

## BiblioDem

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

Volume 11, Numéro 4-5 (avril-mai 2014)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 11

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. Adelman RD, Tmanova LL, Delgado D, Dion S, Lachs MS. **Caregiver burden: a clinical review.** *Jama* 2014 311(10):1052-60.

**Analyse critique:** Le fardeau des aidants : une revue clinique

### **Synthèse**

A partir de l'exposé d'une vignette clinique, les auteurs proposent une revue sur la question du fardeau des aidants. L'objectif est de faire un point non seulement sur les données épidémiologiques actuelles, sur les stratégies et pratiques utilisées en termes de diagnostic, d'évaluation, et d'interventions, mais aussi sur l'efficacité des interventions proposées par rapport au fardeau des aidants. Différentes études de cohorte ont été recensées pour identifier les facteurs de risque du fardeau des aidants et plusieurs méta-analyses ont été utilisées pour rendre compte de l'efficacité des interventions proposées.

Après avoir défini le fardeau des aidants au sens de Zarit et al. (1986), tout en rappelant les impacts positifs que peut procurer l'accompagnement d'un proche dépendant, les auteurs ont présenté les problématiques des aidants aujourd'hui, et notamment aux Etats-Unis. La prévalence du fardeau des aidants (32% présentent un fardeau élevé et 19%, un fardeau modéré), les multiples tâches dans lesquelles ils sont impliqués au quotidien, le coût économique que représente cette aide informelle, les enjeux et conséquences du processus d'accompagnement, en fonction du contexte et niveau d'aide, du statut professionnel, du lien de parenté..., ou encore le manque de compétences ressenti par les aidants, couplé au manque de reconnaissance et de considération de leur rôle, de leurs responsabilités, et des difficultés associées, notamment par les professionnels de santé. Les auteurs vont jusqu'à développer une partie sur les aidants en tant que « patients invisibles », tant les besoins en termes de prise en charge médicale et psycho-sociale ne sont pas suffisamment pris en compte. La compréhension et l'évaluation des problématiques sont loin d'apparaître comme des pratiques de routine, malgré le développement d'outils et de procédures simples à destination des professionnels, lesquelles passent par l'identification des facteurs de risque de fardeau. Parmi les facteurs les plus fréquemment identifiés, on retrouve le sexe, le niveau d'éducation, la cohabitation avec son proche dépendant, la dépression, l'isolement social, les problèmes financiers, le nombre d'heures d'aide quotidienne, et l'absence de choix quant au fait de devenir ou non aidant. Concernant les interventions proposées aux aidants, elles restent aujourd'hui assez limitées en termes d'efficacité, tant quand on s'intéresse aux interventions psychosociales (groupes de soutien, psychoéducation...) qu'aux interventions pharmacologiques (traitements des symptômes psycho-comportementaux des patients notamment), même si certaines d'entre elles semblent avoir une efficacité plus importante sur des symptômes associés au fardeau comme l'humeur, les stratégies de coping ou encore le sentiment d'auto-efficacité.

### **Commentaires**

Cet article a le mérite de faire un état des lieux sur la question des aidants et de leur prise en charge. Il s'agit d'une très bonne synthèse, très informative et didactique. Je conseille notamment les tableaux récapitulant les données épidémiologiques actuelles sur le fardeau des aidants, les questions les plus importantes à évaluer auprès des aidants, ou encore les questions types à poser à un aidant, dans le cadre du dépistage de problématiques éventuelles. Cette revue amène à plusieurs constats : 1. la nécessité de développer l'aide aux aidants, au sens de l'évaluation de leurs besoins et difficultés tout comme des réponses à leur apporter ; 2. la nécessité d'intégrer cette évaluation à tous les niveaux de la prise en charge ; 3. l'importance de poursuivre les recherches sur les aidants, et ce, dans tous types de maladies chroniques : cette revue met bien en évidence les différences importantes qu'il existe dans le domaine de la démence, du cancer ou dans d'autres domaines (quasi-inexistants en termes de recherche) ; 4. la nécessité de développer des actions d'aide aux aidants plus efficaces.

**Analysé par Valérie Bergua, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Aidants

2. Barker R, Ashby EL, Wellington D, Barrow VM, Palmer JC, Kehoe PG, Esiri MM, Love S. **Pathophysiology of white matter perfusion in Alzheimer's disease and vascular dementia**. Brain 2014 Epub.

**Analyse critique:** Pathophysiologie de la perfusion de la substance blanche dans la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire

### **Synthèse**

A partir de deux cohortes autopsiques (*South West Dementia Brain Bank, Bristol and Cohort post-mortem brain* d'Oxford), les auteurs se sont intéressés aux mécanismes de régulation associés aux dommages vasculaires de la substance blanche dans la Maladie d'Alzheimer (MA) et la démence vasculaire (DV).

Dans un premier travail, ils ont établi que le rapport de la *myelin glycoprotein* (MAG, sensible à l'ischémie) sur la *proteolipid protein 1* (PLP1, résistante à l'ischémie), était diminué en cas de lésions ischémiques. Dans ce travail, ils ont étudié la relation entre le taux de différentes protéines impliquées dans les mécanismes de régulation en lien avec l'ischémie cérébrale et ce rapport MAG/PLP1. Les protéines étudiées sont l'endothéline 1 (ET1) vasoconstricteur cérébral pouvant majorer les dommages ischémiques en réduisant le flux sanguin cérébral, l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) ayant la même action et le *vascular endothelial growth factor* (VEGF) jouant un rôle dans l'angiogénèse et qui aurait un rôle neuroprotecteur post-ischémique.

L'étude a porté sur 49 MA, 17 démence vasculaire et 33 sujets témoins. En réponse à la diminution de la perfusion de la substance blanche, l'ET1 diminue limitant la vasoconstriction et le VEGF augmente stimulant angiogénèse, l'ACE n'est pas modifiée. Toutefois, l'ET1 est augmentée dans la démence vasculaire pouvant induire une majoration de l'hypoperfusion cérébrale. Les taux d'ET1 et de VEGF sont adaptés dans la MA.

### **Commentaires**

Ce travail montre que l'ET1 et le VEGF s'adapteraient de manière protectrice en cas d'hypoperfusion cérébrale notamment dans la MA au niveau de la substance blanche, l'activité de l'ACE n'est pas modifiée. L'étude de ces protéines a été réalisée au niveau de la zone profonde de la substance blanche c'est-à-dire à distance des ventricules.

Comme le souligne les auteurs, dans d'autres zones cérébrales notamment au niveau du cortex, l'adaptation de ces protéines ne se fait pas de la même manière et contribueraient à une altération de la perfusion du cortex avec des relations étroites avec les dépôts A $\beta$ . Selon les auteurs, des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine ou antagonistes des récepteurs de l'ET1 pourraient avoir un rôle protecteur dans ces pathologies.

Au vu des résultats de ce travail, des études dans d'autres régions du cerveau comme en région périventriculaire semblent indispensables.

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

**Mots-clés:** Alzheimer, Démence vasculaire, Substance blanche

3. Basu R, Hochhalter AK, Stevens AB. **The Impact of the REACH II Intervention on Caregivers' Perceived Health.** J Appl Gerontol 2013 Epub.

**Analyse critique:** L'impact de l'intervention REACH II sur la santé perçue des aidants

### **Synthèse**

L'essai contrôlé randomisé REACH II (Belle et al. Ann Intern Med 2006) est l'un des rares essais démontrant une efficacité d'une intervention multi composante à destination des aidants de sujets déments (efficacité démontrée sur la qualité et la dépression des aidants) à 6 mois.

Le programme se déroulant en 12 séances individuelles (9 à domicile et 3 par téléphone) et 5 séances téléphoniques collectives s'appuyait sur plusieurs stratégies (des jeux de rôle, des séances de management du stress, de l'information aux aidants) afin de renforcer le bien être émotionnel des aidants.

Les auteurs se sont intéressés dans cet article à l'efficacité de l'intervention sur un indicateur composite de santé subjective perçue par l'aidant. Cet indicateur était constitué par l'addition de trois échelles relatives à la santé autoévaluée, à l'évolution de la santé auto-déclarée et à la santé physique de l'aidant. L'intervention REACH II a entraîné une amélioration significative de la santé perçue des aidants à 6 mois. Cet effet pourrait avoir été entraîné par une réduction de la dépression et du fardeau ressenti (cible prioritaire de l'intervention).

### **Commentaires**

L'évaluation de la santé perçue semble être très aspécifique en couvrant à la fois la sévérité objective d'un état, son évolution, la perception du statut physique et également la comparaison de son état par rapport à ceux des autres (du même âge, dans la même situation...). L'utilisation d'un indicateur composite englobant ces différentes dimensions et la dynamique du changement semble donc plus pertinente que l'évaluation basique d'un seul domaine.

Les résultats de cette étude ne sont cependant pas si surprenants au regard d'une efficacité déjà rapportée par REACH II sur la qualité de vie de l'aidant.

**Analysé par Clément Pimouguet, CMRR d'Aquitaine**

**Mots-clés:** Aidants, REACH II

4. Filippi M, van den Heuvel MP, Fornito A, He Y, Hulshoff Pol HE, Agosta F, Comi G, Rocca MA. **Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics**. Lancet Neurol 2013;12(12):1189-99.

**Analyse critique:** Evaluation du dysfonctionnement du système nerveux par la connectomique basée sur l'IRM.

### Synthèse

Le connectome est un plan complet des connexions neuronales du cerveau qui décrit la disposition des neurones à l'échelle microscopique ainsi que la connectivité structurelle et fonctionnelle entre les différentes régions cérébrales à l'échelle « macroscopique ».

La technique la plus communément utilisée est l'IRM fonctionnelle. Deux types de connectivité sont étudiés : i) la connectivité fonctionnelle qui se réfère aux corrélations spatio-temporelles entre les activités neuronales distribuées indépendamment du substrat anatomique et du sens des interactions, et ii) la connectivité effective qui se réfère à la dynamique d'ensemble des régions cérébrales définissant un modèle neurobiologique et causal *a priori* et considérant les interactions entre unités fonctionnelles.

L'analyse de la connectivité repose ensuite sur la théorie des graphes, description mathématique d'un réseau consistant en une collection de nœuds et de connections définissant une organisation topologique. Dans le vieillissement normal, l'application de la connectomique a permis de confirmer que le vieillissement résultait de modifications dans l'équilibre entre le coût du « câblage » (nombres de ponts et de connections du réseau) et l'efficacité de la communication (longueur de trajet minimum entre les régions) avec des effets préjudiciables au niveau des régions frontale, temporale et sub-corticale principalement. La diminution de l'efficacité globale liée à l'âge est en corrélation avec la diminution des capacités cognitives spécifiques incluant la vitesse d'exécution, les fonctions exécutives et visuo-spatiales. La diminution des coefficients (interconnectivité locale) dans le précuneus, le cortex médial orbitofrontal et, le cortex latéral pariétal est accélérée chez les porteurs de l'allèle APOE4.

Dans la MA, le site de localisation de dépôts de l'amyloïde  $\beta$  est corrélé à la localisation de la plupart des hubs (les points de convergence). Ces régions incluent le cortex cingulaire postérieur et le précuneus, le lobule pariétal inférieur et le cortex médial frontal, suggérant que les hubs sont préférentiellement affectés dans la MA. De plus, la MA serait associée à des perturbations de l'organisation des réseaux small-world.

Une étude d'IRM fonctionnelle a montré que la perte du réseau small-world pouvait fournir un marqueur diagnostique clinique utile, le regroupement (clustering) était réduit au niveau global et au niveau local (dans les 2 hippocampes), le regroupement global peut être utilisé pour discriminer les patients MA des patients sains avec une sensibilité de 72% et une spécificité de 78%. Les caractéristiques des longueurs de trajet « neuronaux » des patients MA étaient plus proches des valeurs théoriques de réseaux aléatoires que de celles de témoins. Une diminution de la connectivité fonctionnelle dans les régions pariétales et occipitale et une augmentation de la connectivité dans les cortex frontaux et le striatum ont été rapportées. Une efficacité globale diminuée et une efficacité locale augmentée ont été rapportées chez patients MA modérés, avec des régions cérébrales altérées principalement localisées dans le réseau de mode par défaut, le lobe temporal et les régions subcorticales. Des propriétés topologiques anormales ont été décrites en cas de MA via des techniques d'imagerie structurale.

Comparés aux témoins, les patients MA ont un regroupement global et des longueurs de trajets augmentés, plus une diminution de la centralité (le nombre de trajets le plus court entre 2 nœuds que parcourt un nœud donné) des hubs classiques (i.e. les cortex hétéromodaux pariétal et temporal), et de la centralité augmentée du cortex unimodal (i.e. le gyrus lingual, le gyrus occipitotemporal et les régions paralymbiques). Le coefficient de regroupement global et la longueur des trajets du réseau structurel des individus MCI

étaient intermédiaires entre les patient MA et les témoins. De plus, les patient MA ou MCI maintenaient leur régions hub dans le lobe frontal mais pas temporal comparés aux témoins. Chez les MA des motifs anormaux de connectivité de la matière blanche ont été associés à des déficits cognitifs. Dans l'ensemble, ces résultats appuient la théorie de la sensibilité sélective des réseaux cérébraux à grande échelle dans les maladies neurodégénératives.

#### **Commentaires**

L'analyse basée sur le réseau de connexions structurelles et fonctionnelles fournit une nouvelle technique pour étudier le cerveau des patients MA. La théorie des graphes fournit une méthode puissante pour décrire quantitativement l'organisation topologique de la connectivité cérébrale. Ces évaluations permettront d'améliorer la compréhension des manifestations cliniques notées chez ces patients, y compris le handicap et les troubles cognitifs. La recherche future basée sur le réseau pourrait permettre d'identifier des différentes étapes de troubles, les sous-types de troubles cognitifs, et la connectivité des profils associée à des résultats cliniques différents.

**Analysé par Arlette Edjolo, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Système nerveux, IRM, Imagerie

5. Gemmell E, Tam E, Allan L, Hall R, Khundakar A, Oakley AE, Thomas A, Deramecourt V, Kalaria RN. **Neuron volumes in hippocampal subfields in delayed poststroke and aging-related dementias.** J Neuropathol Exp Neurol 2014 73(4):305-11.

**Analyse critique:** Volumes neuronaux des sous-régions de l'hippocampe dans les démences post-accident vasculaire cérébral et dans les démences liées à l'âge

#### **Synthèse**

Les auteurs ont précédemment montré que les volumes des neurones CA1 et CA2 de l'hippocampe (support des voies efférentes) étaient diminués dans la démence post-AVC, dans la démence vasculaire, mais aussi dans la maladie d'Alzheimer (MA). Il s'agit d'une extension de leurs travaux aux neurones CA3 et CA4 (support des voies afférentes). L'étude neuro-pathologique incluait 67 sujets (principalement issus du *Newcastle Brain Tissue Resource*) : 11 sujets avec une démence post-AVC, 13 sujets post-AVC sans démence, 11 sujets à démence vasculaire, 10 MA, 10 démences mixtes et 12 sujets âgés témoins.

Comme précédemment montré avec les neurones CA1 et CA2, le volume des neurones CA3 et CA4 était diminué d'environ 20% chez les déments post-AVC et chez les patients à démences mixte, par rapport aux post-AVC sans démence, comme aux sujets témoins. Il y avait aussi de plus faibles volumes des neurones CA4 dans le groupe de sujets MA. Par contre, il n'y avait pas de différence en termes de densité neuronale. Les volumes neuronaux corrôlaient avec les performances cognitives pré-mortem, mais pas avec la pathologie Alzheimer (scores de Braak pour Tau et CERAD pour les plaques amyloïdes).

#### **Commentaires**

Toutes les populations cellulaires de l'hippocampe semblent donc être touchées par une diminution de volume (sans perte neuronale), dans tous les types de démence : post-AVC, mixte, mais aussi MA. Dans la MA, il n'y a pas de corrélation entre la diminution des volumes neuronaux et le fardeau de lésions Alzheimer, ce qui suggère l'implication de mécanismes non-spécifiques à l'Alzheimer (et probablement vasculaires). Dommage que le score total de pathologie vasculaire (incluant infarcti, dilatation des espaces de Virchow Robin etc...) n'ait été mesuré que dans les groupes post-AVC et pas dans les groupes MA et mixte, ce qui aurait permis de démontrer plus directement le rôle de la charge vasculaire sur la morphologie cellulaire de l'hippocampe dans la MA, indépendamment de la perte neuronale, de l'amyloïde et de Tau.

**Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Hippocampe, Démence

6. Jack CR, Jr., Wiste HJ, Knopman DS, Vemuri P, Mielke MM, Weigand SD, Senjem ML, Gunter JL, Lowe V, Gregg BE, Pankratz VS, Petersen RC. **Rates of beta-amyloid accumulation are independent of hippocampal neurodegeneration.** Neurology 2014 Epub.

**Analyse critique:** Le pourcentage des dépôts de protéine bêta-amyloïde sont indépendants de la neurodégénérescence hippocampique.

### **Synthèse**

Les critères internationaux NIA-AA de diagnostic de la maladie d'Alzheimer de 2012 ont défini des stades prodromaux et précliniques à la MA. Il persiste pas mal de flou. On suppose selon un schéma désormais bien connu qu'à la phase préclinique, on pourrait identifier un stade 1 : dépôt de protéine Abéta amyloïde, un stade 2 : dépôt de protéine Abéta amyloïde et neurodégénérescence et un stade 3 où des signes cognitifs subtils s'installeraient. Dans une première étude de la Mayo Clinic, les auteurs avaient identifié parmi des sujets cognitivement normaux (CN) 16% de sujets répondant aux critères du stade 1, 12% au stade 2 et 3% au stade 3. Mais surtout, la surprise était venue du fait que 23% avaient des marqueurs d'imagerie positifs : FDG-PET ou atrophie hippocampique sur l'IRM mais un PET-amyloïde normal ! Ces sujets ont été définis comme des SNAP ou *Suspected Non-Alzheimer Disease*. Pour préciser les choses, les auteurs ont repris 252 dossiers de sujets sans troubles cognitifs (CN) qui ont tous eu au moins deux fois un PET-amyloïde (A+ ou A-) et une IRM avec mesure du volume hippocampique (N+ ou N-). Les sujets étaient classés en 4 groupes selon qu'ils avaient un examen positif, les deux ou aucun. Au début de l'étude, 59% avaient deux examens négatifs (A-N-), 12% étaient A-N+, 22% étaient A+N-, et 8% avaient deux examens positifs (A+N+). Les sujets A+N+ sont plus âgés que les sujets A-N- et que les sujets A+N-. Les sujets APOE4 sont inégalement répartis : l'ApoE4 est plus fréquent dans les groupes A+N- comme A+N+ par rapport à A-N- et A-N+ soit les deux groupes avec imagerie amyloïde négative. Les taux les plus élevés de Abéta amyloïde sont observés dans les groupes A+N- et A+N+ sachant que ces deux groupes ne se distinguaient pas des groupes A-N+ et A- N- pour le pourcentage d'atrophie c'est donc qu'il n'influence pas l'importance du dépôt amyloïde, faisant du dépôt d'amyloïde et de la dégénérescence deux marqueurs biologiques potentiellement différents. Le pourcentage d'atrophie était plus important dans le groupe A+N+ (versus les trois autres groupes notamment A+N-) suggérant par contre que les dépôts d'amyloïde peuvent tout de même augmenter ou catalyser la dégénérescence et en tout cas qu'il a un « lien » entre ces deux marqueurs mais pas de « cause à effet ». Evidemment toute cette étude brillante et les auteurs le notent dans leur conclusion va reposer également sur le devenir de ces sujets, sachant que leur classement sur des données objectives (biomarqueurs) repose sur des hypothèses encore non validées : nul ne sait avec certitude le devenir des sujets « positifs » de l'un, de l'autre, des deux voire d'aucun !

### **Commentaires**

La question de la comparaison des biomarqueurs notamment d'imagerie est considérable puisque la sélection de malades et le suivi dans des cohortes et les essais thérapeutiques à venir va dépendre de ces outils. En outre, cette étude de la maladie avant la maladie va peut-être nous faire avancer quant aux connaissances sur son histoire naturelle. Quant aux SNAP, notons qu'ils sont 23% soit presque autant que les sujets suspects d'emblée de MA... Gageons qu'ils ont beaucoup à nous apprendre.

**Analysé par Catherine Thomas-Antérion, St Etienne**

**Mots-clés:** Amyloïde, Hippocampe

7. Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, Zhong X, Mhyre TR, MacArthur LH, Hall WJ, Fisher SG, Peterson DR, Haley JM, Nazar MD, Rich SA, Berlau DJ, Peltz CB, Tan MT, Kawas CH, Federoff HJ. **Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults**. Nat Med 2014 20(4):415-8.

**Analyse critique:** Les phospholipides plasmatiques identifient les troubles de la mémoire chez les adultes âgés

### **Synthèse**

Ce papier a pour objectif de détecter des marqueurs sanguins de maladie d'Alzheimer pré-clinique, à partir d'une approche en métabolomique et lipidomique. L'analyse est réalisée en 2 phases : une 1ère phase de détermination des métabolites puis une 2ème phase de validation. A partir d'un échantillon de 525 volontaires de 70 ans et + suivis jusqu'à 5 ans avec plusieurs prises de sang au cours du suivi, les auteurs regardent la conversion des sujets en constituant plusieurs groupes :

- pour la détermination : 53 cas MCI amnésique (aMCI) ou MA (combinant 35 cas prévalents et 18 convertisseurs au cours des 3 premières années de suivi) et 53 témoins

- pour la validation : 20 cas aMCI ou MA (combinant 10 cas prévalents et 10 convertisseurs au cours des 2 dernières années de suivi) et 20 témoins

Les métabolites permettant de différencier les groupes ont été sélectionnés sur la méthode du *least absolute shrinkage and selection operator* (LASSO). A partir de 2700 métabolites identifiés positifs, les auteurs identifient 10 métabolites dont les taux sont diminués, permettant de différencier le mieux les convertisseurs des non convertisseurs. La réplication de l'analyse sur l'échantillon de validation aboutit au même résultat. Ces 10 métabolites permettent de prédire la conversion vers un état d'aMCI ou de MA 2 à 3 ans après avec une aire sous la courbe (AUC) à 0.92, et une sensibilité et spécificité à 90%. L'AUC est un peu moins bonne pour la séparation aMCI/MA vs témoins, à 0.77. La prédiction n'est pas modifiée par la prise en compte de l'ApoE4.

Les métabolites identifiés sont des phospholipides qui ont un rôle structurel et fonctionnel dans l'intégrité et la fonction des membranes cellulaires. Leur diminution révélerait, chez les sujets convertisseurs dans les 2-3 ans suivants, une interruption de l'intégrité membranaire.

### **Commentaires**

Papier alléchant, la perspective de marqueurs sanguins et pas uniquement du LCR est intéressante mais ces résultats nécessiteront d'être répliqués sur des échantillons externes. Les résultats sont simples, mais les méthodes pour y arriver peu explicites. Les cas prévalents et les convertisseurs sont mélangés dans les analyses, même si ensuite une étape pour différencier spécifiquement les convertisseurs vs témoins est réalisée. La méthode de "sélection" des métabolites est un peu obscure : on passe ainsi de 2700 à 10 métabolites, sans avoir vraiment de précision sur les étapes de sélection. Enfin, on aimerait avoir une description plus précise des cas, convertisseurs et non, mais seuls les scores composites de cognition sont présentés dans le papier. A suivre.

**Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Phospholipides plasmatiques, Mémoire, Personnes âgées



8. Okamura N, Furumoto S, Fodero-Tavoletti MT, Mulligan RS, Harada R, Yates P, Pejoska S, Kudo Y, Masters CL, Yanai K, Rowe CC, Villemagne VL. **Non-invasive assessment of Alzheimer's disease neurofibrillary pathology using 18F-THK5105 PET**. Brain 2014 Epub

**Analyse critique:** Evaluation in vivo de la pathologie neurofibrillaire dans la maladie d'Alzheimer en utilisant le 18F-THK5105 en TEP

### **Synthèse**

Ce papier a pour objectif l'évaluation in vivo d'un traceur radiomarqué de la protéine Tau, le 18F-THK5105, en comparant 8 sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (AD) versus 8 contrôles. Tous les participants ont bénéficié d'un examen IRM, d'un examen TEP avec le 18F-THK5105 et le 11C-PIB et d'une évaluation neuropsychologique. Les résultats montrent que les sujets AD présentent une fixation plus importante du 18F-THK5105 dans les régions corticales temporales comparés aux sujets contrôles. Plus précisément, en comparaison aux sujets contrôles, la fixation du 18F-THK5105 est plus importante chez les sujets AD au niveau des cortex temporal supérieur et inférieur, pariétal, cingulaire postérieur, préfrontal ventrolatéral, orbitofrontal médial et temporo-médial. Chez les sujets AD, c'est au niveau du cortex temporal inférieur que la fixation du 18F-THK5105 est la plus importante, région connue comme étant la plus touchée par l'accumulation des neurofibrilles, contrairement au cortex préfrontal ventrolatéral où la fixation est moins importante et est uniquement observée chez 3 patients sur 8, tous modérément sévères à sévères. Les régions de fixation du 11C-PIB sont différentes et il n'y a pas de corrélation entre la fixation du 18F-THK5105 et la fixation 11C-PIB. La fixation néo-corticale du 18F-THK5105 est corrélée au score au MMSE et à la sévérité de la démence (CDR-SOB) (mais pas aux autres scores cognitifs), ainsi qu'au volume total de la substance grise et au volume hippocampique ; contrairement à la fixation du 11C-PIB qui n'est corrélée ni aux scores cognitifs ni aux volumes.

### **Commentaires**

Les résultats sont cohérents avec les données histopathologiques post-mortem évaluant le pattern de distribution des neurofibrilles chez les sujets AD. Quelques radioligands de la protéine Tau commencent à être évalués. Le 18F-THK5105 présente l'avantage de posséder une haute affinité et sélectivité pour les dépôts de la protéine Tau observés chez les sujets AD (analyses histopathologiques). L'analyse longitudinale TEP avec utilisation du 18F-THK5105, pourrait s'avérer utile dans la compréhension de la dynamique de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Un traceur dérivé développé par la même équipe, présentant des propriétés plus hydrophiles et possédant une meilleure pharmacodynamie, est en cours d'évaluation.

**Analysé par Catherine Helmer et Amandine Pelletier, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Alzheimer, Pathologie neurofibrillaire, IRM

9. Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, Skoog I, Alladi S, Black SE, Blacker D, Blazer DG, Chen C, Chui H, Ganguli M, Jellinger K, Jeste DV, Pasquier F, Paulsen J, Prins N, Rockwood K, Roman G, Scheltens P. **Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement.** Alzheimer Dis Assoc Disord 2014 Epub.

**Analyse critique:** Critères de diagnostic des troubles cognitifs vasculaires du groupe VASCOG.

### **Synthèse**

Après la sénilité due à une « rigidification » des artères, puis la démence multi-infarctus et le score de Hachinski des années 1970, les années 1990 ont vu apparaître plusieurs séries de critères de « démence vasculaire » au sens large : NINDS-AIREN, ADDTC, DSM IV et ICD 10, les deux premiers étant les mieux opérationnalisés. Ces critères avaient des limites. D'abord le terme de démence, inadéquat, stigmatisant et pas toujours approprié à la situation. Le terme large de « désordre cognitif vasculaire » est ici préféré, traduit par « trouble cognitif vasculaire » (TCV). Le caractère obligatoire de l'atteinte mnésique, la variabilité des critères qui donnent des prévalences différentes de TCV, la diversité des atteintes vasculaires et l'association fréquente et sous-estimée avec une maladie d'Alzheimer (MA) étaient autant de raisons de réviser les critères. Les auteurs du groupe VASCOG ont revus ces critères entre 2009 et 2013, en lien avec les nouveaux critères du DSM V, pour aboutir en 2013 à la proposition qui fait l'objet de l'article.

Les critères de TCV sont fondés sur 2 points : 1 un trouble cognitif et 2 la cause est essentiellement sinon uniquement une maladie cérébrovasculaire.

Pour le point 1, deux éléments sont nécessaires : a) une plainte subjective du sujet ou de son entourage, et b) un déficit objectif mesuré avec des tests plus ou moins simples, du moment qu'ils sont standardisés et normés, et qu'ils concernent notamment des domaines habituellement touchés dans les TCV tels que vitesse de traitement et fonctions exécutives (Tableau 1). Ce trouble se situe sur un continuum allant de trouble léger à démence, et pour le DSM V, de trouble neurocognitif mineur à majeur : un trouble majeur est habituellement lié à un retentissement sur les activités de vie quotidienne, c'est la perte d'indépendance fonctionnelle qui marque le seuil de « démence », terme non totalement abandonné par le groupe. Pour un TCV mineur, les tests cognitifs doivent avoir des scores inférieurs de 1 à 2 déviations standard (DS) à la moyenne, et pour un TCV majeur des scores en deçà de 2 DS (Tableau 2). Il est préférable de pouvoir documenter le déclin cognitif de façon objective, et le critère de déficit mnésique obligatoire n'est plus retenu. Le déficit d'une seule fonction cognitive peut être accepté, par exemple l'aphasie.

Pour le point 2 établir l'étiologie vasculaire comme principale cause nécessite plusieurs éléments cliniques et paracliniques (Tableau 4). Sur le plan clinique, le déclin en marche d'escalier est assez rarement observé en pratique, alors qu'un déclin progressif ponctué d'évènements neurologiques plus aigus peut se voir. Un déficit de type fronto-sous-cortical reste plus probable (dû aux lésions sous corticales multiples) et bien plus évocateur de TCV qu'une amnésie de type hippocampique. La présence de troubles émotionnels et comportementaux, bien que non spécifique, est fréquente et peut être initiale.

Les lésions significatives en imagerie sont une des clés du diagnostic. L'IRM, très sensible à la pathologie vasculaire est une aide indispensable mais aucune lésion n'est pathognomonique. Les infarctus, lacunes, lésions de substance blanche et hémorragies sont largement décrits, les lésions doivent être étendues et confluentes, mais aucun pattern ne peut être retenu comme caractéristique. La question de savoir si les lésions d'imagerie cérébrales sont « suffisantes » et quelle quantité est associée à un déclin cognitif demeure ouverte.

Les antécédents d'accidents vasculaires, signes neurologiques à l'examen et symptômes en faveur du diagnostic tels que troubles de la marche précoce, trouble sphinctérien précoce etc.... et la présence de facteurs de risque vasculaire sont autant d'arguments pour un TCV. Les nombreuses étiologies possibles de TCV figurent dans le tableau 3. Le diagnostic de certitude reste neuropathologique, mais ne fait pas l'objet d'un consensus. Les degrés de certitude probable et possible sont conservés. L'association possible avec une maladie d'Alzheimer est soulignée, et le rôle des biomarqueurs du LCR et de l'imagerie de l'amyloïde est mis en avant pour faire la part des choses, les TCV ne disposant pas de biomarqueurs autre que l'imagerie (Tableau 5).

### **Commentaires**

Les critères de « démence vasculaire » méritaient, comme ceux de la maladie d'Alzheimer, une mise à jour. Le plus évident est que le terme de démence s'efface, conformément au DSM V, au profit d'une situation de TCV mineur vs majeur. La définition de TCV majeur est simple : celui qui entraîne un retentissement fonctionnel. Contrairement au MCI prodromal de la maladie d'Alzheimer, il n'y a pas de « TCV prodromal ». Le sujet se situe sur un continuum, mais le passage d'un stade à l'autre n'est pas obligatoire. On peut tout de même estimer que la situation de TCV mineur est à suivre particulièrement pour éviter un TCV majeur, et en matière de pathologie vasculaire, une prévention est possible. L'absence de « gold standard » neuropathologique et de quantification des lésions (seuil critique) reste un problème, même si certains auteurs (lillois) ont commencé à s'attaquer à la question.

Même si ces critères restent à valider, ils seront sans doute ceux des prochaines années, et il faut remarquer que pratiquement tous les principaux auteurs des critères précédents se sont rassemblés pour produire cette mise à jour. Ce qui en fait une base plutôt solide, et un article indispensable pour toute consultation mémoire.

**Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Troubles cognitifs, Diagnostic



Les analyses critiques de ces deux 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. Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, Jiang T, Zhu XC, Tan L. **Efficacy and Safety of Donepezil, Galantamine, Rivastigmine, and Memantine for the Treatment of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis.** J Alzheimers Dis 2014 Epub.

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

**Mots-clés** Alzheimer, Traitement, Efficacité, Tolérance

2. Westwood AJ, Beiser A, Decarli C, Harris TB, Chen TC, He XM, Roubenoff R, Pikula A, Au R, Braverman LE, Wolf PA, Vasan RS, Seshadri S. **Insulin-like growth factor-1 and risk of Alzheimer dementia and brain atrophy.** Neurology 2014 Epub.

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Alzheimer, Atrophie, IGF-1