

BiblioDem

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

Volume 11, Numéro 6 (juin 2014)

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

 **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. Alexopoulos P, Kriett L, Haller B, Klupp E, Gray K, Grimmer T, Laskaris N, Forster S, Perneczky R, Kurz A, Drzezga A, Fellgiebel A, Yakushev I. **Limited agreement between biomarkers of neuronal injury at different stages of Alzheimer's disease**. *Alzheimers Dement* 2014 Epub.

Analyse critique: Accord limité des biomarqueurs de l'atteinte neuronale aux différents stades de la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Introduction: Les nouvelles recommandations de la NIA-AA ont intégré les biomarqueurs pour un diagnostic algorithmique de la maladie d'Alzheimer dans le cadre de la recherche clinique. Une hypothèse implicite qui est faite dans cette démarche est de considérer, au sein d'une même famille de biomarqueurs, que chaque biomarqueur est induit par le même processus pathologique. On s'attend donc à ce qu'ils soient équivalents en termes d'information apportée pour le diagnostic. L'analyse présentée ici vise à estimer l'accord qui existe entre les biomarqueurs de l'atteinte neuronale, selon différents stades cognitifs, et le niveau en β -amyloïde.

Méthodes : Il s'agit d'une analyse sur la base de données ADNI. Les biomarqueurs de l'atteinte neuronale analysés sont : la mesure du métabolisme en TEP-18FDG dans une région cérébrale MA-spécifique, le volume hippocampique et la mesure de la protéine p-Tau181. Les seuils utilisés sont ceux précédemment définis dans des publications antérieures sur les données de ADNI. L'accord entre les biomarqueurs est estimé par un coefficient kappa de Cohen (k) : ≤ 0.4 = faible, 0.4 à 0.6 = modéré, 0.6 à 0.8 = bon, > 0.8 = excellent.

Résultats : La population d'analyse était de 585 sujets (156 sujets âgés sains, 189 early MCI, 164 MCI, 76 MA). Globalement, l'accord entre les biomarqueurs était faible (kappa allant de 0.24 à 0.34, proportion d'accord de 61.5% à 68.9%). Les analyses de sensibilité effectuées n'amélioreraient pas particulièrement l'accord entre les biomarqueurs.

Discussion et conclusion des auteurs : Des stratégies de prise en compte des données discordantes entre les biomarqueurs doivent être élaborées.

Commentaires

Il s'agit d'une étude de concordance simplement menée. Les résultats rapportés sont ceux que l'on pouvait attendre. Les analyses présentées sont trop basiques et trop succinctes pour pouvoir vraiment apporter des nouvelles informations sur la problématique étudiée par les auteurs.

Une interprétation possible est que la maladie est une maladie hétérogène qui fait que pour un même stade d'une maladie, le stade d'évolution des biomarqueurs peut être différent

Analysé par Vincent Bouteloup, CIC-EC7 de Bordeaux

Mots-clés: Alzheimer, Biomarqueur, Diagnostic

2. Blennow K, Dubois B, Fagan AM, Lewczuk P, de Leon MJ, Hampel H. **Clinical utility of cerebrospinal fluid biomarkers in the diagnosis of early Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement* 2014 Epub.

Analyse critique: L'utilité des biomarqueurs du liquide céphalorachidien en clinique pour le diagnostic précoce de maladie d'Alzheimer

Synthèse

Cet article est le compte rendu d'une réunion qui s'est tenue en 2012 entre experts européens et américains sur le rôle actuel des biomarqueurs du liquide céphalorachidien (LCR) dans le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer (MA)

Après une introduction sur la nécessité du diagnostic fiable et précoce de MA (pouvoir traiter tôt, sélectionner les bons patients dans les essais cliniques), les auteurs présentent leurs réflexions sous forme de réponses à 8 questions.

1 Quels biomarqueurs du LCR sont les plus appropriés ? Les résultats les plus constants ont été obtenus avec le peptide Aβeta 1-42, le taux de protéine tau totale (T tau) et de protéine phospho-tau (P-tau). Leurs taux sont bien corrélés aux données neuropathologiques, leur modification survient très tôt dans l'histoire de la maladie, et même aux stades précliniques. Par la suite, ils se modifient peu, ils ne sont donc pas des marqueurs de stades de sévérité de la maladie. Une augmentation forte de la protéine tau totale semble par contre corrélée à une évolution plus rapide de la maladie.

2 Quelle est la performance diagnostique des biomarqueurs ? La baisse du peptide Aβeta 42, et l'augmentation de Ttau et Ptau est la « signature » de la MA. Ce pattern est aussi très prédictif de la transformation de Mild Cognitive Impairment (MCI) en MA. La signature MA repose bien sur la combinaison décrite ci-dessus, la baisse isolée d'Aβeta, ou l'augmentation isolée de Tau étant beaucoup moins valides.

3 Les kits diagnostics actuels sont-ils appropriés à un large usage diagnostic ? Il y a beaucoup de variations intra et interlaboratoires dans les résultats : les laboratoires établissent leurs propres normes et les résultats ne peuvent être comparés d'un laboratoire à l'autre, ce qui pose problème. Les variations proviennent de problèmes pré, per et post analytiques (qualité du prélèvement, tubes, conservation, envoi, protocoles d'analyses etc.) Des essais de standardisation permettant des comparaisons et l'établissement de normes « universelles » sont en cours, avec des mesures plus automatisées, qui seules permettront un usage large.

4 Quels sont les bons « cut-off » pour assurer sensibilité et spécificité acceptables pour le diagnostic de MA ? Là encore, pas de cut-off standard tant que les résultats ne sont pas homogènes (cf 3). Sensibilité et spécificité des biomarqueurs excèdent 85%, ce qui est acceptable. Les erreurs semblent venir de patients mal diagnostiqués ou ayant des pathologies mixtes, ainsi que de témoins ayant des MA présymptomatiques.

5 Comment un test diagnostic devrait-il être validé ? En utilisant des échantillons de patients et de témoins dont on connaît le devenir, idéalement des sujets de cohortes, avec si possible des confirmations neuropathologiques pour les patients. Les cut-off de sensibilité et spécificité pourraient être estimés dans une population, et validés dans une autre (ex : Europe et USA).

6 Comment la population de MA prodromale candidate à une évaluation des biomarqueurs peut-elle être identifiée ? Le manque d'intérêt pour le sujet en médecine générale et le caractère relativement invasif d'une ponction lombaire sont des obstacles, variables selon les pays. Il n'y a pas encore de recommandation claire quant à l'utilité de cet examen, à part dans le contexte des essais cliniques, où il est admis que le résultat des biomarqueurs contribue à enrichir les échantillons de patients.

7 Quelle est la place respective de l'imagerie et des biomarqueurs dans le diagnostic de MA ? Pour le moment, il n'y a pas de recommandation à ce sujet. L'imagerie reste obligatoire dans le bilan d'un syndrome démentiel, les deux approches sont pour le moment plutôt complémentaires.

8 Sur le plan éthique, que penser d'un diagnostic de MA alors qu'il n'y a pas de traitements susceptibles de modifier la maladie ? Le débat existe. Etre informé tôt peut certes permettre de planifier le futur, mais les effets d'un diagnostic porté trop tôt, éventuellement par erreur, ne peuvent être ignorés. La situation changera nettement quand des traitements seront disponibles.

Commentaires

Revue utile aux cliniciens, qui répond aux questions que l'on peut se poser actuellement sur les biomarqueurs. Certaines questions restent toutefois sans réponse scientifique, notamment la cinétique des biomarqueurs qui reste hypothétique.

Une des questions les plus épineuses reste la dernière, celle sur les considérations éthiques. Cette question nous paraît devoir être posée avant tout dosage de biomarqueurs chez un patient donné : l'éventualité du résultat devrait être prévue.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Biomarqueur, LCR, MCI

3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, DeKosky ST, Gauthier S, Selkoe D, Bateman R, Cappa S, Crutch S, Engelborghs S, Frisoni GB, Fox NC, Galasko D, Habert MO, Jicha GA, Nordberg A, Pasquier F, Rabinovici G, Robert P, Rowe C, Salloway S, Sarazin M, Epelbaum S, de Souza LC, Vellas B, Visser PJ, Schneider L, Stern Y, Scheltens P, Cummings JL. **Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria**. *Lancet Neurol* 2014 13(6):614-629.

Analyse critique: Nouveaux critères de diagnostic pour la maladie d'Alzheimer dans le cadre de la recherche : les critères de l'IWG-2

Synthèse

L'*International Working Group* animé par Bruno Dubois propose de nouveaux critères de la Maladie d'Alzheimer (MA) toujours basés sur le concept physiopathologique que la maladie touche avant tout la mémoire épisodique évaluable de manière efficace par *le Free and Cued Selective Reminding Test*, altéré surtout par atteinte de l'hippocampe (d'où l'importance de l'atrophie hippocampique), et que la protéine beta-amyloïde joue un rôle central dans cette physiopathologie (d'où l'importance des biomarqueurs amyloïdes). Le groupe définit ainsi des critères de MA typique, des critères de MA atypique (formes focales surtout), des critères de pathologies mixtes, et des critères de MA préclinique.

La dépendance et les troubles du comportement n'entrent pas dans les définitions. Il s'agit d'une classification cognitive et basée sur les biomarqueurs. L'ensemble est très clairement exposé et discuté.

Commentaires

Les critères sont basés sur le concept dominant de la pathologie amyloïde à l'origine de la maladie. Ils considèrent sans le dire vraiment que la dépendance et les troubles du comportement sont des conséquences de la maladie et ne doivent pas entrer dans les définitions d'où la disparition du concept très controversé d'Alzheimer « prodromal ». Ils seront donc surtout valides quand un traitement anti-amyloïde (ou autre) aura montré clairement son efficacité avec leur application.

Ces critères laissent de côté, sauf pour les sujets très âgés, l'intrication entre vieillissement et MA. Or cette intrication survient probablement bien avant l'âge de 85 ans. Il manque aussi une approche épidémiologique de ces critères alors que les données de Rochester permettent de cerner la proportion de chaque forme décrite.

Ainsi, probablement en population les formes mixtes sont largement majoritaires. Or ce sont ces formes qui sont le moins bien définies par le groupe. Enfin les auteurs évoquent fortement l'utilisation clinique de ces critères, mais il n'est pas démontré qu'ils servent vraiment à la conduite thérapeutique ou au pronostic. Quoiqu'il en soit, il s'agit d'un effort louable appelé à être discuté. Mais nous attendons toujours un traitement.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Diagnostic

4. Edmonds EC, Delano-Wood L, Clark LR, Jak AJ, Naton DA, McDonald CR, Libon DJ, Au R, Galasko D, Salmon DP, Bondi MW. **Susceptibility of the conventional criteria for mild cognitive impairment to false-positive diagnostic errors.** *Alzheimers Dement* 2014
Analyse critique: Sensibilité des critères conventionnels du trouble cognitif léger (MCI) aux erreurs de diagnostic faux positif.

Synthèse

Récemment une étude utilisant des techniques d'analyse en clusters, a montré que des patients classés MCI peuvent être regroupés selon les similitudes de leur profil cognitif en sous type de MCI non limités à la dichotomie classique amnésique/non amnésique.

Ce travail se propose de vérifier ces résultats, à partir des données d'une large cohorte comportant des critères d'évolution clinique longitudinale, la cohorte Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) MCI, et d'étudier les caractéristiques cliniques, les biomarqueurs et l'issue clinique associés à ces différents sous-groupes. Sur les 1109 ADNI participants, 825 ont été classés MCI en début de screening à partir des critères diagnostiques ADNI et 284 sujets avec une cognition normale. Les critères MCI ADNI étaient : plainte mnésique, MMS entre 24 et 30, score CDR 0.5, score rappel différé histoire WMS-R inférieur au seuil sujet normaux, ainsi que cognition générale et activités fonctionnelles suffisamment préservées pour ne pas répondre aux critères de maladie d'Alzheimer (MA). Presque tous les sujets MCI avaient été classés amnésiques (n=2 non amnésiques) par ADNI. Les variables neuropsychologiques analysées étaient le langage (fluence verbale animale, dénomination avec le Boston), les fonctions exécutives (TMT A/B), la mémoire (mots de Rey AVLT, rappel différé à 30 minutes et reconnaissance). Les variables biomarqueurs étaient phospho-tau (p-tau 181p), β -amyloïde (A-beta), ratio p-tau 181p/ A-beta et la fréquence de l'apolipoprotéine (APOE ϵ 4). Les résultats de l'analyse hiérarchique en clusters basée sur les performances cognitives, ont mis en évidence 4 sous-groupes de MCI : dysnomique avec déficit de dénomination (18.5%), dysexécutif (12.4%) avec un déficit prépondérant sur les fonctions exécutives mais aussi portant sur attention, mémoire et dénomination, amnésique avec un déficit de mémoire isolée (34.9%) et un cluster « dérivé de la normale » (cluster dN) (34.2%), présentant des scores à l'intérieur des limites de la normalité (<-1.5sd). Concernant les biomarqueurs, le profil du sous-groupe dN ne différait pas de celui du groupe normal tandis que les 3 autres présentaient des pourcentages élevés de sujets biomarqueurs positifs. Par ailleurs dans le sous-groupe dN, la fréquence des sujets porteurs du génotype APOE ϵ 4 était significativement inférieure à celle des autres sous-groupes MCI, ainsi que la fréquence des sujets évoluant vers un diagnostic de MA (suivi moyen : 22.9 mois). Parmi ce sous-groupe dN, 10.7% des sujets ont progressé vers la démence, tandis que les taux d'évolution pour les autres sous-groupes étaient de 40.6% (dysnomique), 55.6% (dysexécutif) et 34.7% (amnésique). Pour les auteurs, ces résultats empiriques viennent confirmer une hétérogénéité des profils cognitifs chez les patients MCI, non prise en compte dans les critères conventionnels. L'existence d'un sous-groupe dN, suggère que la classification conventionnelle du MCI génère un taux non négligeable de diagnostic faux positif.

Commentaires

Les critères classiques du MCI sont remis en question dans ce papier à travers une démonstration intéressante à partir des données ADNI, qui met en évidence un élargissement des phénotypes cognitifs classiques du MCI, et objective un sous-groupe classé MCI mais plus proche d'un profil normal que d'un profil prodromal (cognition, biomarqueurs, APOE ϵ 4, évolution clinique). A noter que le profil intitulé dysexécutif, atteinte plus marquée exécutive mais toutefois assez globale dans les domaines cognitifs évalués, est le sous-groupe MCI caractérisé par les plus fortes fréquences de sujets avec biomarqueurs LCR positifs, d'APOE ϵ 4, et de progression vers la MA versus les 2 autres sous-groupes, dont le MCI amnésique.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI, Diagnostic

5. Fargo K, Bleiler L, Alzheimer's Association. **Alzheimer's Association report. 2014 Alzheimer's disease facts and figures**. *Alzheimer's & Dementia* 2014;10(2):e47-e92.

Analyse critique: Rapport de l'association Alzheimer. Faits et chiffres de la maladie d'Alzheimer 2014.

Synthèse

Ce rapport, basé sur des données de 2014 concernant les Etats-Unis, a pour objectif de réaliser un état des lieux des démences et plus particulièrement de la maladie d'Alzheimer. Cette maladie est en effet de plus en plus présente du fait, entre autre, du vieillissement de la population. Ce rapport reprend tout d'abord les définitions des différents types de démences et expose les connaissances sur la maladie d'Alzheimer sur différents plans. Les symptômes, la physiopathologie de la maladie, la génétique, les différents facteurs de risque connus, les critères diagnostiques des différents stades de la maladie proposés en 2011 ainsi que les traitements existant sont détaillés. A la suite de ce contexte, les auteurs ont développé quatre grands points concernant la maladie :

1. La prévalence dont les données ont été obtenues principalement à partir de deux études : *the Chicago Health and Aging Project* (CHAP) et *the Aging, Demographics, and Memory Study* (ADAMS). Ils estiment le nombre de personnes vivant avec la maladie d'Alzheimer aux Etats Unis à 5,2 millions en 2014. Les données de prévalence sont présentées en fonction notamment de l'âge, du sexe et de l'origine ethnique. Des projections sont aussi présentées.

2. La mortalité et la morbidité. La maladie d'Alzheimer est en effet la sixième cause de décès aux Etats Unis et la cinquième cause de décès chez les 65 ans et plus. Les décès liés à la maladie d'Alzheimer ont un fort impact sur la santé publique car la proportion des décès par maladie d'Alzheimer a augmenté de 68% entre 2000 et 2010.

3. Les soins. Quinze millions de personnes s'occupent bénévolement de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou d'autres démences, ce qui représente 17,7 milliard d'heures de soins. S'occuper d'une personne malade a un fort impact sur la vie des aidants en termes de bien être, de santé et de vie professionnelle. Ce rapport présente aussi des programmes d'interventions ciblés sur les aidants.

L'utilisation et le coût des soins médicaux, de l'hébergement et des institutions. La maladie d'Alzheimer est une des maladies chroniques la plus coûteuse pour la société. En effet, le coût total pour les individus ayant la maladie d'Alzheimer ou une autre démence est de 214 milliards de dollars aux Etats-Unis.

Ce rapport comprend enfin une partie ciblée sur les femmes et la maladie d'Alzheimer, cette maladie ayant un fort impact pour les femmes atteintes ainsi que pour les femmes dont un proche est atteint. En effet, les femmes représentent les deux tiers des malades aux Etats Unis et les aidants naturels sont aussi plus fréquemment des femmes.

Commentaires

Ce rapport se distingue par un apport très riche d'informations et de données sur la maladie d'Alzheimer et sur les autres démences ; en effet, plus de 300 références ont été utilisées. Il détaille les connaissances mais aussi les éléments nécessitant plus de recherche et d'études. Les quatre points développés sont vastes, avec de nombreuses estimations données, ainsi que des projections sur les années à venir. Il est donc intéressant à lire car il apporte de nombreuses informations aussi bien sur le plan épidémiologique que sociologique et économique aux Etats Unis. Cependant, certaines informations ne sont pas transposables au niveau européen, comme l'hypothèse d'incidence ne différant pas selon le sexe ou le coût des soins du fait d'un système de santé très différent.

Analysé par Leslie Grasset, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Rapport

6. Fortea J, Vilaplana E, Alcolea D, Carmona-Iragui M, Sanchez-Saudinos MB, Sala I, Anton-Aguirre S, Gonzalez S, Medrano S, Pegueroles J, Morenas E, Clarimon J, Blesa R, Lleo A. **CSF beta-amyloid and phospho-tau biomarker interactions on brain structure in preclinical AD**. Ann Neurol 2014 Epub

Analyse critique: Des interactions entre les biomarqueurs β -amyloïde et phospho-Tau dans le liquide céphalo-rachidien altèrent la structure cérébrale dans la maladie d'Alzheimer préclinique.

Synthèse

Le modèle étiologique hypothétique de l'Alzheimer le plus répandu place l'accumulation d'amyloïde (Ab) comme événement physiopathologique initiateur de la maladie. Selon ce modèle, l'amyloïde entraîne la neurodégénérescence, puis la mort neuronale conduit à la libération de protéine Tau et aux symptômes cognitifs. En réalité, l'histoire est loin d'être aussi simple : certains sujets âgés ont des signes de neurodégénérescence (= une atrophie cérébrale), mais sans évidence de dépôts amyloïdes à l'imagerie (ces individus ont été appelés *SNAP* pour *suspected non-Alzheimer pathophysiology* [suspect de physiopathologie non-Alzheimer]), ce qui a amené à remettre en question le modèle standard uniquement centré sur l'amyloïde. Les auteurs tentent ici de contribuer à mieux comprendre la physiopathologie de l'Alzheimer. Ils font l'hypothèse que pour observer de l'atrophie cérébrale, il faut non seulement des marqueurs $A\beta$ anormaux dans le LCR ($A\beta$ en concentration diminuée), mais aussi une élévation de protéine Tau phosphorylée (p-Tau).

Chez 145 sujets âgés normaux de la cohorte ADNI (âge moyen 73 ans, score MMSE moyen = 29), les auteurs rapportent une interaction entre les marqueurs $A\beta$ et p-Tau du LCR sur l'épaisseur corticale (le marqueur d'atrophie dans cette étude). Lorsque seul $A\beta$ est anormal, l'épaisseur corticale est augmentée. Par contre lorsque p-Tau est également anormal, la direction des associations change : alors, l'épaisseur corticale est diminuée dans certaines régions.

Commentaires

Cela fait des dizaines d'années qu'on essaie de comprendre le modèle physiopathologique de l'Alzheimer, et encore aujourd'hui, on en est au stade d'hypothèses. La difficulté vient du fait que personne ne dispose de données longitudinales suffisamment complètes sur les marqueurs de l'amyloïde et de la neurodégénérescence en imagerie, sur les biomarqueurs de l'amyloïde et de Tau dans le LCR et sur la cognition, avec un suivi précédant de dizaines d'années les symptômes. Cette étude, uniquement transversale, est surtout confirmatoire, car d'autres études du même type ont déjà montré que l'atrophie était plus importante lorsque les marqueurs amyloïdes et p-Tau sont tous deux élevés – suggérant une synergie des deux voies mécanistiques. De plus les résultats sont compliqués à interpréter : on aurait pu attendre une interaction « positive », c'est-à-dire, une augmentation de l'atrophie avec $A\beta$ anormal et/ou Tau élevé, et une potentialisation de l'atrophie lorsque les deux biomarqueurs sont anormaux. Ici, l'interaction est « négative », et le pattern d'atrophie associé à l'amyloïde est assez contre-intuitif : $A\beta$ anormal (diminué) dans le LCR est associé à un cortex plus épais, puis à un cortex plus mince lorsque p-Tau est également élevé. Les auteurs en concluent que les événements physiopathologiques dans l'Alzheimer préclinique s'articulent en deux phases : d'abord un épaississement du cortex en relation avec l'accumulation cérébrale d'amyloïde (reste à savoir pourquoi ; les auteurs discutant un possible hypertrophie neuronale qui précéderait l'atrophie), puis une atrophie lorsque p-Tau s'élève. Encore faudrait-il disposer de données longitudinales pour pouvoir formuler une telle conclusion.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Biomarqueur, LCR

7. Mesulam MM, Weintraub S. **Is it time to revisit the classification guidelines for primary progressive aphasia?** Neurology 2014 82(13):1108-9.

Analyse critique: Est-il temps de revoir les critères de classification des Aphasies Primaires Progressives (APP) ?

Synthèse

Dans un éditorial de choc, Marsel Mésulam et Sandra Weintraub tirent à boulet rouge sur les critères d'APP de 2011... et soutiennent l'article paru dans le même numéro de la revue Neurology de Wicklund et collaborateurs. Ces auteurs soulignent l'impossibilité de faire rentrer dans des boîtes aussi délimitées que celles proposées en 2011 : forme agrammatique, forme sémantique et forme logopénique, tous les patients APP et ils rappellent qu'en aphasiologie notamment vasculaire, il n'est pas facile non plus d'établir des profils. Ainsi Wicklund et al. ont montré que lorsqu'il s'agissait de classer 89 patients APP, 31% n'étaient pas classifiables !

Les difficultés remontent aux critères de Neary qui premièrement ont évacué l'aphasie logopénique, enfant chéri de Mésulam, en distinguant aphasie fluente et non fluente, qui deuxièmement ont appelé APP sémantique, la symptomatologie de patients qui était avant tout et surtout une agnosie visuelle et enfin, qui n'ont considéré que les sujets avec DLFT alors que l'on sait bien que les étiologies des APP sont diverses. Les critères de 2011 ont réintroduit l'aphasie logopénique mais ont fait de la répétition un maître-symptôme qui manque souvent et surtout n'ont pas prévu les formes mixtes.

Ainsi ils soulignent ce que Wicklund et al. concluent dans leur article :

- 1/ la définition de l'aphasie logopénique doit être simplement : « absence de difficulté grammaticale et de compréhension »,
- 2/ la répétition dans la forme logopénique est un signe accessoire,
- 3/ les patients qui combinent agrammatisme et troubles sémantiques doivent être classés en forme mixte.

Commentaires

Mesulam et Weintraub ne sont pas prêts à lâcher ce qu'ils défendent depuis des années ! Mais les cliniciens que nous sommes ne pouvons que les applaudir et effectivement nous demander ce que sont des critères qui utilisés dans des études de groupe excluent un tiers des malades.

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, Lyon

Mots-clés: Classification, APP, Aphasie

8. Tosto G, Zimmerman ME, Carmichael OT, Brickman AM. **Predicting Aggressive Decline in Mild Cognitive Impairment: The Importance of White Matter Hyperintensities.** JAMA Neurol 2014 Epub

Analyse critique: Prédiction de l'agressivité du déclin dans les troubles cognitifs légers. L'importance des hyperintensités de la substance blanche.

Synthèse

Les auteurs ont étudié si les hyperintensités de la substance blanche (WMH) prédisaient un déclin cognitif rapide chez 332 sujets de la cohorte ADNI ayant un MCI. Un déclin cognitif rapide était défini à partir du score au MMSE par une baisse de trois points sur six mois ou une baisse de six points sur un an. Les auteurs ont pris en compte : l'âge à l'inclusion, le sexe, le niveau d'éducation, l'APOE4 et le volume du cortex entorhinal. Parmi les 332 sujets MCI, 49 % avaient un déclin cognitif rapide après 48 mois de suivi. Un volume plus important d'hyperintensités de la substance blanche était associé à une augmentation du risque de déclin cognitif rapide (HR = 1,20 IC95% [1,02-1.40]) ainsi que la présence de l'allèle APOE4 (HR = 1,41 IC95% [1,03-1,93]) et le volume du cortex entorhinal (HR = 0,66 IC95% [0,55-0,79]).

Les sujets ayant un volume du cortex entorhinal le plus élevé et un volume d'hyperintensités de la substance blanche le plus bas étaient les moins à risque d'avoir un déclin cognitif rapide.

Commentaires

Les auteurs montrent que de manière indépendante la présence d'hyperintensités de la substance blanche et la présence d'atrophie corticale contribuent à l'agressivité du déclin cognitif. Ces deux marqueurs biologiques interagissent aussi probablement puisque les auteurs observent que les sujets ayant un volume du cortex entorhinal le plus élevé et un volume d'hyperintensités de la substance blanche le plus bas étaient les moins à risque d'avoir un déclin cognitif rapide

Analysé par Fleur Deva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Hyperintensité de la substance blanche, Atrophie corticale, Déclin cognitif

9. Villeneuve S, Reed BR, Madison CM, Wirth M, Marchant NL, Kriger S, Mack WJ, Sanossian N, DeCarli C, Chui HC, Weiner MW, Jagust WJ. **Vascular risk and Abeta interact to reduce cortical thickness in AD vulnerable brain regions**. Neurology 2014 Epub

Analyse critique: Facteurs de risque vasculaire et Abeta interagissent pour diminuer l'épaisseur corticale dans des régions du cerveau vulnérables à la maladie d'Alzheimer

Synthèse

L'objectif de cette étude était d'investiguer comment l'Abeta et les facteurs de risque vasculaire affectent, indépendamment ou en interaction, le cortex cérébral. L'analyse a porté sur 66 sujets âgés, avec des performances cognitives allant de la normale à la démence très légère, classés en PIB+ (n=22) ou PIB- (n=44) en fonction de leur niveau de dépôt d'Abeta en PET. Le risque vasculaire était estimé par le score de Framingham, somme pondérée de l'âge et des facteurs sexe, tabagisme, diabète, hypertension, LDL- et HDL-cholestérols. L'épaisseur corticale (cartes statistiques) était estimée par Freesurfer d'après IRM 3T, sur une base « vertex-wise » sur tout le cerveau. Une région d'intérêt a été créée pour chaque carte statistique. Des analyses de régression hiérarchique ajustées pour l'âge et la cognition ont été conduites pour analyser l'association entre Abeta, facteurs de risque vasculaire et leur interaction, et chaque région d'intérêt.

Chez les sujets PIB+, l'Abeta était associée à une diminution de l'épaisseur du cortex frontal supérieur et médian, du precuneus (lobe temporal médian) et medio-occipital. Comme attendu, l'Abeta n'était pas associée à une diminution d'épaisseur corticale chez les sujets PIB-. Un score de risque vasculaire plus élevé était associé à une diminution de l'épaisseur corticale frontale et temporale chez les sujets PIB+ comme chez les PIB-. Plus spécifiquement, un HDL-cholestérol bas était associé à une diminution de l'épaisseur corticale frontale latérale et médiane, avec une distribution différente chez les sujets PIB+ et PIB-. Des analyses complémentaires ont examiné l'association avec la prise de statines et d'anti-hypertenseurs. L'ajustement sur l'APOE et la présence d'hypersignaux de la substance blanche ne modifiait pas les associations entre Abeta ou score de risque vasculaire et épaisseur corticale observées sur l'ensemble des sujets, mais la perte de puissance dans les sous-groupes PIB+/- ne permettait pas d'analyses stratifiées dans ce cas. Il existait une interaction significative entre l'Abeta et le score de risque vasculaire (ou le HDL seul) pour les régions d'intérêt définies pour les PIB+ mais pas pour celles définies dans la totalité de l'échantillon. De plus, un effet additif entre l'Abeta et le HDL cholestérol était observé pour les régions d'intérêt définies sur l'ensemble des sujets.

Commentaires

Cet article assez complexe à lire pour un profane de l'imagerie apporte deux notions importantes. Il met d'abord en évidence le rôle des facteurs vasculaires dans la diminution d'épaisseur corticale fronto-temporale, indépendamment de l'Abeta et du statut APOE. Il montre ensuite une interaction entre Abeta et facteurs de risque vasculaire, qui aggravent mutuellement leur impact dans des régions vulnérables à la maladie d'Alzheimer (MA).

Ces résultats plaident pour une prise en charge des facteurs de risque vasculaires pour la prévention de la MA. Cependant, en l'absence totale de description de l'échantillon, notamment pour son niveau d'études, de cognition et de facteurs de risque vasculaire, la validité externe de cette étude est difficile à apprécier.

Attention, il faut absolument regarder une version en couleurs de l'article et pas une simple copie en noir et blanc pour comprendre les figures, qui sont très parlantes !

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Risque vasculaire, Abeta, Epaisseur corticale, Alzheimer

10. Wicklund MR, Duffy JR, Strand EA, Machulda MM, Whitwell JL, Josephs KA. **Quantitative application of the primary progressive aphasia consensus criteria.** *Neurology* 2014 82(13):1119-26.

Analyse critique: Application quantitative des critères de classification des Aphasies Primaires Progressives (APP) de 2011.

Synthèse

Les auteurs ont recruté de façon prospective entre juillet 2010 et janvier 2013, 110 sujets souffrant d'une aphasie et/ou d'une « speech apraxia » ou dysarthrie. Cinq ont été éliminés: diagnostic de MA ou de pathologie vasculaire, contre-indication à l'IRM, symptômes trop sévères. Les auteurs ont identifié 84 patients avec APP et 21 avec « speech apraxia » qui ont constitué un groupe de contrôles. Tous les patients ont bénéficié d'un large bilan neuropsychologique et d'une IRM 3T. Concernant le langage et son articulation, ils ont réalisé la *Western Aphasia Battery-revised* (WAB), le *Token Test* (version 22 items), la *Boston Naming Test* (BNT) (version 15 items) et la version verbale du *Pyramids and Palm Trees* (PPTT). L'articulation du langage, les praxies bucco-faciales, le débit ont été étudiés cliniquement. Les critères ont permis de classer 69% de ces 84 patients : 69% avaient une forme agrammatique, 7% une forme sémantique et 35% une forme logopénique. Une question de fond soulignée par les auteurs demeure quant aux critères : quels tests privilégier avec quelle sensibilité et quelle spécificité dans chacune des 3 formes ? Les patients non classés étaient les moins sévères. Ceci suggère que les critères de classification doivent être utilisés uniquement pour une aphasie installée depuis au moins 2 ans. Toutefois la moyenne de délai d'évolution était la même, supérieure à deux ans dans les deux groupes ce qui ne suffit pas à expliquer les limites des critères. En outre, 80% des sujets à un stade léger ou modéré pouvaient être classés. Le niveau intellectuel n'intervenait pas. Parmi les patients non identifiés, on peut repérer deux groupes. Le premier comportait des éléments (mais pas suffisamment) en faveur d'une aphasie logopénique le plus souvent manquaient les troubles de répétition ou l'anomie, et le deuxième concernait des patients qui avaient essentiellement une anomie sans troubles de compréhension (dans les épreuves utilisées) dont on sait que l'évolution se fait le plus souvent vers la forme sémantique. L'IRM vient corroborer ce fait avec la visualisation des régions où prédominait l'atrophie de la substance grise en faveur de l'une et de l'autre. Six patients étaient véritablement inclassables soit du fait d'une forme mixte, soit du fait qu'ils présentaient d'autres atteintes que le langage. Enfin, il est important de noter que 57% des patients agrammatiques avaient en fait une réduction du débit ce qui souligne la difficulté à séparer l'aphasie non fluente de la réduction du discours et légitimerait de ne pas les distinguer trop tôt dans leur évolution.

Commentaires

Nul doute que cet article lance plus qu'un pavé dans la mare ! Il est important de souligner que l'équipe de la *Mayo Clinic* fait cette étude en prospectif. Elle rappelle outre les remarques rapportées ci-dessus par Mesulam et Weintraub, la difficulté du diagnostic : aphasie ou *speech apraxia* : manque du mot ou trouble de l'élocution du moins au début, à quels outils recourir notamment pour évaluer la compréhension verbale, comment définir l'aphasie logopénique, que tolérer comme signes autres que l'aphasie, comment considérer les formes mixtes, et quelle place donner à l'imagerie lors de l'élaboration de futurs critères!

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, Lyon

Mots-clés: APP, Aphasie, Classification



Les analyses critiques de ces trois 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. Cosentino S, Zahodne LB, Brandt J, Blacker D, Albert M, Dubois B, Stern Y. **Social cognition in Alzheimer's disease: A separate construct contributing to dependence.** *Alzheimers Dement* 2014 Epub.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés Alzheimer, Cognition, Dépendance

2. Meziab O, Kirby KA, Williams B, Yaffe K, Byers AL, Barnes DE. **Prisoner of war status, posttraumatic stress disorder, and dementia in older veterans.** *Alzheimers Dement* 2014; 10(3 Suppl): S236-41.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés Démence, Stress post-traumatique, Vétérans

3. Zi W, Duan D, Zheng J. **Cognitive impairments associated with periventricular white matter hyperintensities are mediated by cortical atrophy.** *Acta Neurol Scand* 2014 Epub.

Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine

Mots-clés Hyperintensité de la substance blanche, Déclin cognitif