

## BiblioDem

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

Volume 12, Numéro 10 (octobre 2015)

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](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. Alexander M, Perera G, Ford L, Arrighi HM, Foskett N, Debove C, Novak G, Gordon MF. **Age-Stratified Prevalence of Mild Cognitive Impairment and Dementia in European Populations: A Systematic Review.** J Alzheimers Dis 2015; 48(2): 355-9.

**Analyse critique :** Prévalence stratifiée sur l'âge des troubles cognitifs légers (MCI) et de la démence dans des populations Européennes : Une revue systématique.

## **Synthèse**

Afin de fournir des estimations actualisées, cette étude a réalisé une revue systématique de la littérature sur la prévalence de la démence et de précurseurs tels que le MCI, l'aMCI et le trouble cognitif non démentiel (CIND).

Pour cela, 2 recherches d'articles ont été réalisées avec pour critères d'inclusion : publication après le 01/01/95, conduite en Europe et en langue anglaise, sur des études en population. La prévalence par âge a été représentée et une méta-analyse à effet aléatoire a été réalisée pour la démence.

33 études pertinentes ont été identifiées concernant l'aMCI (3), le CIND (5), le MCI (7) et/ou la démence (26). Les études étaient majoritairement localisées dans le sud de l'Europe (pays méditerranéens) et incluaient surtout des sujets âgés de 65 ans et plus.

Pour les troubles cognitifs, les critères diagnostiques étaient assez divers. Les estimations de prévalence globale étaient très hétérogènes (entre 2.4% et 14.9% pour le MCI par exemple), tout comme celles par âge ce qui empêchait la réalisation d'une méta-analyse.

Pour la démence, les études étaient très variables en effectif. Les études utilisant les DSM III et III-R estimaient la prévalence entre 5.2 et 28.4% et celles qui utilisaient le DSM IV entre 5.2 et 11%. La prévalence prédite par la méta-analyse doublait approximativement tous les 5 ans et était de 0.15% à 60-65 ans, de 3.62% entre 70-75 ans et de 21.3% entre 85 et 90 ans.

La prévalence du MCI et de la démence augmente donc avec l'âge chez les 75 ans et plus. Il existe un manque d'estimations provenant des pays du nord et de l'est de l'Europe et les études concernant les troubles cognitifs sont très peu homogènes à tout âge.

## **Commentaires**

Cette étude fournit, grâce à une méta-analyse, des estimations actualisées de la prévalence de la démence à chaque âge. Cependant, elle met en avant le manque de consensus concernant les définitions des troubles cognitifs, empêchant des estimations fiables de la prévalence du MCI et aMCI. De plus, les pays du nord de l'Europe sont sous-représentés dans cette revue de la littérature, et seraient nécessaires pour obtenir des estimations généralisables de la prévalence de la démence et du MCI. Cela permettrait aussi d'observer des potentielles différences de prévalence en fonction de la situation géographique, ce qui pourrait permettre de mettre en évidence d'éventuels facteurs ayant un effet sur la démence.

**Analysé par Leslie Grasset, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)**

**Mots-clés :** MCI, Démence, Prévalence

2. Birks JS, Chong LY, Grimley Evans J. **Rivastigmine for Alzheimer's disease**. Cochrane Database Syst Rev 2015;9:Cd001191.

**Analyse critique** : Rivastigmine pour la maladie d'Alzheimer

## Synthèse

L'inhibiteur de la cholinestérase Rivastigmine a l'autorisation de mise sur le marché pour le traitement de la maladie d'Alzheimer dans 60 pays (y compris tous les pays de l'UE et les Etats-Unis). Cette revue de la librairie Cochrane (le « gold standard » des revues systématiques de la littérature en recherche biomédicale) fait le point sur l'efficacité et la tolérance cliniques de la Rivastigmine dans l'Alzheimer, en recensant tous les essais cliniques contrôlés randomisés en double-aveugle, contre placebo ou comparant deux formules différentes, ayant testé la Rivastigmine pendant 12 semaines au moins chez des patients avec une maladie d'Alzheimer légère à modérée.

Au total, 13 essais ont été répertoriés, qui avaient utilisé la Rivastigmine à une posologie de 6 à 12mg/jour par voie orale ou 4 à 18 mg/j par voie transdermique.

L'analyse principale a porté sur les 7 essais (3450 patients) de qualité méthodologique suffisante, ayant testé 6 à 12mg/jour par voie orale ou 9,5mg/jour par voie transdermique contre placebo sur des patients avec un Alzheimer léger à modéré (âge moyen 75 ans).

Au total, 26 semaines de traitement par Rivastigmine aux doses recommandées (6 à 12mg/jour en deux prises ou patch à 9,5mg/jour) étaient associées à une amélioration clinique significative des patients, toutefois très modeste : le gain observé était égal à 1,8 points d'ADAS-cog (étendue de score ADAS-cog 0-70 points), 0,7 points de MMSE (étendue de score MMSE 0-30 points), 0,2 unités standardisées d'activité de la vie quotidienne (évaluation basée sur différentes échelles ; 0,2 unités correspondant à un effet faible), avec un niveau de preuve (selon le système GRADE) de niveau modérée (en raison de la possibilité de biais lié à l'attrition). Aucune preuve de l'amélioration des symptômes neuropsychiatriques ou du fardeau de l'aidant n'a été apportée par ces études.

Une étude suggère que le patch (9,5mg/jour) est aussi efficace que le traitement par voie orale et mieux toléré (moins de diminution d'appétit, vertiges).

## Commentaires

Cette méta-analyse confirme l'efficacité très modérée de la Rivastigmine pour ralentir le déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Notons que l'effet clinique observé est tout aussi modeste avec les anticorps monoclonaux : une récente méta-analyse des 2 essais cliniques ayant testé le Solanezumab contre placebo dans les formes légères de la MA concluait à un gain de 2 points d'ADAS-Cog et d'1 point de MMSE sur 18 semaines chez les patients sous anticorps par rapport au groupe témoin – un bénéfice clinique proche de celui reporté ici avec la Rivastigmine.

**Analysé par Cécilia Samieri**, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

**Mots-clés** : Alzheimer, Rivastigmine, traitement

3. Cummings JL, Lyketsos CG, Peskind ER, Porsteinsson AP, Mintzer JE, Scharre DW, De La Gandara JE, Agronin M, Davis CS, Nguyen U, Shin P, Tariot PN, Siffert J. **Effect of Dextromethorphan-Quinidine on Agitation in Patients With Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial.** *Jama* 2015;314(12):1242-54.

**Analyse critique :** Action de la dextropethorphane-quinidine sur l'agitation dans la maladie d'alzheimer

### **Synthèse**

L'objectif était d'évaluer l'efficacité du dextromethorphan-quinidine sur l'agitation (critère principal NPI-agitation) dans un essai randomisé contrôlé de 10 semaines, avec une phase I de 5 semaines avec 2 bras (drogue versus placebo) suivie d'une phase II de 5 semaines de 5 bras : 1 bras poursuite de la drogue et 4 bras avec mise ou non sous drogue suivant la réponse thérapeutique sur l'agitation chez les sujets mis initialement sous placebo. L'essai portait sur 194 sujets ayant une maladie d'Alzheimer (MA) avec une échelle CGI-agitation sévérité >4, un MMSE 8-28, sous dose stable d'IACHÉ ou Memantine. Ce composé, dont le nom commercial est Nuedexta, a des propriétés antagonistes NMDA, inhibiteur de recapture de la sérotonine et noradrénaline, antagoniste nicotinique et est indiqué dans le traitement médicamenteux de certains syndromes pseudo-bulbaires et de la sclérose latérale amyotrophique.

Une réponse significative sur l'agitation (item agitation du NPI) était observée dès la phase I avec une significativité globale sur 10 semaines, sans effet indésirable notable.

### **Commentaires**

Le design de l'étude est intéressant, avec notamment une volonté de gommer l'effet thérapeutique du placebo sur le niveau d'agitation. Les effets thérapeutiques semblent être obtenus assez rapidement sans effets indésirables notoires. Cependant les niveaux d'agitation après traitement restent supérieurs à 4 sur l'échelle du NPI, ce qui constitue des valeurs de NPI dites cliniquement significatives. Ceci questionne toujours sur l'interprétation que nous devons avoir d'un résultat d'étude statistiquement significatif par rapport à la perception clinique et des conséquences pour l'environnement familial des troubles de comportement dits perturbateurs.

**Analysé par Renaud David, CMRR de Nice (PACA)**

**Mots-clés :** Alzheimer, Traitement, troubles du comportement

4. Cuyvers E, De Roeck A, Van den Bossche T, Van Cauwenberghe C, Bettens K, Vermeulen S, Mattheijssens M, Peeters K, Engelborghs S, Vandenbulcke M, Vandenberghe R, De Deyn PP, Van Broeckhoven C, Sleegers K. **Mutations in ABCA7 in a Belgian cohort of Alzheimer's disease patients: a targeted resequencing study.** *Lancet Neurol* 2015; 14(8):814-22 [Comment Farrer LA. Expanding the genomic roadmap of Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2015; 14(8): 783-5]

**Analyse critique :** Mutations dans ABCA7 dans une cohorte de patients Alzheimer belges : une étude ciblée de séquençage. [Commentaire : Étendre la feuille de route génomique de la maladie d'Alzheimer]

### **Synthèse**

Plusieurs gènes et loci ont été identifiés par différents GWAS dans la maladie d'Alzheimer (MA). Parmi ceux-ci, le gène ABCA7 (ATP Binding Cassette transporter protein A7) est impliqué dans le transport de lipides et pourrait intervenir dans la phagocytose des cellules apoptotiques et dans la clearance des plaques amyloïdes par phagocytose. Comme ce marqueur apparaissait le plus fort dans cette cohorte, les auteurs ont souhaité mieux identifier l'importance de cette région en établissant un séquençage du gène et des régions régulatrices adjacentes.

Méthodes : Un total de 772 femmes MA d'une étude prospective d'une clinique de la mémoire en Flandres (Belgique) a été apparié à 757 femmes témoins de la même région géographique. Parmi les 285 patients décédés, 56 avaient accepté de donner leur cerveau ce qui a permis d'évaluer le niveau d'expression d'ABCA7 dans le cortex préfrontal.

Résultats : Parmi les 398 variants identifiés, 11% des 100 variants communs ont un effet fonctionnel potentiel sur la protéine (mutation nonsense, délétion, décalage du cadre de lecture, ...) contre 29% des 285 variants rares. Le variant le plus significatif (rs78117248) est présent chez 3.8% des patients et 1.8% des témoins. Il est situé dans une région intronique (non codante) mais serait dans une région de régulation. En analyse multivariable, ce marqueur fait d'ailleurs disparaître les autres marqueurs utilisés dans les précédents GWAS (OR=2,  $p < 0.006$ ). Les autres variants indiquent un enrichissement par 4 des mutations causant une perte de fonction de la protéine chez les patients. Une mutation (délétion de 7 paires de bases) est retrouvée chez 11 sujets non apparentés et résulte probablement d'un effet fondateur. Une autre mutation pourrait être à l'origine de la concentration de MA observée dans une famille. Pour 2 mutations, un niveau plus faible d'ABCA7 est retrouvé dans le cortex-préfrontal, mais pas pour une troisième mutation. Tous ces éléments plaident en faveur d'un rôle d'ABCA7 dans la MA en raison de la présence de mutations identifiées dans le gène ou dans les régions régulatrices.

### **Commentaires**

Ce travail ajoute un éclairage plus détaillé sur le rôle d'ABCA7 dans la pathogénèse de la MA. Il rappelle que les études pan-génomiques (GWAS) n'identifient que des marqueurs qui le plus souvent ne sont pas dans les gènes incriminés et cette recherche plus détaillée est salutaire, même si la pénétrance de ces mutations reste à estimer. Cet article rappelle que les études GWAS peuvent passer à côté de mutations fréquentes en raison du manque de précisions des puces à ADN (qui ne ciblent pas les délétions ou les décalages du cadre de lecture) ou d'un manque de référence pour imputer les zones du génome sans marqueur, mais que l'amélioration de la cartographie génétique devrait nous permettre de mieux comprendre les processus menant à la maladie.

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)**

**Mots-clés :** Alzheimer, génétique

5. Liao X, Li G, Wang A, Liu T, Feng S, Guo Z, Tang Q, Jin Y, Xing G, McClure MA, Chen H, He B, Liu H, Mu Q. **Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation as an Alternative Therapy for Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis.** J Alzheimers Dis 2015;48(2):463-72.

**Analyse critique :** La stimulation magnétique transcranienne répétitive comme traitement alternatif à l'amélioration des symptômes cognitifs de la maladie d'Alzheimer.

### **Synthèse**

La stimulation magnétique transcranienne répétitive (rTMS) est de plus en plus étudiée dans le traitement de troubles neurologiques et psychiatriques. Notamment les stimulations de la région préfrontale pourraient améliorer l'humeur, la dépression et les troubles cognitifs. On commence aussi à voir rapporter l'effet de la rTMS dans la maladie d'Alzheimer. Des auteurs chinois ont réalisé une méta-analyse car les publications concernent toujours des petits groupes de malades et les conclusions restent ténues. Ainsi les auteurs identifient 86 études et à partir de 7 d'entre elles, ils ont pu étudier 94 sujets avec une maladie légère ou modérée. Les patients sont traités ou non. Les outils cognitifs dont on dispose sont le MMS, l'ADAS, les TMT et des épreuves de dénomination et de reconnaissance visuelle. Un effet sur les fonctions cognitives est effectivement trouvé ( $p=0,001$ ,  $SMD=1,00$ ,  $IC\ 95\%=0,41-1,58$ ). La méta-analyse permet toutefois de montrer que l'effet dépend du mode de fréquence et de l'hémisphère stimulé. Seules les stimulations haute fréquence (qui augmentent l'excitabilité corticale) ont un effet positif significatif. De plus, seules les stimulations sur le cortex préfrontal dorsolatéral droit ou bilatéral ont un effet. L'effet significatif est plutôt rencontré chez les sujets non traités que chez les sujets traités (en fait une étude montre un effet significatif et une autre est négative). Le mode d'action de la technique est encore discuté. La stimulation à haute fréquence modifie l'activité corticale. Elle peut modifier ainsi d'une part le débit sanguin locorégionale et d'autre part la potentiation à long terme et donc les mécanismes synaptiques au cœur de la mémorisation. Des données d'imagerie fonctionnelle suggèrent que la stimulation du cortex frontal dorsolatéral droit pourrait avoir un impact sur le recrutement de réseaux de compensation.

### **Commentaires**

Il faut être très prudent dans ce type de scoop thérapeutique possible mais indéniablement, la rTMS peut modifier certains paramètres cognitifs de la MA. On souligne que les cibles ne sont pas celles atteintes par la maladie et que leur stimulation pourrait viser à modifier (amplifier) les mécanismes de compensation. Comme les auteurs le font dans leur discussion, nous soulignons le très faible nombre d'études et de malades de cette méta-analyse, ce qui souligne l'hétérogénéité des protocoles et du recueil de données, voire le manque de rigueur scientifique de certaines de ces publications (études de cas plus que la rigueur d'une médecine basée sur les preuves). Le référentiel est pour l'heure un peu flou. Enfin les malades à cibler pour cette proposition, le nombre et le calendrier de stimulations sont pour l'heure inconnus. Nul doute tout de même que la littérature dans ce domaine a de beaux jours devant elle.

**Analysé par Catherine Thomas-Antérion, Lyon**

**Mots-clés :** Alzheimer, Fonctions cognitives, Stimulation transcranienne

6. Luck T, Rohr S, Jessen F, Villringer A, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. **Mortality in Individuals with Subjective Cognitive Decline: Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+)**. J Alzheimers Dis 2015.

**Analyse critique** : Mortalité chez les individus présentant une plainte cognitive : Résultats issus de la « Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+) »

### **Synthèse**

De nombreuses études se sont intéressées au déclin cognitif et à la démence en tant que facteurs de risque de mortalité. La plainte cognitive (PC), parfois appréhendée comme un signe précurseur d'une atteinte cognitive, n'a été, quant à elle, que peu étudiée en lien avec la mortalité.

L'objet de cette étude est donc d'étudier l'association entre la PC et le risque de décès.

L'échantillon d'analyse porte sur 953 sujets non déments, suivis pendant environ 5 ans, âgés de 75 ans et plus, issus de la cohorte LEILA75+. La survie avec et sans PC à l'inclusion a été estimée avec une méthode de Kaplan-Meier, tandis que l'association entre la PC à l'inclusion et le risque de décès a été modélisée par une régression de Cox multivariée, ajustée sur les facteurs de confusion (âge, sexe, niveau d'éducation, statut marital, antécédents d'AVC ou de crise cardiaque, diabète, dépression [CES-D] et niveau cognitif à l'inclusion [MMSE]). La PC a été évaluée avec la question suivante : « Avez-vous identifié des problèmes avec votre mémoire ? Cela peut être, par exemple, des oublis de rendez-vous ou de noms, l'égarement ou le déplacement d'objets. ». Les participants ont été classés : avec PC (n=117) s'ils déclaraient « souvent » ou « toujours » ; et sans PC (n=836) s'ils déclaraient « très rarement » ou « jamais ».

Le groupe de sujets avec PC à l'inclusion a un taux de mortalité significativement supérieur au groupe de sujets sans PC (114,8 cas de décès par 1000 personnes-années versus 71,7 cas de décès par 1000 personnes-années). Ils ont également un temps de survie significativement inférieur au groupe de sujets sans PC (5,4 ans versus 6,9 ans).

Le modèle de Cox va dans le même sens et montre que les sujets ayant une PC à l'inclusion ont une probabilité de décès au cours du suivi augmentée de 51%, avec ajustement sur les facteurs de confusion. De plus, la probabilité de décès au cours du suivi est augmentée : de 7% à chaque année révolue par sujet, de 55% si le sujet est un homme, de 62% si le sujet a un antécédent d'AVC et de 48% si le sujet a du diabète. Un meilleur niveau cognitif à l'inclusion semble être protecteur (probabilité de décès au cours du suivi diminuée de 8% à chaque point supplémentaire au MMSE). Enfin, l'éducation, le statut marital, les antécédents de crise cardiaque et la symptomatologie dépressive n'apparaissent pas en lien avec le risque de décès.

Cette étude a montré un risque augmenté de décès chez les sujets âgés non déments ayant une PC.

### **Commentaires**

Comme le soulignent les auteurs, cette étude a sans doute des limites méthodologiques, visibles notamment dans le résultat selon lequel les antécédents de crise cardiaque ne sont pas associés à la mortalité. Ce résultat est contraire à la littérature existante. D'autre part, la variable principale est mesurée avec une phrase unique. Nous pouvons nous questionner sur l'existence de différents types de plaintes cognitives (ne pas retrouver le nom d'une personne est-il aussi prédictif d'un déclin qu'égarer ou déplacer des objets ?).

Cela dit, la plainte cognitive est une variable très intéressante, tant pour son implication dans les atteintes cognitives objectives que pour sa simplicité de recueil. Cette étude a donc un grand intérêt clinique, mais d'autres recherches sont nécessaires pour étudier les variables qui sous-tendent cette association, pour identifier quelle(s) vulnérabilité(s) se cache(nt) derrière ces plaintes exprimées par certaines personnes âgées.

**Analysé par Camille Ouvrard, Inserm U897 Bordeaux**

**Mots-clés** : Plainte cognitive, Mortalité

7. Portelius E, Zetterberg H, Skillback T, Tornqvist U, Andreasson U, Trojanowski JQ, Weiner MW, Shaw LM, Mattsson N, Blennow K. **Cerebrospinal fluid neurogranin: relation to cognition and neurodegeneration in Alzheimer's disease**. Brain 2015.

**Analyse critique** : Neurogranine dans le LCR : relation avec la cognition et la neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer.

### **Synthèse**

La neurogranine est une protéine post synaptique, présente notamment au niveau des épines dendritiques, qui interviendrait dans la régulation de la signalisation synaptique, la potentialisation à long terme et la consolidation de la mémoire. Elle agirait notamment en régulant la disponibilité de la calmoduline en post-synaptique\*. Des travaux précédents ont montré une augmentation de la neurogranine dans le LCR de sujets Alzheimer et une corrélation entre taux élevés de neurogranine et déclin cognitif accéléré.

L'objectif de ce papier est d'évaluer si la neurogranine pourrait constituer un biomarqueur de l'Alzheimer (MA), en évaluant ses relations avec les performances cognitives et l'imagerie (atrophie hippocampique et PET-FDG) dans ADNI. La population est constituée de tous les participants de ADNI-1 (témoins [n=110], MCI stables [n=68] et progressifs [n=105] et MA [n=95]) ayant un échantillon de LCR.

Les taux de neurogranine étaient augmentés chez les MCI et MA comparativement aux témoins ; ils étaient aussi augmentés chez des MCI progresseurs par rapport aux MCI stables. Il existait une corrélation modérée entre taux de neurogranine et abeta42 (coefficient r entre 0.20 et 0.30 selon les groupes) et forte entre neurogranine et tau (r ≈ 0.8 pour tau totale). En transversal, les taux de neurogranine n'étaient associés ni à la cognition (performances initiales au MMSE et ADAS-Cog), ni aux marqueurs IRM de neurodégénérescence (atrophie hippocampique et métabolisme glucidique au PET-FDG). Par contre, en longitudinal chez les MCI, des taux élevés de neurogranine étaient associés à un déclin cognitif augmenté (sur MMSE et ADAS-Cog) ainsi qu'à une augmentation de l'atrophie hippocampique et une réduction du métabolisme glucidique.

### **Commentaires**

La neurogranine, en tant que protéine post-synaptique, pourrait représenter un marqueur du dysfonctionnement synaptique survenant précocement dans la maladie d'Alzheimer, avant la neurodégénérescence. Elle est largement exprimée dans les régions cérébrales touchées par la MA (cortex, hippocampe, amygdale) et quasi absente du thalamus, cervelet, tronc cérébral et moelle épinière.

L'analyse statistique de ce papier est cependant difficile à suivre. On a l'impression que les auteurs testent plusieurs fois la même chose, de différentes façons. De plus, l'analyse en quartiles montre clairement que la relation entre niveau de neurogranine et déclin cognitif ou progression de la neurodégénérescence n'est pas linéaire ... ce qui n'empêche pas les auteurs d'analyser ensuite la neurogranine en variable continue.

Des corrélations entre neurogranine et abeta d'une part et neurogranine et tau d'autre part sont présentées ; mais si l'idée est d'utiliser la neurogranine comme biomarqueur, on aurait aimé une analyse comparant les performances de la neurogranine avec abeta et tau pour l'évolution des sujets.

Cependant ce marqueur, ciblant une autre atteinte de l'AD (la dysfonction synaptique) par rapport aux biomarqueurs déjà existants, semble intéressant.

**Analysé par Catherine Helmer, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)**

**Mots-clés** : Marqueurs LCR, Alzheimer, MCI

\* La neurogranine contient un calmodulin-binding domaine qui séquestre l'apo-calmoduline (c'est-à-dire la forme Ca<sup>2+</sup> libre de calmoduline). Sous l'effet de l'augmentation de la concentration en Ca<sup>2+</sup>, la neurogranine relargue la calmoduline, qui peut ainsi se combiner au Ca<sup>2+</sup> et activer les molécules de signalisation.



8. Sink KM, Espeland MA, Castro CM, Church T, Cohen R, Dodson JA, Guralnik J, Hendrie HC, Jennings J, Katula J, Lopez OL, McDermott MM, Pahor M, Reid KF, Rushing J, Verghese J, Rapp S, Williamson JD. **Effect of a 24-Month Physical Activity Intervention vs Health Education on Cognitive Outcomes in Sedentary Older Adults: The LIFE Randomized Trial.** *Jama* 2015;314(8):781-90.

**Analyse critique :** Efficacité d'une activité physique programmée sur 24 mois comparée à une éducation sanitaire sur des critères cognitifs chez des adultes âgés sédentaires. L'essai randomisé LIFE.

### **Synthèse**

1635 sujets âgés ont été inclus dans cet essai LIFE, randomisés en deux groupes : l'un bénéficiant d'un programme structuré d'activité physique, d'intensité modérée comprenant des activités de marche, force, souplesse et équilibre deux fois par semaine en centre avec exercices à domicile trois à quatre fois par semaine (818 sujets), l'autre d'un programme d'éducation sanitaire avec quelques exercices physiques sur les membres supérieurs (817 sujets). Les sujets ont été recrutés en population générale par voie de presse. À l'inclusion, les sujets étaient âgés de 70 à 89 ans, et avaient un SPPB (Short Physical Performance Battery) inférieur à 10. Les sujets ont été suivis avec ces programmes pendant deux ans. Globalement, aucune différence significative n'est notée sur l'évolution des performances cognitives ou sur le risque de MCI ou de démence à 24 mois (13,2% de progression dans le groupe activité physique versus 12,1% dans le groupe témoin).

Il faut noter une amélioration des fonctions exécutives dans le groupe activité physique chez les sujets de 80 ans et plus.

### **Commentaires**

Un essai négatif qui confirme en fait d'autres essais négatifs de plus petite taille testant spécifiquement l'activité physique programmée. Comme dans beaucoup d'interventions dans le domaine du vieillissement cérébral, cet essai contraste avec des études observationnelles positives. S'agit-il d'un problème d'ancienneté de l'activité physique, d'un aspect plus global et combiné à d'autres expositions au cours du vieillissement comme le laisse supposé l'essai positif FINGER, ou de facteurs de confusion non maîtrisés par les études observationnelles ?

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

**Mots-clés :** Activité physique, Prévention, démence, MCI

9. Virk SA, Eslick GD. **Aluminum Levels in Brain, Serum, and Cerebrospinal Fluid are Higher in Alzheimer's Disease Cases than in Controls: A Series of Meta-Analyses.** J Alzheimers Dis 2015;47(3):629-38.

**Analyse critique** : Les taux d'aluminium dans le cerveau, le sérum et le liquide cébrospinal (LCS) sont plus élevés dans la maladie d'Alzheimer (MA). Une méta-analyse.

### **Synthèse**

Les auteurs ont réalisé une méta-analyse des données publiées dans 34 études comparant le taux d'aluminium chez des cas de MA et des témoins dont 20 études sur le cerveau, 12 sur le sérum et 4 dans le LCR. Ces trois méta-analyses montrent que le taux d'aluminium est chaque fois significativement plus élevé chez les cas que chez les témoins. La différence standardisée moyenne (DSM) est la plus élevée pour le cerveau. Un biais de publication est possible pour les analyses cérébrales. Selon les auteurs ces résultats sont en faveur d'un effet causal de l'aluminium. Les différentes pistes physiopathologiques sont évoquées. L'hypothèse favorite des auteurs est que l'aluminium aurait un effet dépressif sur la protéine phosphatase 2A, enzyme empêchant l'hyper phosphorylation de tau.

### **Commentaires**

Aluminium : stop ou encore ? L'hypothèse aluminium reste encore présente et cette méta-analyse semble bien conduite. L'absorption intestinale de l'aluminium semble l'élément clé pour expliquer les résultats controversés de la littérature. Mais malheureusement il s'agit d'une hypothèse très « à risque » et un peu désuète. Intéresse-t-elle encore les chercheurs ?

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

**Mots-clés** : Activité physique, Prévention, 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. Borsje P, Wetzels RB, Lucassen PL, Pot AM, Koopmans RT. **The course of neuropsychiatric symptoms in community-dwelling patients with dementia: a systematic review.** Int Psychogeriatr 2015;27(3):385-405.

**Analysé par Laetitia Rullier, Inserm U897 Bordeaux**

**Mots-clés :** Troubles neuropsychiatriques

2. Steel AJ, Eslick GD. **Herpes Viruses Increase the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis.** J Alzheimers Dis 2015;47(2):351-64.

**Analysé par Catherine Helmer, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)**

**Mots-clés :** Alzheimer, HSV1

3. Vaughan L, Hogan PE, Rapp SR, Dugan E, Marottoli RA, Snively BM, Shumaker SA, Sink KM. **Driving with Mild Cognitive Impairment or Dementia: Cognitive Test Performance and Proxy Report of Daily Life Function in Older Women.** J Am Geriatr Soc 2015.

**Analysé par Caroline Giulioli**

**Mots-clés :** Conduite automobile, Démence, MCI