

BiblioDem

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

Volume 11, Numéro 10-11 (novembre 2014)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 9

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. Doblhammer G, Fink A, Fritze T. **Short-term trends in dementia prevalence in Germany between the years 2007 and 2009**. *Alzheimers Dement* 2014 Epub.

Analyse critique: Tendance à court terme de la prévalence de la démence en Allemagne entre les années 2007 et 2009

Synthèse

Les résultats de plusieurs études récentes sont en faveur d'une diminution de l'incidence et de la prévalence de la démence au cours du temps. Cependant, toutes les études ne retrouvent pas cette tendance. Les auteurs ont donc cherché à analyser les tendances à court terme de la prévalence de la démence en Allemagne pour les années 2007, 2008 et 2009.

Ils ont pour cela utilisé les données issues de la compagnie d'assurance la plus importante qui couvre un tiers de la population allemande âgées de 50 ans et plus. Pour limiter le nombre de faux positifs, une procédure de validation des cas a été réalisée. La prévalence de la démence a été calculée par classe d'âge et par année puis une régression binomiale négative a été utilisée pour estimer la tendance évolutive au cours du temps.

Une diminution significative de la prévalence au cours du temps chez les femmes a été retrouvée. Le déclin était retrouvé surtout chez les femmes de 75 à 84 ans, avec une prévalence 1.8% plus élevée en 2008 par rapport à 2009 et 3.6% plus élevée en 2007 par rapport à 2009. Une tendance à la diminution a aussi été retrouvée chez les hommes mais avec des estimations très faibles et non significatives.

Plusieurs éléments sont en faveur de cette diminution. Tout d'abord la réduction de l'incidence de maladies cérébro-vasculaires avec notamment la diminution de l'incidence des AVC, qui sont des facteurs de risque de démence, a pu avoir un impact sur l'incidence de la démence. Cependant, cette amélioration est retrouvée chez les hommes et les femmes, cela n'explique donc pas la différence de résultats entre hommes et femmes. De plus, l'amélioration du niveau d'études, impliquant des réserves cognitives plus importantes, pourrait aussi expliquer cette diminution, surtout du fait d'une amélioration plus importante chez les femmes que chez les hommes.

Commentaires

Cet article apporte un élément de preuve supplémentaire quant à une tendance à la diminution de la prévalence de la démence. Peu d'études réalisent des analyses séparées selon le sexe alors que de nombreux facteurs tels que la mortalité ou l'incidence de la démence diffèrent entre les hommes et les femmes.

Cependant, il y a des inconvénients à ce type de données de compagnies d'assurance par rapport aux données de cohorte. En effet, des cas de démence pourraient ne pas être documentés si aucun traitement n'a été prescrit et les diagnostics ne sont ni spécifiques ni standardisés, ce qui peut biaiser les résultats obtenus.

De plus, des facteurs importants comme le diabète et l'obésité, qui ont progressé ces dernières années, pourraient modifier cette tendance à la diminution. D'autres études seront nécessaires afin de conforter ces résultats et mesurer l'impact des différents facteurs de risque sur ces tendances.

Analysé par Leslie Grasset, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Prévalence, Evolution, Allemagne

2. Frisoni GB, Jack CR, Bocchetta M, Bauer C, Frederiksen KS, Liu Y, et al. **The EADC-ADNI Harmonized Protocol for manual hippocampal segmentation on magnetic resonance: Evidence of validity**. *Alzheimers Dement* 2014 Epub.

Analyse critique: "Le protocole harmonisé EADC-ADNI pour la segmentation manuelle de l'hippocampe en IRM : des éléments de validité

Synthèse

Le volume de l'hippocampe estimé par examen IRM est reconnu comme étant le biomarqueur anatomique de la maladie d'Alzheimer (MA). Il existe différentes procédures qui estiment le volume hippocampique : délimitation de la structure par l'opérateur (manuelle) versus utilisation d'algorithmes (segmentation automatisée, ex : FreeSurfer). Bien que la segmentation manuelle présente de nombreux avantages, le manque de procédure de référence avec des points de repères rend son utilisation difficile en pratique notamment pour le diagnostic clinique. Un effort international (91 scientifiques, 38 groupes de recherche) a été mis en place par l'Association Alzheimer (2010) avec pour objectif l'harmonisation des protocoles existants. Quatre unités de segmentation ont ainsi pu être définies : hippocampe (dit « minimum »), alveus/fimbria, queue de l'hippocampe et subiculum. Le protocole HarP inclut la segmentation entière de l'hippocampe (tête, corps, queue, alveus/fimbria et subiculum). L'étude se déroule en deux temps : 1/ comparaison protocole HarP versus protocoles locaux. 21 traceurs provenant de laboratoires différents segmentent les hippocampes de 20 cerveaux ADNI selon leur protocole local puis selon la méthode HarP 2/ estimation des sources de variance de segmentation de l'hippocampe avec la méthode HarP. Phase 1 : L'échantillon comprend 3 contrôles, 3 MCI et 4 MA ; les sujets sont équivalents d'un point de vue de la sévérité de l'atrophie du lobe méso-temporal et du fabricant de l'imageur. Les erreurs/imprécisions de segmentation sont relevées par le project manager, et les traceurs (personnes qui délimitent manuellement la formation hippocampique) reçoivent un retour sur leur performance générale (mean Dice et Jaccard). Sur 21 traceurs, 13 passent la phase de qualification (valeurs mean Dice). A ces 13 traceurs, s'ajoute un traceur entraîné. Phase 2 : Parmi les 14 traceurs, seuls les 5 les plus précis (valeurs Jaccard) vont segmenter les mêmes images, permettant l'estimation du coefficient intra-classe (ICCs). Puis, ils segmentent un nouveau set de données (15 cerveaux avec une IRM acquise sur trois temps sur imageurs 1.5 et 3T) selon HarP, permettant l'estimation de la variance due aux traceurs et à d'autres facteurs. 1/ Les résultats suggèrent que la segmentation manuelle de l'hippocampe avec HarP est plus stable au sein et entre les traceurs que celle des protocoles locaux. A noter que les volumes estimés sont plus élevés avec HarP qu'avec les protocoles locaux. 2/ La variance du volume de l'hippocampe avec HarP est expliquée en majorité (82.7 %) par la variabilité inter-individuelle ou l'atrophie. La variance résiduelle (13.6 %) est justifiée par les facteurs suivants : fabricant du scanner (GE, Siemens, Philips), taux d'atrophie, asymétrie hémisphérique, intensité de champs et traceur. Le protocole HarP permettrait aux scientifiques travaillant sur la MA d'avoir une procédure de référence permettant l'estimation du volume de l'hippocampe, utile pour le diagnostic clinique, le suivi de la maladie et pour les algorithmes de segmentation automatique.

Commentaires

Les auteurs énoncent différents facteurs intervenant dans la stabilité du protocole HarP : procédure détaillée des points de repères avec des instructions pour chaque structure coupe par coupe, orientation des images suivant l'axe commissure antérieure/postérieure. Contrairement à d'autres protocoles excluant la tête ou la queue de l'hippocampe, HarP capture l'ensemble de la structure. Malgré son excellente stabilité, la procédure HarP nécessite un apprentissage long.

Analysé par Amandine Pelletier, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Hippocampe, IRM

3. Jensen M, Agbata IN, Canavan M, McCarthy G. **Effectiveness of educational interventions for informal caregivers of individuals with dementia residing in the community: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.** Int J Geriatr Psychiatry 2014 Epub.

Analyse critique: Efficacité des interventions éducationnelles pour les aidants informels de personnes souffrant de démence résidant dans la communauté : revue systématique et méta-analyse d'essais contrôlés randomisés

Synthèse

De précédentes revues sur les interventions éducationnelles ont montré des effets faibles ou non significatifs sur le fardeau, la santé mentale ou la qualité de vie des aidants. Ce travail cherche à actualiser les données.

N'étaient inclus que les essais contrôlés randomisés étudiant des interventions basées sur l'éducation (individuelle ou collective) des aidants et évaluant l'impact sur soit l'institutionnalisation du patient, la dépression, la qualité de vie ou le fardeau de l'aidant. Au final, seulement 7 essais ont été inclus, la dépression était étudiée dans 3 études, l'institutionnalisation dans une étude, la qualité de vie dans 4 études et le fardeau dans 6 études.

Globalement, une efficacité modérée sur le fardeau de l'aidant était mesurée (différence de 8 points à l'échelle zarit) sans effet différentiel entre l'éducation individuelle et collective. Pour la qualité de vie, un effet sur des sous scores de la qualité de vie était mesuré mais pas d'effet global, impossibilité de pooler les études pour la dépression et pas d'effet sur la seule étude mesurant l'institutionnalisation.

Commentaires

La méthodologie est rigoureuse (étude des biais de publication, de la qualité méthodologique de chaque essai...). Au-delà de la conclusion d'un effet positif de l'éducation apportée aux aidants sur leur fardeau (certes non négligeable), il est très difficile de tirer d'autres enseignements de cette revue tant il existait de l'hétérogénéité sur la nature des interventions (notamment éducation collective ou individuelle) et les durées d'intervention.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Aidants, Revue systématique

4. Lovheim H, Gilthorpe J, Johansson A, Eriksson S, Hallmans G, Elgh F. **Herpes simplex infection and the risk of Alzheimer's disease-A nested case-control study.** *Alzheimers Dement* 2014 Epub.

Analyse critique: Infection par le virus de l'herpès et risque de maladie d'Alzheimer: une étude cas-témoin nichée.

Synthèse

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que l'infection par le virus de l'herpès (HSV), et en particulier, la réactivation du virus caractérisée par la présence d'anticorps IgM anti HSV, était associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer (MA). L'objectif des auteurs est de confirmer ces résultats par l'utilisation prospective d'échantillon biologiques de sujets atteints de MA et de témoins.

Méthodes : Les cas ont été identifiés à la clinique de la mémoire de l'hôpital Umea (Suède). Les sujets témoins appariés sur l'âge de la démence, le sexe et la date de prélèvement sont issus de 3 cohortes suédoises dont les échantillons biologiques sont conservés à l'université d'Umea. Un total de 360 paires (cas+témoin) a été inclus. Les échantillons biologiques étaient stockés en moyenne 9,6 ans avant le diagnostic de démence. La présence d'immunoglobulines G (IgG) et M (IgM) anti HSV a été recherchée dans les prélèvements.

Résultats : Chez les 360 paires, le fait d'être IgG+ était non significativement associé à la probabilité de présenter une MA (OR=1.64, $p<0.069$) mais chez les sujets de plus de 60 ans au moment du prélèvement, être IgG+ augmentait par 2,3 la probabilité de développer une MA ($p<0.028$). En raison de la possible influence du délai entre la date de prélèvement et la date d'apparition de la démence, l'analyse est reprise uniquement chez les sujets développant une démence au moins 6,6 ans après le prélèvement. Dans ce groupe de 270 paires de sujets, être IgG+ augmentait par 2,25 la probabilité de développer une démence ($p<0.019$) et par 4,25 quand le prélèvement était effectué après 60 ans ($p<.009$). L'analyse sur la positivité IgM (uniquement 7,5% des cas et 5,6% des témoins) était non significative.

Discussion : La positivité IgG est associée à une plus grande probabilité de MA chez les sujets dont le prélèvement est antérieur d'au moins 6,6 ans au diagnostic. Des analyses complémentaires montrent des résultats similaires pour des prélèvements antérieurs de 5,5 ans à 9,5 ans avant le diagnostic. Ces résultats suggèrent que l'infection par le HSV joue un rôle dans les premières phases du développement de la maladie.

Commentaires

C'est un nouveau travail d'une équipe qui avait confirmé l'association entre IgM et le développement d'une MA. Sur un échantillon et par un design différents, ces auteurs confirment que l'infection par HSV, en amont du diagnostic de démence, participe précocement au développement d'une MA. Le rôle précis du HSV reste à déterminer, ainsi que la fenêtre dans laquelle une intervention antivirale pourrait être initiée.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Herpès, Alzheimer

5. Ngo J, Holroyd-Leduc JM. **Systematic review of recent dementia practice guidelines**. Age Ageing 2014 Epub.

Analyse critique: Recommandations dans le diagnostic et la prise en charge des démences: revue de la littérature récente.

Synthèse

Les auteurs canadiens ont fait une recherche exhaustive des recommandations publiées en anglais dans le domaine des démences pour la période récente de 2008 à 2013, avec les bases EMBASE et MEDLINE et avec les documents des différentes associations émettant des recommandations, disponibles sur la toile. Seuls ont été retenus les documents qui passaient le contrôle de la procédure AGREE-II.

Au bout du compte, 12 documents ont été retenus : l'EFNS (Europe), le Nice et le BAP (UK), le CCC (Canada), l'AAN, le CWH, l'ACP et l'ACMG (seul document qui ne traite pas de la prise en charge car il concerne le diagnostic génétique) (USA), le QUT (Australie) et 3 documents asiatiques de Corée, Singapour et de Malaisie.

Les recommandations ont été classées par niveau de preuves, lorsque cela s'avérait possible. Il est intéressant de voir que sur la majorité des points la communauté s'accorde. Il reste toutefois beaucoup à faire dans certains domaines notamment les recommandations concernant la prise en charge non médicamenteuse, les aidants et les soins palliatifs.

Nous soulignons quelques éléments dominants (car l'article mouline tous les aspects du diagnostic et de la prise en charge). Le repérage de patients à risque de développer des troubles cognitifs n'est pas recommandé par contre le suivi des sujets à risque (antécédent d'AVC, syndrome de Down etc.) est recommandé. La recherche de gènes chez les seuls sujets à risque et avec leur consentement est largement admis par contre le dosage de l'ApoE n'est jamais recommandé. Si la réalisation d'un bilan cognitif est largement recommandé, il n'y a aucun consensus quant aux outils hormis qu'ils soient validés. Les bilans biologiques assez généraux sont recommandés (7 recommandent de réaliser le dosage de la vit B12, 6 celui des folates, aucun de la syphilis ou de l'HIV en systématique).

Les médecins susceptibles de préciser le type de la démence doivent être spécialisés dans ce domaine et être au fait de la critériologie. L'imagerie structurale est toujours recommandée mais sans privilégier l'IRM sur le scanner. L'imagerie fonctionnelle n'est jamais recommandée en routine, et seulement après l'imagerie structurale si un doute persiste ou s'il y a un intérêt de préciser le type de démence et alors plutôt par un SPECT à l'HMPAO. Seule l'EFNS évoque l'imagerie amyloïde mais ne la recommande pas bien sûr en routine.

Le dosage des biomarqueurs dans le LCR et l'EEG n'est pas non plus préconisé en routine (on l'oublie souvent).

L'annonce du diagnostic le plus tôt possible au patient et à ses proches est la règle.

Si les mesures de protection varient d'un pays à l'autre, il est toujours recommandé d'évaluer au cas par cas leur intérêt. De même, s'il est recommandé généralement d'évaluer très tôt la poursuite de la conduite automobile, les référentiels manquent.

Le domaine de la prise en charge non pharmacologique est le plus riche dans tous les documents, mais le plus variable et le moins validé par des preuves suffisantes. Majoritairement pour la cognition, sont recommandés l'exercice physique et les activités récréationnelles. Le niveau de preuve concernant les stimulations cognitives est souligné comme faible.

Si la place dans la MA des ACE et de la mémantine est la même partout, leur association diverge selon les pays. Dans la démence vasculaire, seul Singapour recommande les ACE (donepezil) voire la mémantine. Les ACE (rivastigmine) sont recommandés dans la DCL, seul l'EFNS suggère que la mémantine peut être proposée. Dans la DFT, les ACE sont toujours contre-indiqués. Tous les traitements par vitamines, AINS, gingko biloba, statines, aspirine etc. ne sont pas recommandés.

Concernant les troubles du comportement, seules la musicothérapie et l'aromathérapie sont recommandées et ce par un tiers des documents. Ce domaine est clairement peu consensuel, hormis le fait de prescrire peu de neuroleptiques, toujours progressivement et pour de courtes périodes en préférant les neuroleptiques de dernière génération. Quatre documents soulignent la nécessité de repérer et traiter la douleur des patients. Enfin si la question des aidants est toujours abordée, les questions les concernant sont diverses et les niveaux de preuve faibles.

Commentaires

Papier passionnant qui remet les pendules à l'heure pour les cliniciens. En gros, rien de neuf sous le soleil et partout pareil... et attention à ne pas glisser des critères de recherche aux critères de routine surtout quand on est praticien dans un CM2R avec la double casquette obligée.

Nous soulignons une vraie nécessité d'élever le niveau de preuves dans beaucoup de domaines.

Enfin, les recommandations françaises de l'HAS ne figurent pas dans ce document, étant justement rédigées en français et donc d'emblée exclues, à peut-être méditer, leur traduction en langue anglaise (pas si difficile) favoriserait leur diffusion.

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, Lyon

Mots-clés: Démence, Diagnostic, Prise en charge

6. Skillback T, Farahmand B, Bartlett JW, Rosen C, Mattsson N, Nagga K, Kilander L, Religa D, Wimo A, Winblad B, Rosengren L, Schott JM, Blennow K, Eriksdotter M, Zetterberg H. **CSF neurofilament light differs in neurodegenerative diseases and predicts severity and survival.** *Neurology* 2014 Epub.

Analyse critique: Le taux de neurofilaments à chaîne légère dans le liquide céphalo-rachidien diffère selon les pathologies neurodégénératives et prédit la sévérité de la maladie et une survie plus faible.

Synthèse

Les neurofilaments à chaîne légère sont des composants des axones myélinisés de gros calibre, et leur taux dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) est corrélé à l'existence de lésions de la substance blanche et des régions sous-corticales. L'hypothèse de recherche soutenue par les auteurs est que ce taux serait plus élevé dans les pathologies neurodégénératives atteignant de façon préférentielle ces régions, comme les démences vasculaires, comparativement aux pathologies touchant initialement la substance grise, comme la démence de type Alzheimer. Ils postulent également que le taux de neurofilaments à chaîne légère dans le LCR serait corrélé à la sévérité de la pathologie et à une plus faible survie. L'étude est réalisée sur une période de 8 ans, de 2005 à 2012, avec une analyse rétrospective des taux de neurofilaments à chaîne légère retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien de 3356 patients présentant une démence. Les patients présentant une démence fronto-temporale avaient les taux les plus élevés de neurofilaments à chaîne légère dans le liquide céphalo-rachidien, suivis par les patients avec démence vasculaire, démence mixte (vasculaire et Alzheimer), Maladie d'Alzheimer de début tardif, démence à Corps de Lewy, démence associée à un syndrome parkinsonien et Maladie d'Alzheimer de début précoce. Le taux retrouvé chez les patients présentant une démence fronto-temporale était significativement plus élevé que chez tous les autres types de démence (analyse en régression avec âge et sexe en covariables, $p < 0,001$). En utilisant le *Mini Mental State Examination* (MMSE) comme marqueur de déclin cognitif, les auteurs ont retrouvé une association entre un score au MMSE bas et un taux élevé de neurofilaments à chaîne légère dans le LCR, tous types de démence confondus ($p < 0,001$, $B = -1.1$, IC 95% = $-1,7 ; -0,53$). Enfin, un taux élevé de neurofilaments à chaîne légère dans le LCR était associé à une survie plus faible ($p < 0,001$, calcul de risques relatifs avec ajustement selon l'âge et le sexe).

Commentaires

La force de cette étude est la combinaison de trois sources de données nationales : cliniques, biologiques et registres de mortalité, ce qui permet l'inclusion fiable d'une large population, et de réaliser des recoupements. La limite principale également relevée par les auteurs est que les données utilisées ont été collectées *a posteriori*, et que la demande d'analyse des neurofilaments dans le LCR par les cliniciens prenant en charge les patients avait probablement été orientée par la clinique. L'autre limite est l'utilisation du MMSE comme marqueur du déclin cognitif pour toutes les pathologies neurodégénératives, ce qui est discutable pour certaines pathologies, comme la démence fronto-temporale. Il existe également un risque de faux-négatifs au début de la période d'étude car la méthode ELISA utilisée était alors moins sensible avec un seuil de détection des neurofilaments à chaîne légère plus élevé. Enfin, la question de la place de ces biomarqueurs en pratique clinique se pose.

Analysé par Mélanie Cogné, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Neurofilaments à chaîne légère, Pathologies neurodégénératives, Pronostic

7. Tateno A, Sakayori T, Higuchi M, Suhara T, Ishihara K, Kumita S, Suzuki H, Okubo Y. **Amyloid imaging with [F]florbetapir in geriatric depression: early-onset versus late-onset.** Int J Geriatr Psychiatry 2014 Epub.

Analyse critique: Imagerie amyloïde avec le [(18) F] florbetapir dans la dépression du sujet âgé : début précoce versus début tardif.

Synthèse

Les auteurs ont étudié des patients présentant un déclin cognitif et des sujets sains afin d'étudier les liens entre la charge amyloïde, grâce à la mesure in vivo par un [18 F] florbetapir PET, et la dépression du sujet âgé(DA).

33 patients âgés (76.7 ± 4.2 ans) et 22 patients contrôles (HC; 72.0 ± 4.5 ans) ont passé : un [18F] florbetapir PET pour quantifier le *standard uptake value ratio* (SUVR) (assimilé à la charge amyloïde relative pour un cerveau donné), une IRM afin de détecter les zones d'atrophie, un *Mini-Mental State Examination*, et une *Geriatric Depression Scale*, et pour finir une *Clinical Dementia Rating for activity of daily living* (ADL). La valeur cut-off de 1.08 pour le SUVR a été définie comme seuil de positivité pour l'A β .

A propos des MCI et des sujets contrôles, 39.4% et 27.3% respectivement, étaient A β positifs. L'âge de déclenchement d'une DA corrélait significativement au SUVR ($r = 0.44$, $p < 0.01$). Comparé aux patients déprimés A β négatifs, les patients déprimés A β positifs n'étaient pas différents sur l'âge, les fonctions cognitives, la sévérité de la dépression, les ADL, et l'atrophie cérébrale. Les patients déprimés A β positifs ont un âge de survenue de leur dépression plus tardif (73.6 ± 7.1 versus 58.7 ± 17.8 , $p < 0.01$) par rapport aux patients DA amyloïde négatifs.

Les résultats montrent que le taux de positivité A β était plus élevé dans les dépressions du sujet âgé de survenue plus tardive.

Commentaires

Les liens entre dépression et démences sont bien établis sur le plan épidémiologique mais le rôle de l'A-beta dans la physiopathologie de la dépression fait encore débat. La dépression reste un des prodromes et diagnostic des plus fréquents dans la démence. L'impact fonctionnel et sur la qualité de vie du patient est important mais c'est aussi l'opportunité d'éclaircir la physiopathologie des maladies psychiatriques ou de découvrir de nouveaux mécanismes y conduisant. Les nouveaux marqueurs amyloïdes à base fluorée pourraient se démocratiser en pratique clinique. Ces résultats sont intéressants même si la méthodologie utilisée dans cette étude reste discutable. On note l'absence de comparabilité des groupes quant à l'hypertension artérielle et les dyslipidémies sachant que les facteurs de risque cardiovasculaires sont associés aux capacités d'adaptation et à la DA. La taille du groupe étudié est correcte pour ce type d'étude. L'idée intéressante est l'étude de la temporalité de survenue de l'épisode dépressif caractérisé et son association à une charge amyloïde pathologique.

Ce résultat suggère une imputabilité des voies amyloïdes dans les DA tardives par rapport à celles de survenue plus tôt. Pourrait-on imaginer un gradient d'imputabilité des voies amyloïdes dans la dépression avec l'avancée en âge ? Pour cela plusieurs études sont nécessaires mais quelques récents résultats semblent effectivement en faveur d'une charge amyloïde plus importante dans la DA.

Analysé par David Bensamoun, CMRR du CHU de Nice

Mots-clés: Imagerie, Amyloïde, Dépression

8. Wilkinson D, Windfeld K, Colding-Jorgensen E. **Safety and efficacy of idalopirdine, a 5-HT₆ receptor antagonist, in patients with moderate Alzheimer's disease (LADDER): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial.** Lancet Neurol 2014; 13(11):1092-9.

Analyse critique: Tolérance et efficacité de l'idalopirdine, un antagoniste des récepteurs 5-HT₆ dans la Maladie d'Alzheimer modérée : un essai randomisé en double aveugle contre placebo de phase II.

Synthèse

Les auteurs rapportent les résultats d'un essai de phase II d'un nouvel antagoniste 5-HT₆ (sérotonine) l'idalopirdine dans la maladie d'Alzheimer au stade modéré, administré en add-on du donépézil pendant 6 mois.

135 patients ont été traités par placebo, 145 par idalopirdine. Le groupe traité a un déclin moindre de l'ADAS-COG sur 6 mois avec une différence en sa faveur de 2,16 points. L'évolution est également favorable pour le MMSE avec un gain de 1,3 points par rapport au placebo.

Cependant cette analyse n'était pas pré-spécifiée. Aucun critère de jugement secondaire pré-spécifié n'est significativement différent entre les deux groupes (fonction, appréciation globale, fardeau de l'aidant).

Dans un éditorial associé L Schneider souligne l'importance d'un essai enfin positif, mais rappelle l'histoire du Dimébon, un autre antagoniste 5HT₆ qui avait fait l'objet d'un essai phase II positif avec un échec en phase III. De plus cette efficacité de l'idalopirdine ne pourrait être liée qu'à une potentialisation du donépézil...

Commentaires

Enfin, à nouveau un essai positif. C'est très important pour motiver les troupes maintenant plus clairsemées des médecins et chercheurs en lutte contre la maladie d'Alzheimer. Bien sûr ce n'est qu'un point de mieux de MMS en six mois, mais ceci en plus de l'effet du donépézil. Attendons la suite.

Malheureusement, si la dépendance ne bouge pas dans les phases III, il est douteux que ce médicament soit remboursé...

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Idalopirdine, Alzheimer



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. Kim H, Kim C, Seo SW, Na DL, Kim HJ, Kang M, Shin HY, Cho SK, Park SE, Lee J, Hwang JW, Jeon S, Lee JM, Kim GH, Cho H, Ye BS, Noh Y, Yoon CW, Guallar E. **Association between body mass index and cortical thickness: among elderly cognitively normal men and women**. Int Psychogeriatr 2014;1-10.Epub.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés IMC, Epaisseur corticale