnutrition, le mauvais contrôle du cholestérol etc. Les auteurs soulignent un certain nombre de questions. 1/ La définition floue de la démence : il peut s'opposer ainsi les partisans de la recherche très précoce de la MA dont on sait que ses lésions sont présentes bien avant que la maladie ne se déclare et des partisans du fait que la démence fait partie d'un processus naturel du vieillissement... Ceci est fondamental pour comprendre les divergences de point de vue quant aux priorités à donner au soin (care) de ses sujets... 2/ L'incertitude du bénéfice d'un diagnostic avec ce que Margaret Lock nomme « la cascade des effets secondaires négatifs » ou le point de vue du sociologue Patrick Fox qui considère que le pouvoir médical crée un « ordre social et moral ». 3/ Les conflits éthiques quant au consentement à participer à des essais cliniques sont un écueil et les auteurs rappellent le possible provoquant slogan d'une association Alzheimer aux USA « Pour être un héros : participez aux essais cliniques ! » 4/ Le phénomène de l'éléphant dans la pièce : ainsi les témoignages des patients et des familles nous enseignent combien l'expérience de la maladie est une « rupture dans la biographie ». Les auteurs plaident pour un dialogue multidisciplinaire, la maladie n'étant pas qu'une maladie biologique mais un bouleversement individuel et social, ce qui suggère que pour eux la biomédecine a en quelque sorte pris le pouvoir (ou le manche).

Commentaires

Voici un article qui souligne si besoin le profond malaise dans lequel se trouve le monde de la démence (et la médecine en général). Nous avons deux camps officiellement déclarés ou deux courants ou deux chapelles ou... D'un côté la biomédecine, de l'autre les sciences sociales. La biomédecine est une sorte de science froide qui dose, évalue, mesure sous prétexte de dépister, identifier, traiter, prétexte fallacieux pour ce qui est des démences vu les 0 progrès ou à peu près depuis 50 ans. Les sciences sociales sont alors dans ce schéma une science chaude qui prône l'intégration sociale, l'éducation des foules (des aidants), le care, la bienfaisance, et parfois il faut bien le dire la bien-pensance. Il est peut-être temps de rappeler que le soin primaire : diagnostic et suivi des patients ne peut se faire en 2013 en ignorant d'une part les neurosciences et d'autre part en ignorant que le patient est aussi un Sujet. La médecine peut se défendre en refusant d'être enfermée dans les sciences dures et les cohortes épidémiologiques auxquelles elle peut/doit participer et en montrant que tous les jours, elle fait aussi dans l'obscurité et le secret des rencontres soignantes, colloques singuliers empreints ou essayant de l'être, de care et de sollicitude. Il est urgent d'y réfléchir sinon le danger de voir reflourir les vieux épouvantails est à notre porte : « la démence est un accident du vieillissement » ou « toute annonce diagnostique est un traumatisme individuel et une exclusion sociale à prévoir » etc. Y-a-t-il un avenir pour certains d'entre nous qui plaident pour la Voie du Milieu, rencontre de la science et de la bioéthique ou est-ce une utopie ?

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, Lyon

Mots-clés: Démence, Ethique

10. Shinan-Altman S, Werner P, Cohen M. **Social Workers' and Nurses' Illness Representations About Alzheimer Disease: An Exploratory Study**. Alzheimer Dis Assoc Disord 2013 Epub

Analyse critique: Représentations des travailleurs sociaux et infirmiers vis à vis de la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Justification et objectif : Sur la base de plusieurs études montrant que les croyances des professionnels ont un impact sur la prise en charge, les auteurs se sont intéressés aux représentations des travailleurs sociaux et infirmiers vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer (MA). Ils se sont notamment appuyés sur le modèle d'auto-régulation (Self-Regulatory Model) qui prend en compte à la fois les croyances et les stratégies d'ajustement. Deux types de représentations sont différenciés : 1. les représentations de nature cognitive comprenant les croyances relatives aux symptômes, la chronicité des symptômes (chronologique, cyclique...), les causes, les conséquences, le contrôle perçu vis-à-vis de la maladie, de sa prise en charge... ; et 2. Les représentations de nature émotionnelle qui incluent les réactions émotionnelles vis-à-vis de la maladie, telles que la peur ou la colère.

Méthodes : Cette étude a été réalisée auprès de 327 professionnels (122 travailleurs sociaux et 205 infirmiers) issus de 5 centres médicaux et 30 maisons de retraite en Israël. Différents outils ont été administrés : un questionnaire révisé d'évaluation des perceptions vis-à-vis de la maladie (IPQ-R de Moss-Morris et al., 2002), adapté ici à la MA, un questionnaire d'évaluation des connaissances vis-à-vis de la MA (ADKS de Carpenter et al., 2009), ainsi qu'un questionnaire destiné à recueillir leurs caractéristiques sociodémographiques et professionnelles. Principaux résultats et discussion : Bien que la plupart des symptômes de la MA soient correctement identifiés par les professionnels, en particulier les symptômes cognitifs, les auteurs mettent l'accent sur l'importance de la formation et de la connaissance de l'ensemble des symptômes associés à la MA, pour une meilleure prise en charge. La MA est cependant majoritairement perçue comme une maladie chronique, associée à plusieurs facteurs de risque tels que l'hérédité, l'alcool, le tabagisme... Concernant les représentations émotionnelles, elles sont plutôt négatives, la colère et la dépression étant notamment rapportées. Les professionnels expriment néanmoins davantage d'émotions positives que négatives vis-à-vis des personnes atteintes de la MA, qui sont perçues, d'après les auteurs, comme non responsables de leur maladie et non dangereuses. Les résultats montrent par ailleurs que les travailleurs sociaux identifient mieux les symptômes de la MA que les infirmiers mais cette différence significative disparaît une fois contrôlée sur le niveau d'éducation. Les travailleurs sociaux rapportent aussi des croyances plus négatives par rapport à l'évolution de la maladie et ses conséquences et les infirmiers attribuent davantage des causes psychologiques à la MA. Il semble cependant que l'âge et le niveau d'ancienneté influent sur ces croyances. De façon générale, les résultats vont dans le sens du modèle d'auto-régulation, la plupart des représentations cognitives vis-à-vis de la MA étant associées au niveau de connaissances des professionnels (ce qui n'est pas le cas des représentations émotionnelles). Finalement, les auteurs insistent sur l'importance des connaissances vis-à-vis de la maladie, et de la prise en compte des caractéristiques des professionnels dans le cadre des programmes de formation, mais aussi sur la nécessité de soutien régulier.

Commentaires

L'intérêt de cette étude se situe notamment au niveau de son caractère novateur. Il semble en effet n'exister très peu de données sur les représentations des professionnels vis-à-vis de la maladie d'Alzheimer. C'est aussi ce qui fait un peu défaut à la discussion des résultats, qui reste, selon nous, assez brève, et peu informative quant à leurs implications cliniques. L'analyse de sous-groupes de professionnels, au vu de leur âge, de leur ancienneté, de leur profession et de leur niveau de connaissances, aurait peut-être permis d'aller plus loin dans l'interprétation. Une étude longitudinale permettrait également d'évaluer l'évolution des croyances dans le temps au fur et à mesure de leur pratique.

Analysé par Valérie Bergua, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Croyances

11. Ward A, Tardiff S, Dye C, Arrighi HM. **Rate of conversion from prodromal Alzheimer's disease to Alzheimer's dementia: a systematic review of the literature.** Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2013 3(1):320-32.

Analyse critique: Taux de conversion de la maladie d'Alzheimer prodromale vers la démence due à la maladie Alzheimer : revue systématique de la littérature

Synthèse

Les auteurs ont réalisé une revue de la littérature pour estimer le risque ou le taux de conversion du MCI ou du MCI amnésique (MCIa) vers la maladie d'Alzheimer (MA) à partir d'études de cohortes récentes en population ou clinique (publiées depuis 2006). Trente-six articles ont été identifiés issus de 32 populations d'études différentes. Dix-huit études rapportaient le taux de conversion à partir du MCI et 24 du MCIa. Le taux de conversion était compris entre 10,2 % et 33,6 % sur un an (5 études), entre 9,8 % et 36,3 % sur deux ans (7 études), entre 10,6 % et 37,8 % sur cinq ans. Sept études rapportaient un taux de conversion supérieur à 33 % pour une période de suivi de cinq ans ou plus. Sur dix ans, le taux de conversion le plus haut était de 55,5 %. Le taux de conversion annuel était compris entre 5,4 % personnes-années (PA) et 16,5 % PA. Le plus bas était issu d'un échantillon de sujets en population et le plus haut de patients recrutés aux USA et au Canada dans ADNI. Dans les sept études issues de patients recrutés dans des cliniques, le taux de conversion annuel était compris entre 7,5 % PA et 16,5 % PA et dans les sept études issues de sujets recrutés en population entre 5,4 et 11,5 % PA.

Commentaires

Cette revue de la littérature confirme la variabilité importante qui existe dans les différentes études sur le taux de conversion du MCI vers la démence. Plusieurs explications sont avancées par les auteurs : définition du MCI différente, utilisation des tests neuropsychologiques différents pour le diagnostic de MCI, différents temps de suivi, inclusion de sujets différents... Il manque finalement des critères de recherches standardisés pour le diagnostic de MCI qui permettrait de comparer et résumer les études entre elles et donc une meilleure connaissance du MCI.

Cette revue de la littérature retrouve comme cela est déjà connu un taux de conversion plus faible dans les études en population. Une des explications possible est que les patients qui consultent ont une plainte et sont donc probablement déjà à un stade plus avancé que les patients diagnostiqués dans les cohortes en population.

Analysé par Fleur Deva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, MCI, Conversion

 L'analyse critique de cet article supplémentaire est présentée dans la base **BiblioDem** et non dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé.

<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.

1. Cuyvers E, Bettens K, Philtjens S, Van Langenhove T, Gijssels I, van der Zee J, Engelborghs S, Vandebulcke M, Van Dongen J, Geerts N, Maes G, Mattheijssens M, Peeters K, Cras P, Vandenberghe R, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Cruts M, Sleegers K.

Investigating the role of rare heterozygous TREM2 variants in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. Neurobiol Aging 2013 Epub.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés TREM2, Alzheimer, Génétique