

BiblioDem

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

Volume 12, Numéro 9 (septembre 2015)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 12

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

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

 **BiblioDem, la base de données cumulative est disponible :** <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>

Mots-clés. Chaque référence a été indexée, les termes retenus permettent d'interroger la base **BiblioDem.** (<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>)

Les articles et analyses présentant un intérêt pour la **cohorte Memento** sont signalisés comme tels.

Accès aux documents (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les textes des articles présentés sont disponibles en format pdf sur demande à : [Coralie Thore](#)

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. Fowler NR, Morrow L, Chiappetta L, Snitz B, Huber K, Rodriguez E, Saxton J. **Cognitive testing in older primary care patients: A cluster-randomized trial.** *Alzheimers Dement (Amst)* 2015;1(3):349-357.

Analyse critique : Evaluation cognitive chez des sujets âgés en médecine générale. Un essai randomisé par cluster.

Synthèse

La détection systématique des troubles cognitifs chez les sujets âgés en médecine générale (MG) reste un sujet de controverse quant à son utilité. Les auteurs rapportent les résultats d'un essai contrôlé randomisé par cluster (le cluster est un cabinet de MG) comparant une stratégie de bilan systématique cognitif (mémoire, langage, fonction exécutive, attention, fonction visuo-spatiale) et fonctionnel (ADL, IADL, CESD, plainte cognitive) communiqué au MG avec une stratégie usuelle dans laquelle le bilan n'était pas communiqué. 11 cabinets de MG (24 MG) ont été randomisés, 6 dans le groupe avec bilan communiqué et 5 sans communication. Les sujets ont été suivis pendant deux ans sur le plan cognitif et fonctionnel. Les déments avérés étaient exclus de l'étude initialement. L'étude est réalisée en Pennsylvanie (USA).

Dans le groupe intervention, 329 sujets ont été inclus et 204 dans le groupe témoin. Dans le groupe intervention, le MG a significativement plus souvent lancé un bilan diagnostique, demandé un avis spécialisé et prescrit un traitement antidéméntiel que dans le groupe témoin. Mais la proportion de bilan demandé par le MG reste très faible (moins de 20% en cas de déficit cognitif avéré !) même si la perspective d'une cause curable existe. Il n'y a aucune différence significative dans l'évolution cognitive des deux groupes. Les auteurs concluent que la détection systématique d'un déficit cognitif augmente la proportion de troubles cognitifs légers diagnostiqués mais ne change pas à court terme le devenir cognitif des patients.

Commentaires

Une étude que nous avons proposée il y a 15 ans dans le cadre de 3C, mais que nous n'avons pas pu financer. Malgré quelques limites méthodologiques (pas d'insu, contamination du groupe témoin, attrition des groupes), nous avons la réponse : les résultats ne sont pas en faveur de la détection systématique des troubles cognitifs en MG. Mais bien sûr, tout changerait avec un traitement efficace en France comme aux Etats Unis.

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Détection, Médecin généraliste

2. Gomersall T, Astell A, Nygard L, Sixsmith A, Mihailidis A, Hwang A. **Living With Ambiguity: A Metasynthesis of Qualitative Research on Mild Cognitive Impairment.** Gerontologist 2015.

Analyse critique : Vivre avec l'ambiguïté : une méta synthèse de recherches qualitatives sur le MCI.

Synthèse

Le diagnostic de trouble cognitif léger ou MCI a été critiqué, du point de vue conceptuel et clinique, du fait de son caractère flou, et de ses frontières ambiguës tant avec la démence qu'avec le vieillissement normal. Les données de prévalence en population générale sont d'ailleurs très variables d'une étude à une autre, allant de 3 à 42% (voir Ward et al., 2012, pour une revue). Malgré le manque de consensus et les difficultés à bien caractériser le MCI, l'établissement de ce diagnostic fait partie de la pratique clinique courante aujourd'hui. De plus, les implications de ce diagnostic d'un point de vue individuel, notamment en termes de pronostic et d'évolution vers une démence, restent peu claires. Ainsi, les auteurs se sont intéressés aux répercussions personnelles que pouvait avoir ce type de diagnostic sur les individus et leur identité.

Ils ont réalisé une méta synthèse des recherches qualitatives menées sur les expériences et vécus des personnes diagnostiquées MCI, et publiées entre 1998 et 2014.

Deux thématiques ont été identifiées : 1) Le vécu dans le temps et la perception de soi ; les recherches montrant qu'un diagnostic de MCI pourrait profondément affecter la perception d'une personne de sa place dans le monde (concept de soi). Son impact apparaît être médié par de nombreux facteurs dont le réseau de soutien social dont dépend les activités de la vie quotidienne, et l'interprétation subjective de ce que signifie le diagnostic de MCI. 2) Le fait de vivre avec l'ambiguïté du diagnostic qui renvoie aux difficultés des personnes à donner du sens à ce diagnostic. L'incertitude provient, en partie, du manque de clarté et de cohérence des informations reçues par les personnes diagnostiquées, dont le diagnostic n'est lui-même parfois pas énoncé. La façon dont le diagnostic de MCI a été délivré est très rarement explicitée ce qui peut expliquer les perceptions et expériences différentes des individus d'une recherche à une autre, d'autant qu'elles renvoient non seulement à la notion de normalité d'un point de vue sociologique, et de pathologie d'un point de vue médical.

Une réflexion éthique reste à mener autour de cette question lorsqu'un diagnostic est établi, du fait notamment du risque de stigmatisation qui peut y être associé.

Commentaires

Cet article offre un cadre de réflexion éthique et clinique important. Malgré l'existence de critères relativement clairs pour définir le concept de MCI, l'application de ces critères dans la pratique clinique apparaît beaucoup moins évidente et différente d'un clinicien à un autre. Ces dernières années, le concept de MCI est remis en question dans la littérature. Mais au-delà de cette remise en question conceptuelle, que fait-on en pratique, lorsqu'on identifie des troubles cognitifs légers, en sachant que certaines personnes sont en attente d'un « diagnostic » et/ou expriment leur besoin de comprendre les difficultés ressenties au quotidien, d'autres au contraire ont simplement besoin d'être rassurées et d'autres encore vont consulter parce que l'entourage les y a poussées ou amenées ? Il existe une diversité de situations associées à des attentes et des besoins très différents, face auxquels le diagnostic de MCI, tel qu'il est utilisé et appréhendé aujourd'hui, ne peut que poser question.

Les auteurs discutent du bénéfice potentiel des nouvelles technologies pour pallier les difficultés rencontrées au quotidien pour les personnes présentant des troubles cognitifs légers : ces pistes de réflexion méritent en effet d'être explorées, à condition, me semble-t-il, de ne pas perdre de vue le questionnement éthique soulevé dans cet article.

Analysé par Valérie Bergua, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Diagnostic, MCI, Prise en charge

3. Heck A, Fastenrath M, Coyne D, Auschra B, Bickel H, Freytag V, Gschwind L, Hartmann F, Jessen F, Kaduszkiewicz H, Maier W, Milnik A, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Spalek K, Vogler C, Wagner M, Weyerer S, Wolfsgruber S, de Quervain DJ, Papassotiropoulos A. **Genetic Analysis of Association Between Calcium Signaling and Hippocampal Activation, Memory Performance in the Young and Old, and Risk for Sporadic Alzheimer Disease.** JAMA Psychiatry 2015.

Analyse critique : Analyse d'association génétique entre la signalisation du calcium, l'activation de l'hippocampe et la performance mnésique chez les jeunes et les âgés et risque de maladie d'Alzheimer sporadique.

Synthèse

Les performances en mémoire épisodique sont liées au fonctionnement de certaines régions du cerveau, notamment l'hippocampe. Elles ont tendance à décliner avec l'âge et sont altérées dans la maladie d'Alzheimer. Explorer les mécanismes moléculaires de la mémoire épisodique humaine est essentiel pour la compréhension de la physiologie et physiopathologie des fonctions cognitives « hippocampe-dépendantes ».

L'objectif de ce travail est de déterminer si certains groupes de gènes sont enrichis en association avec les performances en mémoire épisodique. Les investigateurs ont étudié cela dans plusieurs cohortes de sujets sains issus de différentes tranches d'âge (adultes jeunes et âgés), et ont aussi exploré le lien des groupes de gènes identifiés dans ces cohortes de sujets sains comme étant associés à la fonction mnésique, avec l'activation fonctionnelle de l'hippocampe et avec la maladie d'Alzheimer. Dans chacune des populations étudiées l'analyse d'enrichissement en groupes de gènes (gene set enrichment analysis) a été effectuée à partir de polymorphismes mononucléotidiques pangénomiques.

Dans la cohorte de "découverte" (adultes jeunes) un enrichissement significatif en gènes de la voie de signalisation du calcium a été identifié, après correction sur tests multiples, tout particulièrement les gènes associés à une élévation du calcium cytosolique. Cet enrichissement a été répliqué dans deux échantillons indépendants d'adultes jeunes et un échantillon de personnes âgées, tous constitués de personnes saines sur le plan cognitif. Le niveau d'activation de l'hippocampe en IRM fonctionnelle (encodage d'images) et le risque de maladie d'Alzheimer (dans la plus grande étude cas-témoin existante) étaient aussi significativement enrichis en association avec des gènes associés à une élévation du calcium cytosolique.

Commentaires

Cette étude suggère que la signalisation calcique joue un rôle central dans les processus de mémoire épisodique humaine hippocampe-dépendante, aussi bien chez le sujet cognitivement sain que chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Si confirmé par d'autres approches, cela pourrait contribuer à mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-tendant le déclin des fonctions mnésiques et à développer de nouvelles approches thérapeutiques. Ces résultats sont compatibles avec le rôle important des voies de signalisation calciques dans les processus de mémorisation observés dans les modèles expérimentaux (potentialisation et dépression synaptique à long terme). Cette étude, très intéressante par les multiples populations étudiées et très solide sur le plan méthodologique a également des limites. La puissance statistique était probablement insuffisante pour détecter des associations avec d'autres groupes de gènes. Par ailleurs, les groupes de gènes sont définis à partir de bases de données publiques présentant certaines limites.

Analysé par Stéphanie Debette, CMMR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Génétique, Hippocampe, Mémoire

4. Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, Wadsworth JD, Nicoll AJ, Kenny J, Launchbury F, Linehan J, Richard-Loendt A, Walker AS, Rudge P, Collinge J, Brandner S. **Evidence for human transmission of amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy.** Nature 2015;525(7568):247-50.

Analyse critique : Transmission humaine de la pathologie beta-amyloïde et de l'angiopathie amyloïde cérébrale.

Synthèse

Introduction : La transmission du prion donnant la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ) a été observée lors du traitement de patients par de l'hormone de croissance humaine (HCH) issue de cadavres. Parmi les patients traités par HCH, une proportion non négligeable a développé une MCJ iatrogénique (MCJi : 6.3% en France, 3.6% en UK et 0.4% aux USA). Ces patients traités sont suivis et les auteurs ont analysé les niveaux de dépôts bêta-amyloïde (A-beta) et d'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) sur les cerveaux de sujets décédés.

Méthodes : Les sujets sont issus de la cohorte de surveillance des MCJi en Grande-Bretagne. Sur un groupe de 22 sujets récemment inclus, 8 sujets âgés de 36 à 51 ans ont été autopsiés. Un groupe de 116 sujets ayant une maladie à prion a aussi été inclus.

Résultats : Tous les cerveaux montraient la présence de prion et quatre avaient une pathologie A-beta substantielle dans le parenchyme du système nerveux central. Dans 2 cerveaux, on observait une pathologie A-beta focale, dans un cerveau on notait la présence d'A-beta sous forme de plaques et un cerveau était entièrement négatif pour A-beta. En outre, une AAC corticale disséminée était observée dans 3 cerveaux et une AAC focale chez un patient ce qui est assez rare à cet âge. Les sujets n'étaient pas porteurs de mutations connues de la maladie d'Alzheimer (MA) précoce, d'AAC ou autres maladies neurodégénératives, ni porteurs d'allèles à risque (ApoE, TREM2...). Chez les 116 sujets ayant une maladie à prion, aucun ne montrait de pathologie A-beta. Chez les 8 MCJi, les pathologies prion et A-beta ne colocalisaient pas indiquant des développements indépendants. Enfin, les glandes pituitaires de 55 cerveaux (6 sans pathologie A-beta et 49 avec) montraient la présence d'A-beta chez 7 des 49 sujets, indiquant clairement la contamination des glandes pituitaires par A-beta. Toutefois, aucune pathologie tau n'a été observée chez les MCJi.

Conclusion : Les résultats sont compatibles avec une transmission d'A-beta à la manière du prion. Des expériences animales ont montré la possibilité de transmettre une pathologie AAC chez des souris APP23 inoculées en intrapéritonéal par des broyats de cerveaux MA. Il est possible que la transmission d'une graine d'A-beta telle le prion puisse passer de la périphérie vers le système nerveux central pour initier la cascade amyloïde.

Commentaires

Ces résultats suggèrent une transmission possible du peptide A-beta à partir de l'injection intramusculaire d'HCH. La question qui a été rapidement soulevée concerne d'autres voies d'administration, comme la voie sanguine. A ce jour, les études épidémiologiques n'ont pas montré d'éléments en faveur de la transmission de la MA par voie sanguine. Il faut en outre souligner qu'aucune pathologie tau n'a été observée et que les sujets autopsiés étaient tous cognitivement intacts. Ce travail mérite confirmation et je ne doute pas que les chercheurs disposant de cerveaux de MCJi sont déjà à l'œuvre pour confirmer ces résultats.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : A beta, Maladie de Creutzfeldt-Jakob, Prion

5. Killen A, Flynn D, De Brun A, O'Brien N, O'Brien J, Thomas AJ, McKeith I, Taylor JP. **Support and information needs following a diagnosis of dementia with Lewy bodies.** Int Psychogeriatr 2015;1-7.

Analyse critique : Le besoin en soutien et en information suite au diagnostic de démence à corps de Lewy

Synthèse

La démence à corps de Lewy (DCL) est la démence dégénérative la plus fréquente après celle de type Alzheimer. Néanmoins il existe un manque de connaissances concernant les besoins d'information et de soutien des personnes atteintes de DCL et de leurs familles après l'annonce du diagnostic. L'objectif de l'étude était d'explorer ces besoins, afin de développer des outils et des prises en charge visant à améliorer la gestion du stress et à augmenter la qualité de vie de ces patients. Un échantillon de patients atteints de DCL et leurs familles ont rempli bénévolement un sondage en ligne proposé par la Lewy Body Society du Royaume-Uni. Plus précisément, le sondage se composait de dix questions portant sur le soutien et les informations dont ils ont déjà bénéficié, et sur les difficultés rencontrées nécessitant davantage d'informations et de soutien, afin de cibler les besoins au moment de l'annonce du diagnostic et de les intégrer dans les futures prises en charge.

Cent vingt-cinq adultes ont répondu au sondage. Environ 50% ont déclaré ne pas avoir reçu de soutien concret au moment du diagnostic. Treize catégories de besoins d'information ont été identifiées, telles que la nécessité de soutien et d'informations pour faire face aux hallucinations, aux problèmes de santé mentale (colère, erreurs d'identification) ou encore aux problèmes physiques de santé (continence, chutes).

Les personnes atteintes de DCL et les membres de leur famille sont actuellement insuffisamment pris en charge au moment du diagnostic. Il apparaît nécessaire de pouvoir aborder avec eux leurs besoins d'informations liés à la symptomatologie, aux médicaments et au pronostic, mais également leurs besoins de soutien social, affectif et instrumental. Ce n'est qu'à partir de cette analyse des besoins en information et en soutien directement exprimés par les patients et leur famille, que des techniques d'intervention adaptées et pertinentes pourront être développées.

Commentaires

Cet article, clair et facile à lire, rappelle, non sans intérêt, que la démence à corps de Lewy présente une symptomatologie spécifique bien qu'ayant des similarités avec la maladie d'Alzheimer (MA), avec des troubles cognitifs et comportementaux altérant l'autonomie et la qualité de vie des patients et de leurs familles. Face à ce constat, il est donc important de pouvoir proposer une prise en charge adaptée à ces nombreux patients touchés par la deuxième démence dégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Or, il est constaté un manque de sensibilisation des soignants quant à la pathologie, aux éléments diagnostiques et aux moyens de la prendre en charge. Dans ce contexte, cette étude a mis en évidence la détresse et l'isolement social des patients et des familles après l'annonce du diagnostic, tant ils manquent de soutien et d'informations sur la pathologie. Le sondage réalisé a permis de recenser leurs besoins après l'annonce du diagnostic, telles qu'une aide à la gestion des troubles du comportement ou encore la valorisation de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne.

Néanmoins, ce sondage présente une limite par sa nature rétrospective dans la mesure où les répondants ont été invités à réfléchir sur le besoin d'information et de soutien qu'ils avaient au moment du diagnostic. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour valider les besoins identifiés dans un groupe de patients nouvellement diagnostiqués. Il est donc indispensable de se donner les moyens d'identifier efficacement cette pathologie et de mettre en place les prises en charge adaptées.

Analysé par Elsa Leone, CMRR de Nice (PACA)

Mots-clés : Démence à corps de Lewy, Prise en charge

6. Liddle J, Tan A, Liang P, Bennett S, Allen S, Lie DC, Pachana NA. **"The biggest problem we've ever had to face": how families manage driving cessation with people with dementia.** Int Psychogeriatr 2015.

Analyse critique : « Le plus gros problème que nous ayons dû affronter » : comment les familles gèrent-elles l'arrêt de la conduite de personnes démentes.

Synthèse

L'arrêt de la conduite des personnes démentes est souvent accompagné de conflits intra familiaux. Evaluer le vécu et les besoins des personnes démentes et de leur entourage lors de cette étape d'arrêt de la conduite peut permettre aux cliniciens d'améliorer leur prise en charge dans ces situations de crise familiale.

L'échantillon de cette étude est constitué de 5 personnes démentes (stades très légers à modérés de la maladie) qui ont arrêté de conduire, 12 aidants familiaux et 15 professionnels de santé ayant de 4,5 à plus de 40 ans d'expérience. Une méthode phénoménologique descriptive a été utilisée en analysant le contenu d'entretiens semi-structurés (face à face ou par téléphone) avec les participants. A l'aide d'un logiciel, les auteurs ont identifié les besoins et le vécu des personnes démentes et des aidants familiaux.

Les analyses de contenu ont révélé que la dynamique familiale dans ces situations d'arrêt de la conduite d'une personne démente pouvait être représentée par un continuum en 4 niveaux, allant de la collaboration au conflit :

- « In it together » : Haut niveau de collaboration et de soutien.
- « Behind the scene » : Minimum de conflits ; personne démente actrice des décisions relatives à son arrêt de la conduite.
- « Active negotiations » : Négociations avec la personne démente pour la dissuader de conduire.
- « At odds » : Conflits, colère, agressivité. L'arrêt de la conduite de la personne démente provoque une crise.

Des facteurs contextuels, comme par exemple la nature de la relation entre le malade et son aidant, la nature de la démence (niveau de conscience, troubles mnésiques), l'identification à la conduite de la personne démente, la commodité des alternatives à la voiture (réseau de transports en commun), influencent cette dynamique familiale et peuvent modifier la position de la famille sur le continuum au cours du temps. De plus, ces facteurs contextuels contribuent au conflit familial dans le processus d'arrêt de la conduite. Les résultats montrent également que redonner du sens au rôle de passager (responsabilité de l'itinéraire, sécurité) auprès du malade, pourrait favoriser son passage du rôle de conducteur à celui de passager. Cela dit, cette étude souligne la nécessité d'une approche individualisée pour prendre en charge la personne démente et sa famille.

Commentaires

La force de cette étude est son intérêt clinique. En effet, les auteurs ont cherché à développer un outil qui pourrait aider les cliniciens à mieux comprendre le vécu des familles ainsi que la particularité de leurs interactions (en les positionnant sur le continuum). De ce fait, la prise en charge pourrait être la plus adaptée possible à leur situation. L'intérêt clinique de cette étude réside également dans l'implication des aidants familiaux et des professionnels de santé.

La principale faiblesse de cette étude est son petit échantillon : 32 participants, dont seulement 5 personnes atteintes de démences.

Analysé par Camille Ouvrard, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Aidants, Conduite automobile, Démence

7. Marquie M, Normandin MD, Vanderburg CR, Costantino I, Bien EA, Rycyna LG, Klunk WE, Mathis CA, Ikonomic MD, Debnath ML, Vasdev N, Dickerson BC, Gomperts SN, Growdon JH, Johnson KA, Frosch MP, Hyman BT, Gomez-Isla T. **Validating novel tau PET tracer [F-18]-AV-1451 (T807) on postmortem brain tissue.** Ann Neurol 2015.

Analyse critique : Validation du nouveau traceur tau en tomographie par émission de positons [F-18]-AV-1451 (T807) sur du tissu cérébral post-mortem.

Synthèse

Récemment, il a été montré que le traceur [F-18]-AV-1451 (T807) permettait de détecter la protéine tau sous forme de PHF (paired helical filament). Dans cette étude, les auteurs prédisent que ce traceur devrait présenter une haute affinité et une haute sélectivité pour les lésions tau de type PHF en comparaison aux lésions tau non-PHF, aux dépôts A β , d'alpha-synucléine et de TDP-43*. A noter que les caractéristiques structurales des filaments tau diffèrent selon la pathologie.

Dans cette étude, des analyses post-mortem sont réalisées sur 24 cerveaux provenant de sujets avec différentes pathologies : 3 Maladies d'Alzheimer (MA), 2 témoins âgés, 2 dégénérescences cortico-basales, 1 dégénérescence du lobe fronto-temporal (TDP-43), 2 hémorragies, 1 mélanome métastatique, 1 avec sidérose superficielle, 3 maladies de Pick, 3 paralysies supranucléaires progressives, 1 angiopathie amyloïde cérébrale, 2 atrophies multisystématisées et 3 démences à corps de Lewy. L'histopathologie s'est faite sur un bloc de 19 régions spécifiques de maladies neurodégénératives : cortex frontal, pariétal, temporal, occipital, entorhinal, cingulaire, formation hippocampique, cervelet, ganglions de la base et tronc cérébral. S'ajoutent aux cerveaux humains, des cerveaux provenant de souris adultes (12 mois) : souris contrôles (wild-type, n=2) appariées en âge à un modèle de souris présentant une taupathie (rTg4510, n=2). D'un point de vue méthodologique, les coupes cérébrales sont marquées avec le radioligand marqué au Fluor 18 par technique d'autoradiographie basique (phosphore screen) puis par super-autoradiographie (nuclear emulsion permettant d'obtenir des informations à l'échelle cellulaire). Une expérience de binding *in vitro* avec radioligand marqué au Tritium (H³) est ensuite conduite.

Les résultats de cette étude révèlent que le marqueur T807 présente une haute affinité et une haute sélectivité pour les lésions tau PHF présente chez les cerveaux AD (enchevêtrements intra- et extra-neuronaux et neurites dystrophiques). En revanche, ce marqueur présente une faible affinité pour les inclusions neuronales et gliales principalement composées par les filaments tau sous forme non-enchevêtrée chez les cerveaux avec taupathie non-AD et les cerveaux présentant des agrégats d'A β , d'alpha-synucléine et de TDP-43. De plus, des sites de liaison en périphérie (off-target binding) ont été identifiés au niveau des cellules de neuromélanine (au niveau de la substance noire *pars compacta*) et de mélanine (mélanocytes) ainsi qu'au niveau des cerveaux présentant des lésions hémorragiques. L'ensemble de ces données est important à prendre en considération pour l'interprétation des différents niveaux de rétention *in vivo* du marqueur T807.

* Protéine codée chez l'Homme par le gène TARDBP > marqueur neuropathologique de la sclérose latérale amyotrophique et de certaines démences fronto-temporales.

Analysé par Amandine Pelletier, Inserm U897, ISPED Equipe Epidémiologie et Neuropsychologie du Vieillessement Cérébral

Mots-clés : Imagerie, PET, tau

8. Miller JW, Harvey DJ, Beckett LA, Green R, Farias ST, Reed BR, Olichney JM, Mungas DM, DeCarli C. **Vitamin D Status and Rates of Cognitive Decline in a Multiethnic Cohort of Older Adults**. JAMA Neurol 2015.

Analyse critique : Statut vitaminique D et déclin cognitif dans une cohorte multi-ethnique de personnes âgées.

Synthèse

La déficience et l'insuffisance en vitamine D (VD) sont largement répandues à travers le monde, et sont d'autant plus fréquentes chez les personnes âgées. Au-delà de ses effets bien connus sur la santé osseuse, la VD pourrait aussi être impliquée dans le bon fonctionnement cérébral, car son récepteur nucléaire (VDR) et une enzyme de conversion de la forme inactive de la VD en forme active ont été identifiés dans différentes structures cérébrales et le liquide cébrospinal. Plusieurs études d'observation ont rapporté une association entre des statuts déficients ou insuffisants en VD et un déclin cognitif plus rapide, majoritairement dans des populations caucasiennes. L'objectif de la présente étude était d'éprouver cette hypothèse dans différentes ethnies.

L'échantillon d'étude (N=382, 318 pour les analyses longitudinales), âgé de 60 ans et plus à l'inclusion (2002) était constitué à 72% de personnes de la population générale et à 28% de personnes consultant une clinique mémoire : 30% étaient Afro-américains, 25% Hispaniques, 41% de race blanche et 4% asiatiques ou autres. L'évaluation neuropsychologique a permis de mesurer 4 domaines cognitifs (mémoire épisodique, mémoire sémantique, perception visuelle et fonctions exécutives) à l'inclusion et annuellement au cours du suivi (2002-2010). Le diagnostic de démence était porté selon les critères du DSM-III révisé ou si 2 domaines cognitifs, autres que des troubles mnésiques, étaient atteints.

Agées de 75,5 ans en moyenne (62% de femmes) à l'inclusion, les personnes de cet échantillon d'étude étaient cognitivement normales à 50%, atteinte de Mild Cognitive Impairment (MCI) à 33% et de démence à 17%. Le statut en VD était insuffisant pour 35% et déficitaire pour 26% de l'échantillon. Les sujets Afro-américains, hispaniques ou autres avaient des taux sériques de VD plus bas que les sujets caucasiens. De même, les sujets déments présentaient des taux sériques de VD plus bas que les sujets cognitivement normaux ou MCI. A l'inclusion, les performances cognitives étaient significativement plus basses chez les sujets déficients en VD, mais pas les insuffisants, par rapport aux sujets normaux pour la VD. Au cours du suivi, dans les analyses ajustées sur l'âge, l'ethnie, la saison, le sexe, le niveau d'études, l'indice de masse corporelle, les facteurs de risque cardiovasculaire, et le génotype de l'apolipoprotéine E, les sujets avec des statuts déficients et insuffisants en VD présentaient un déclin cognitif plus rapide aux tests de mémoire épisodique et des fonctions exécutives, mais pas aux tests de mémoire sémantique ni de capacité visuospatiale, par rapport aux sujets normaux pour la VD. Ces résultats sont retrouvés quand les déments prévalents sont exclus de l'échantillon.

Commentaires

Cet article est intéressant dans le contexte actuel du vieillissement associant insuffisance en VD et déclin cognitif, mais il présente plusieurs limites : effectif faible ; pas de données sur le diagnostic de démence au cours du temps, ce qui aurait permis d'étudier l'association entre statut en VD et risque de démence; pas de données ni d'ajustement sur la pratique d'activité physique, considérée comme un bon reflet de l'exposition au soleil (source de VD); pas de stratification selon l'ethnie; pas d'informations sur la prise de compléments alimentaires en VD.

Dans l'ensemble, ces résultats ne font qu'élargir le message "un faible statut en VD est fortement associé à un déclin cognitif plus rapide" à différentes ethnies.

Analysé par Catherine Féart, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Cognition, Vitamine D

9. Tifratene K, Robert P, Metelkina A, Pradier C, Dartigues JF. **Progression of mild cognitive impairment to dementia due to AD in clinical settings**. *Neurology* 2015 85(4):331-8.

Analyse critique : Progression du MCI vers la maladie d'Alzheimer « démentielle » à partir de données issues de la pratique clinique.

Synthèse

Le taux de progression du MCI vers la MA est variable dans la littérature et dépend des critères utilisés pour le diagnostic de MCI, du type de MCI, de la population (générale ou clinique), de la durée du suivi et de la taille de l'échantillon. Il varie dans les études récentes de 5,4% à 16,5% par an.

Cet article présente une étude rétrospective à partir des données françaises de la Banque Nationale Alzheimer (BNA) soit parmi 446 439 patients inclus de janvier 2009 à janvier 2014, 45 386 (10,2%) classés avec le diagnostic de MCI et 23 676 ayant eu au moins une visite de suivi (52,2% de l'échantillon initial). La BNA est remplie par les praticiens de 28 CMRR et des spécialistes exerçant en Centres mémoire ou libéraux (neurologues, psychiatres et gériatres). Il s'agit donc 1/ d'une étude clinique et 2/ auprès de spécialistes experts. L'étude porte sur 48,4% de sujets avec MCIa et 51,6% de sujets avec MCIa. La méthode statistique est une analyse de régression selon le modèle de Cox. Le taux de progression annuelle d'un MCI vers une MA est de 13,7% personnes-année avec un taux supérieur pour le MCIa (18,2%) versus le MCIa (9,5%). Cette progression est corrélée au fait d'être une femme, d'avoir un haut niveau d'éducation, d'être parmi les sujets plus âgés, et d'avoir un taux plus bas au MMS lors de l'inclusion. Tous ces facteurs sont déjà connus. Il est notamment important de comprendre qu'un haut niveau d'éducation va aider à compenser longtemps des difficultés qui lorsqu'elles s'expriment, traduisent probablement des capacités de compensation dépassées. Le fait d'être une femme ou un homme est également un facteur très important à connaître dans la construction d'études épidémiologiques, le recrutement d'essais cliniques ou la théorisation de modèles sur les sujets à risque etc.

La prise d'anxiolytiques apparaît comme « un facteur protecteur » (0,77) tandis que la prise d'antidépresseurs (1,16) augmente le risque de progression du MCIa vers la MA. Dans les naMCI, antidépresseurs (0,85) et antipsychotiques (0,55) sont des « facteurs protecteurs ». Les limites et l'intérêt de cette étude sont la validation (ou le manque de validation) du diagnostic et de ce fait une très probable hétérogénéité des pratiques. Les auteurs en font une force : la vraie vie. Quatre réserves sont soulignées : la durée de suivi est courte, le diagnostic est déclaratif et sans contrôle, le nombre de normalisation de diagnostic est faible et cette étude reflète l'activité « consultation mémoire » et pas le soin primaire, ce qui n'enlève rien à l'étude mais en précise les contours.

Commentaires

Cet article a l'intérêt de montrer les données que l'on peut traiter à partir de la BNA. Ici force est de montrer que les résultats sont comparables aux données de la littérature ce qui pourrait faire penser qu'en étant largement subjectif dans la saisie des données, avec le doute que les sujets « qui arrivent » en consultation de mémoire notamment en CM2R, ne sont pas tout à fait monsieur tout le monde, on a une démarche qualité dans le diagnostic, recevable. Les auteurs soulignent l'absence de biomarqueurs ce qui pour nous est heureux puisque les critères sont cliniques. On aimerait vraiment savoir qui sont les patients qui ne sont venus qu'une fois... car certes 13,7% des sujets « suivis » déclarent une MA une année plus tard, mais que sont devenus les autres, les sujets « perdus » ?

Analysé par Catherine. Thomas-Anterion (Lyon)

Mots-clés : Démence, MCI



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. Featherstone H, Butler ML, Ciblis A, Bokde AL, Mullins PG, McNulty JP. **What do people with dementia and their carers want to know about neuroimaging for dementia?** Dementia (London) 2015.

Analysé par Jean Bouisson, Bordeaux

Mots-clés : Aidants, imagerie

2. Moran C, Beare R, Phan TG, Bruce DG, Callisaya ML, Srikanth V. **Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration.** Neurology 2015.

Analysé par Kalina Rajaobelina, Inserm U897

Mots-clés : Diabète de type 2, neurodégénérescence

3. Turner RS, Thomas RG, Craft S, van Dyck CH, Mintzer J, Reynolds BA, Brewer JB, Rissman RA, Raman R, Aisen PS. **A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease.** Neurology 2015.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : alzheimer, essai clinique, polyphénols