

BiblioDem

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

Volume 13, Numéro 01 (Janvier 2016)

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. Bieniek KF, Ross OA, Cormier KA, Walton RL, Soto-Ortolaza A, Johnston AE, et al. **Chronic traumatic encephalopathy pathology in a neurodegenerative disorders brain bank.** Acta Neuropathol 2015; 130(6):877-89.

Analyse critique : Encéphalopathie traumatique chronique dans une banque de cerveaux pour troubles neurodégénératifs.

Synthèse

L'encéphalopathie traumatique chronique (CTE) est une maladie neurodégénérative progressive liée à des traumatismes cranio-cérébraux (TCC) répétitifs, survenus notamment durant la pratique de sports de contact, et caractérisé par le dépôt de protéine tau hyperphosphorylée dans les profondeurs des sillons cérébraux.

Cette étude a été réalisée à partir de la banque de cerveaux « Mayo Clinic » pour les troubles neurodégénératifs située à Jacksonville en Floride, qui a collecté 4711 cerveaux humains entre 1997 et 2014. Parmi eux, les dossiers médicaux disponibles de 1721 hommes, sans diagnostic neuro-pathologique de tauopathie primaire (PSP, DCB, maladie de Pick ou DFT avec syndrome parkinsonien et mutation du gène MAPT), ont été examinés à la recherche d'un antécédent de TCC ou de participation à des sports de contact (football américain, boxe, lutte, rugby, soccer, hockey sur glace, basketball, baseball). Des analyses immunohistochimiques tau ont été réalisées sur les échantillons de cortex cérébral chez les 66 hommes qui avaient une histoire documentée d'exposition à des sports de contact, ainsi que chez des témoins non exposés (132 hommes et 66 femmes) appariés selon l'âge de décès et les comorbidités. Des analyses génétiques étaient effectuées en cas de tissu cérébral congelé disponible, pour les variants APOE, MAPT et TMEM106B. Sur les 66 personnes exposées à des sports de contact, 21 (32%) avaient une tauopathie corticale (frontale et/ou pariétale) compatible avec une CTE. Deux-tiers des cas concernaient une CTE légère à modérée (stades I et II), tandis qu'un tiers des cas avaient une atteinte neuropathologique plus grave (stades III et IV). Aucune CTE n'a été détectée parmi les 198 témoins non exposés, y compris 33 individus ayant un incident unique documenté de TCC accidentel hors pratique sportive. Parmi les individus exposés à des sports de contact, ceux ayant une CTE comparés à ceux sans CTE n'avaient pas de différence significative en termes d'une part de caractéristiques clinico-pathologiques et d'autre part de variants génétiques. Ils avaient cependant une tendance à être moins porteur homozygote de l'allèle mineur protecteur TMEM106B et à une augmentation de l'haplotype MAPT H1.

Commentaires

Étude intéressante car c'est la première qui examine la fréquence de la CTE chez des individus non sélectionnés, en population générale. Jusqu'à présent, les études s'étaient focalisées sur la caractérisation de la CTE dans des cohortes définies d'athlètes professionnels ou d'anciens combattants. Même si cette cohorte issue d'une banque de cerveaux est essentiellement caucasienne et enrichie d'individus habitants dans le sud-est des Etats-Unis, la généralisation des résultats est probablement meilleure. La nature rétrospective de cette étude n'a bien sûr pas permis d'évaluer la fréquence ou la gravité des TCC chez les individus affectés, ni les corrélats cliniques possibles de la CTE. Ces résultats sur la fréquence de la CTE en cas d'exposition à des sports de contact doivent donc être considérés comme exploratoires, et il est nécessaire d'étudier d'autres cohortes de banque de cerveaux, en particulier des cohortes avec un minimum de pathologies neurodégénératives concomitantes qui peuvent rendre problématique la reconnaissance de la lésion pathognomonique. Les résultats des analyses des variants génétiques ne sont pas concluants et restent également exploratoires compte tenu d'une très petite taille d'échantillon des cas de CTE avec disponibilité de tissu congelé (n=17). De larges cohortes prospectives d'individus participant ou non à des sports de contact doivent donc aussi être étudiées pour confirmer le risque génétique potentiel de CTE due à MAPT et TMEM106B.

Analysé par Hélène Cassoudeulle, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Encéphalopathie, Traumatisme crânien, tau

2. Bourgeois J, Laye M, Lemaire J, Leone E, Deudon A, Darmon N, et al. **Relearning of Activities of Daily Living: A Comparison of the Effectiveness of Three Learning Methods in Patients with Dementia of the Alzheimer Type.** J Nutr Health Aging 2016;20(1):48-55.

Analyse critique : Réapprentissage d'activités de la vie quotidienne : comparaison de l'efficacité de trois méthodes d'apprentissage chez des patients atteints de démence de type Alzheimer

Synthèse

La perte d'autonomie fonctionnelle est une problématique centrale dans la démence de type Alzheimer (DTA). Dans le cadre de cette maladie, des interventions non pharmacologiques visant à apprendre ou réapprendre des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADLs), pourraient améliorer la qualité de vie et le bien-être de ces patients.

Dans cet essai contrôlé randomisé, 52 patients âgés de 60 ans et plus et atteints de DTA à des stades légers à modérément sévères ont été répartis dans les trois groupes d'apprentissage suivants :

- « Trial and Error » (TE) : apprentissage par essais-erreurs, avec correction immédiate des erreurs (n=21) ;
- « Errorless Learning » (EL) : apprentissage avec indices visuels ou écrits (ensemble de cartes représentant chaque étape de l'IADL), pour éviter les erreurs (n=15) ;
- « Modeling with spaced Retrieval » (MR) : apprentissage par remémoration et reproduction de chaque étape d'une tâche après un délai (n=16).

Ces sujets ont été entraînés individuellement à trois IADLs (parmi les 50 possibles), à raison de deux séances par semaine (une IADL apprise au cours de chaque séance de 2 heures), sur une durée totale de 6 semaines. Le protocole s'est déroulé en trois sessions d'évaluation : évaluation pré-interventionnelle, post-interventionnelle et évaluation différée un mois plus tard.

L'évaluation de chaque IADL est cotée de 1 à 3 points, et couvre les trois domaines suivants :

- Connaissance implicite (le sujet doit faire la tâche) ;
- Connaissance explicite avec indices visuels (le sujet doit ranger les cartes dans le bon ordre) ;
- Connaissance explicite avec indices écrits (le sujet doit ranger les cartes dans le bon ordre).

Tout au long du protocole, le MMSE (évaluation de l'efficacité cognitive globale) et le NPI (évaluation des troubles du comportement) ont été administrés aux sujets.

À l'inclusion, les sujets ne diffèrent pas en termes d'âge, de sexe, d'évaluation cognitive ou comportementale.

Les performances des trois groupes de sujets se sont significativement améliorées entre l'évaluation pré-interventionnelle et post-interventionnelle, sans différence significative entre les types d'apprentissage. Une différence significative est observée entre les types d'évaluation, suggérant une meilleure efficacité de la méthode d'évaluation de la connaissance explicite avec indices écrits. Les performances demeurent stables lors de l'évaluation différée.

Cette étude montre qu'une amélioration des performances aux IADLs est possible et stable après un mois, chez des patients atteints de DTA, avec différentes méthodes d'apprentissage.

Commentaires

Cette recherche est intéressante parce qu'elle montre un maintien de l'apprentissage de trois IADLs chez des patients atteints de DTA, un mois après la fin des entraînements. Ces résultats doivent tout de même tenir compte de deux principales limites : un petit échantillon, et surtout, l'absence de contrôle d'un potentiel entraînement entre les séances.

Analysé par Camille Ouvrard, INSERM U1219 Bordeaux

Mots-clés : Démence, Alzheimer, IADL

3. Dauphinot V, Delphin-Combe F, Mouchoux C, Dorey A, Bathsavanis A, Makaroff Z, et al. **Risk factors of caregiver burden among patients with Alzheimer's disease or related disorders: a cross-sectional study.** J Alzheimers Dis 2015;44(3):907-16.

Analyse critique : Facteurs de risque du fardeau des aidants de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou maladies apparentées : une étude transversale

Synthèse

L'objectif de cette étude est d'identifier les facteurs associés au fardeau des aidants de 548 personnes suivies en consultation mémoire pour différentes problématiques : plainte cognitive, troubles cognitifs légers (MCI), pathologie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer plus majoritairement) ou pathologie psychiatrique. Parmi ces facteurs de risque, ont été plus spécifiquement étudiés les incapacités fonctionnelles pour les activités instrumentales de la vie quotidienne (IAVQ) et les symptômes psycho-comportementaux (SCPD), connus comme les facteurs les plus explicatifs du fardeau des aidants.

Le fardeau a été évalué à l'aide d'une version courte de l'échelle de Zarit (7 questions), proposée en auto-questionnaire à l'aidant principal, par courrier, quelques jours avant la consultation mémoire, et repris par une infirmière dans le cadre d'un entretien le jour de la consultation.

Les résultats mettent en évidence différents facteurs associés au fardeau des aidants : les IAVQ (en particulier la gestion du budget, la préparation des repas, la prise des médicaments, l'utilisation des moyens de transports, et l'utilisation du téléphone), les SCPD (en particulier l'apathie, l'agitation, les comportements moteurs aberrants, les troubles de l'appétit et l'irritabilité), la prise d'antidépresseurs, et le score au MMSE, alors que l'étiologie et le stade de la maladie n'y sont pas associés.

Commentaires

Cette étude confirme des résultats connus dans la littérature internationale (cf. Van der Lee et al., 2014, pour revue) par rapport au fardeau des aidants. On retrouve notamment les deux facteurs les plus associés au fardeau, c'est-à-dire les IAVQ et les SCPD. Les auteurs vont un peu plus loin ici en précisant quels IAVQ et SCPD sont les plus associés.

Ils ont également fait le choix d'inclure toute personne se présentant en consultation mémoire, quel que soit le diagnostic associé, au risque d'avoir un nombre important d'étiologies différentes, dont certaines sont peu représentées. Ce choix peut constituer une limite discutée par les auteurs, l'absence de différence significative entre les étiologies pouvant être associée aux faibles effectifs pour certaines d'entre elles... Néanmoins, si l'on se rapporte aux résultats de la littérature, il semble que le niveau de fonctionnement cognitif, le diagnostic et le stade de la maladie soient des déterminants bien moins importants du fardeau des aidants que les répercussions et manifestations de ces troubles au quotidien, auxquelles sont confrontés les aidants. Concernant le résultat relatif au niveau de fonctionnement cognitif, il serait plus prudent de rester modéré par rapport aux conclusions proposées, l'évaluation du fonctionnement cognitif se limitant ici au MMSE... De même, l'évaluation du fardeau est réalisée via la mini-Zarit. Il serait intéressant de considérer de manière plus fine les répercussions de l'aide au quotidien sur les aidants (qu'elles soient positives ou négatives, en lien notamment avec l'identification de leurs attentes et de leurs besoins).

Analysé par Valérie Bergua, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Fardeau, Aidants, Démence, Dépendance

4. Del Campo N, Payoux P, Djilali A, Delrieu J, Hoogendijk EO, Rolland Y, Cesari M, Weiner MW, Andrieu S, Vellas B. **Relationship of regional brain beta-amyloid to gait speed**. *Neurology* 2016;86(1):36-43.

Analyse critique : Relation entre les régions β -amyloïde du cerveau et la vitesse de marche.

Synthèse

La protéine bêta amyloïde, naturellement présente dans le cerveau, s'accumule au fur et à mesure des années sous l'influence de différents facteurs génétiques et environnementaux, jusqu'à former des plaques amyloïdes se déposant dans plusieurs zones du cerveau. L'objectif de ce papier est d'étudier la relation entre les régions β -amyloïde du cerveau et la vitesse de marche dans une population de sujets âgés à risque de démence.

Dans cet essai clinique multicentrique de prévention de la maladie d'Alzheimer (MAPT), incluant 1680 sujets âgés de 70 ans et plus vivant à domicile et suivi pendant 3 ans, tous les sujets inclus ont eu une mesure de la vitesse de marche (4 mètres) et 271 personnes ont eu une imagerie amyloïde par 18F-TEP (MAPT-Florbetapir PET study). Parmi ces 271 individus, 128 sujets (60,2 % de femmes, âge moyen 76,1 \pm 4,55 ans) appartenant au groupe témoin ont été sélectionnés. Les résultats montrent clairement une association entre l'altération de la vitesse de marche et la topographie des dépôts de plaque amyloïde dans le striatum (noyau caudé et putamen) et le précuneus. En analyse multivariée, cette association se maintient avec une prédominance dans putamen postérieur et le précuneus (coefficient $b = -1,55$ $p = 0,006$, IC 95% -2,64 ; -0,47 et $b = -0,69$, $p = 0,02$, IC 95% -1,28 ; -0,11, respectivement). L'association est indépendante de l'âge, du sexe, du niveau d'éducation, du génotype ApoE (toutes les interactions testées sont non significatives, $p > 0,05$)

Commentaires

Plusieurs études épidémiologiques ont montré une relation linéaire entre les performances cognitives et physiques chez la personne âgée. A ma connaissance, cette étude est la première à faire un lien entre l'imagerie amyloïde et la vitesse de marche en population générale âgée. Elle propose un lien mécanistique très intéressant entre les performances physiques mesurée par la vitesse de marche et les dépôts A β dans le cerveau. Cette étude, méthodologiquement bien menée et clairement détaillée, apporte une réponse à l'hypothèse des auteurs qui était que la perturbation des circuits moteurs est associée à la toxicité focale du peptide A β de certaines zones du cerveau. Bien que les essais d'intervention sur les performances physiques soient souvent négatifs quant à l'amélioration de la cognition, cette étude est une très bonne nouvelle pour la piste de recherche selon laquelle la prévention des démences passera en partie par des interventions multidomaines (intégrant le renforcement des capacités fonctionnelles). Les résultats méritent d'être confirmés par des travaux futurs.

Analysé par Maturin Tabue-Teguo, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Amyloïde, PET, vitesse de marche

5. Jack CR, Jr., Knopman DS, Chetelat G, Dickson D, Fagan AM, Frisoni GB, et al. **Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology - concept and controversy**. Nat Rev Neurol 2016;12(2):117-24.

Analyse critique : Pathophysiologie des suspects non-Alzheimer – concept et controverses

Synthèse

Cet article d'opinion, signé par un consortium de chercheurs spécialistes de l'IRM parmi les plus influents dans le domaine (notamment de la Mayo Clinic Américaine, mais aussi d'Europe (CHU de Caen par exemple)), discute le nouveau concept de SNAP (Suspected Non-Alzheimer disease Pathophysiology) qui remet en question le dogme de la cascade amyloïde dans l'Alzheimer. Rappelons que l'hypothèse amyloïde joue un rôle central dans les critères diagnostiques de l'Alzheimer, y compris les plus récents comme ceux du NIA-AA : selon la pensée dominante, la maladie d'Alzheimer répond à un continuum physiopathologique au cours duquel l'accumulation de protéine amyloïde (détectable en PIB PET puis plus tard par les marqueurs amyloïdes dans le LCR) conduit, sur une période plus ou moins longue, à la neurodégénérescence (qui se traduit par un hypométabolisme et une atrophie cérébrale, et par une accumulation de marqueurs Tau dans le LCR) puis aux symptômes cognitifs. Or, les études récentes montrent que dans une population de sujets âgés cognitivement normaux, 23% des participants (un chiffre extraordinairement constant dans les études) ont une atrophie du lobe médio-temporal, sans être positifs pour l'amyloïde en PIB PET. Ce groupe (qui rassemble un quart de la population tout de même !) semble définir un modèle physiopathologique qui ne cadre pas avec l'hypothèse d'une relation causale directe entre amyloïde et neurodégénérescence. Ce sont les « SNAP ». Les SNAP ont donc des signes de neurodégénérescence sans accumulation amyloïde majeure, mais près de 50% d'entre eux seront amyloïde positifs en PIB dans le futur. Ils sont plus âgés (la proportion de SNAP augmente graduellement avec l'âge) et sont beaucoup moins porteurs de l'APOE4 que les autres. Les lésions vasculaires ne semblent pas expliquer à elles seules leur neurodégénérescence. Bien qu'ils aient une trajectoire de déclin cognitif moins dramatique que les amyloïdes (et neurodégénérescence) positifs, un certain nombre de SNAP MCI convertissent vers la démence (y compris de type Alzheimer), mais dans des proportions très variables selon les études. Les auteurs argumentent qu'un certain nombre de processus physiopathologiques pourraient contribuer à la neurodégénérescence chez les SNAP ; ils se rapprochent par exemple par certains aspects de la « primary age-related tauopathy » (PART) décrite en neuropathologie, et présentent un profil de neurodégénérescence relativement « aspécifique » - sans qu'aucune donnée ne soit disponible pour étayer cette hypothèse. Les auteurs discutent, enfin, le bien-fondé de la terminologie « suspected non-Alzheimer » au profit de « suspected non-amyloid » (ce qui ne fait pas consensus parmi les coauteurs) ; car finalement, argument-ils, si l'hypothèse de la cascade amyloïde n'est pas correcte pour l'Alzheimer sporadique, alors qualifier « d'Alzheimer préclinique » les amyloïdes positifs ne présentant pas de neurodégénérescence (comme cela est fait dans les critères actuels) n'a pas plus de sens que de considérer les SNAP comme des Alzheimer précliniques également.

Commentaires

Les études en imagerie permettent un phénotypage de plus en plus précis, et il est passionnant de lire comment les experts détissent des concepts bien ancrés au regard des nouvelles études ; sans pour autant que les nouvelles hypothèses ne fassent consensus, même au sein d'un groupe de coauteurs d'un papier d'opinion comme celui-ci. Comment

discuter les SNAP sans remettre en question en profondeur la définition de base de l'Alzheimer ? Cette question n'est jamais abordée frontalement, mais on notera l'effort de commencer à soulever ce débat philosophique. Si 50% des SNAP deviennent positifs à l'amyloïde, c'est probablement qu'ils étaient juste sous le seuil de positivité au moment de la classification en SNAP. Il n'en reste pas moins que chez ces sujets, l'évolution de la neurodégénérescence est plus importante que celle de l'amyloïde, ce qui remet en question le modèle causal centré sur l'amyloïde uniquement. L'Alzheimer du sujet âgé résulte vraisemblablement d'une convergence de plusieurs phénomènes, la cascade amyloïde d'une part, un phénomène neurodégénératif d'autre part, dont l'interaction (bidirectionnelle) pourrait précipiter le déclin cognitif. L'âge semble être le principal facteur qui détermine la dynamique de ces relations physiopathologiques, dont la complexité s'accroît graduellement avec le vieillissement. On peut donc craindre qu'un ciblage unique de l'amyloïde dans le traitement de l'Alzheimer sporadique, même à un stade préclinique, ne réponde que partiellement au problème.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde

6. Jack CR, Jr., Therneau TM, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Lowe VJ, et al. **Transition rates between amyloid and neurodegeneration biomarker states and to dementia: a population-based, longitudinal cohort study.** Lancet Neurol 2016; 15(1):56-64.

Analyse critique : Taux de transition entre différents états des biomarqueurs amyloïdes et neurodégénératifs et vers la démence : une étude de cohorte populationnelle.

Synthèse

L'étude est réalisée avec les données de la cohorte « Mayo Clinic Study of Aging ». 1541 sujets non déments participant à cette cohorte ont eu au moins un bilan d'imagerie comprenant une IRM, un PET amyloïde et un PET fonctionnel au FDG. 489 sujets ont eu ces examens d'imagerie à au moins deux reprises avec un intervalle de temps moyen de 2,6 ans. Les sujets ont été classés initialement en quatre catégories : 778 (50,5%) A-N- si les trois examens d'imagerie étaient normaux ; 247 (16,1%) A+N- si le PET amyloïde était positif et les autres examens étaient normaux ; 233 (15,1%) A-N+ si le PET amyloïde était négatif et l'IRM ou le PET FDG était positif c'est-à-dire montrait des signes de neurodégénérescence (atrophie hippocampe ou déficit fonctionnel) ; 283 (18,4%) A+N+ si les examens étaient positifs initialement. L'évolution des états a été analysée avec un modèle de Markov. Au cours de l'évolution, quelques sujets sont revenus à un état normal, mais il s'agissait d'erreurs de classification le plus souvent...

Les transitions observées entre état (assimilables à des incidences) sont les suivantes, exprimées pour cent personnes-années :

	65 ans	85 ans
A-N- → A+N-	4,0	6,9
A-N- → A-N+	1,6	17,2
A+N- → A+N+	6,1	20,8
A-N+ → A+N+	2,6	13,2
A+N+ → Démence	0,8	7,0
A-N+ → Démence	0,6	1,7

Les auteurs concluent à une majoration importante avec l'âge des transitions vers la neurodégénérescence et l'amyloïdopathie sauf pour la transition A-N- → A+N- qui varie peu avec l'âge. La transition vers la démence augmente aussi avec l'âge. Il n'y a pas de transition directe A+N- → Démence : le passage par la neurodégénérescence est donc obligatoire.

Commentaires

Remarquable travail épidémiologique qui montre que la séquence d'apparition des biomarqueurs n'est pas toujours A+ puis N+ puis démence... surtout chez les sujets âgés où la démence est beaucoup plus fréquente. Le modèle proposé par Jack lui-même doit donc être amendé... Selon les auteurs, il n'y a pas de régression des états A+ ou de N+.

Nous attendons les résultats avec le déclin cognitif pris en compte.

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

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Neurodégénérescence

7. Knopman DS, Beiser A, Machulda MM, Fields J, Roberts RO, Pankratz VS, et al. **Spectrum of cognition short of dementia: Framingham Heart Study and Mayo Clinic Study of Aging**. *Neurology* 2015;85(19):1712-21.

Analyse critique : Spectre de la cognition proche de la démence- Framingham Heart Study et Mayo Clinic Study of Aging

Synthèse

Cette étude s'intéresse au risque de démence à partir d'un large spectre de performances cognitives incluant des sujets classés normaux jusqu'aux sujets classés troubles cognitifs légers (MCI), dans deux grandes cohortes longitudinales indépendantes : la Framingham Heart Study (FHS) et la Mayo Clinic Study of Aging (MCSA).

La question des seuils ou cut off score des performances est abordée et les sous types cognitifs sont considérés. La prédiction de la démence est réalisée à partir du statut cognitif à l'inclusion, dans 4 domaines cognitifs : attention/exécutif, mémoire, visuo-spatial, langage. En fonction du groupe de référence sans trouble cognitif, les sujets sont classés en sous type amnésique seul, amnésique multidomaine, ou non amnésique. Les scores seuils pour classer les sujets sont SD ≤ -0.5 , -1 , -1.5 , et -2 par rapport à la norme (moyenne du groupe de référence).

L'incidence de la démence sur un suivi global de 6 ans est déterminée pour chaque cohorte en parallèle. Le classement démence est établi par consensus d'un comité à partir des critères DSM-IV. Les analyses ont été réalisées selon le modèle de Cox (Hazard Ratio HR), et le taux d'incidence de la démence et la valeur prédictive positive (PPV) à 45 mois sont rapportés.

Les effectifs sont respectivement $n = 1969$ MCSA, et $n = 915$ FHS et l'âge des sujets entre 70 et 89 ans. Les patients déments à l'inclusion ont été exclus dans les 2 cohortes.

Les résultats montrent des patterns de HR pour l'incidence de la démence (médiane âge 81.2 FHS ; médiane âge 82.7 MCSA), des taux d'incidence, et de PPV, selon les différents scores seuils des tests et le nombre de domaine cognitifs affectés, comparables sur les 2 cohortes, tout en n'étant pas identiques. Le risque de démence est plus élevé pour le profil amnésique versus non amnésique, et de même pour le profil multidomaine comparé au profil domaine isolé. L'augmentation des HR et taux d'incidence de la démence à travers les différents seuils (de ≤ -0.5 , à -2) est retrouvé dans les 2 cohortes.

Les auteurs concluent que le pronostic de la démence diffère selon le sous-type cognitif de la même manière entre les deux cohortes. Bien qu'il n'y ait pas de score seuil idéal, le score seuil ≤ -1.5 SD très répandu, correspond à un compromis raisonnable pour établir la catégorie diagnostique de MCI et fait sens cliniquement.

Commentaires

Ce travail est intéressant et met en lumière l'importance du score seuil de la performance cognitive pour identifier des sujets à risque de déclin cognitif parmi des sujets non déments.

En mettant en évidence un risque élevé d'incidence de la démence chez des personnes présentant un trouble cognitif amnésique multidomaine au score seuil de ≤ -1.5 SD, cette étude est en faveur de la puissance du profil cognitif comme biomarqueur de la démence.

Une limite de l'étude est l'âge des 2 populations de sujets (entre 70-89ans). Le profil des sujets déments incidents semble différer sur le sexe entre les 2 cohortes : 52% hommes (MCSA) vs 38% (FHS).

Analysé par Nadine Raoux, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : MCI, Démence

8. Marnane M, Al-Jawadi OO, Mortazavi S, Pogorzelec KJ, Wang BW, Feldman HH, et al. **Periventricular hyperintensities are associated with elevated cerebral amyloid.** Neurology 2016.

Analyse critique : Les hypersignaux périventriculaires sont associés à une charge amyloïde cérébrale élevée

Synthèse

L'objectif de cette étude est d'étudier l'association entre hypersignaux localisés en périventriculaire et biomarqueurs révélateurs d'une charge A β élevée dans la cohorte ADNI. L'étude de ces biomarqueurs a été réalisée grâce à deux imageries par Tomographie par Emission de Positons (TEP), une avec marquage au Florbetapir (dépôt A β), une avec marquage au FDG (métabolisme du glucose), et grâce à une ponction lombaire (concentrations en A β -LCR, tau-LCR et tau-phosphorylée-LCR). La charge des hypersignaux en frontal, pariétal et occipital a été évaluée à partir d'une imagerie FLAIR chez 698 sujets, incluant des sujets « cognitivement normaux » (n=236, 55-90 ans, CDR : 0, MMSE : 24-30) et des sujets MCI (n=435, 55-90 ans, Hachinski \leq 4, CDR : 0.5, MMSE : 24-30). Les auteurs ont utilisé une échelle visuelle semi-quantitative allant de 0 à 6 pour la cotation des hypersignaux périventriculaires. Des modèles de régression logistique ont été utilisés pour estimer l'effet des prédicteurs sur les biomarqueurs dichotomisés du LCR et sur ceux révélés par les imageries TEP.

Les risques cardiovasculaires ne diffèrent pas entre les deux groupes. La présence des hypersignaux au niveau des différents lobes est associée à une charge amyloïde cérébrale plus élevée (TEP-Florbetapir) et à un taux plus faible en A β -LCR. Les modèles de régression logistique, incluant hypersignaux, âge, sexe, statut APOE, risques cardiovasculaires, pression pulsée, traitements préventifs secondaires, éducation, race, ethnicité, révèlent que les hypersignaux en frontal, pariétal et occipital sont indépendamment associés au taux de fixation du Florbetapir. De façon similaire, les hypersignaux en pariétal et occipital (et non en frontal où $p=0.05$) sont indépendamment associés à la concentration A β -LCR. Des associations plus faibles sont mises en évidence entre hypersignaux en pariéto-occipital et concentration élevée de la protéine tau-LCR, et entre hypersignaux en occipital et concentration élevée de la protéine tau-phosphorylée-LCR. Les hypersignaux sont également associés à un hypométabolisme cérébral, indépendant des concentrations A β -LCR.

Une charge lésionnelle des hypersignaux périventriculaires élevée est associée à une charge amyloïde cérébrale plus élevée, et ceci indépendamment des variables de nuisance telles que l'âge, le statut APOE et les facteurs de risques cardiovasculaires.

Commentaires

Les résultats de cette étude portent sur le groupe entier (normaux et MCI), aucune analyse comparative n'a été conduite. Les auteurs partent du postulat que les hypersignaux localisés en périventriculaire sont étroitement liés à une hypoperfusion et une maladie artérielle corticale. Ces propos sont néanmoins à nuancer si l'on prend en considération que la présence des hypersignaux périventriculaires est principalement attribuée à une infiltration tissulaire du LCR due à un dysfonctionnement de la barrière ventriculaire épendymaire, alors que ceux localisés au sein de la substance blanche profonde, ont une étiologie plutôt ischémique, avec des lésions associées à une hypoperfusion liée à des anomalies des artères perforantes. Les mécanismes physio-pathologiques soulignant l'association entre hypersignaux et charge amyloïde cérébrale restent donc à éclaircir, avant de développer de nouvelles cibles thérapeutiques chez les sujets atteints de la Maladie d'Alzheimer.

Analysé par Amandine Pelletier, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Hypersignaux, Amyloïde, PET, Hypométabolisme

9. McKee AC, Cairns NJ, Dickson DW, Folkerth RD, Dirk Keene C, Litvan I, et al. **The first NINDS/NIBIB consensus meeting to define neuropathological criteria for the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy**. Acta Neuropathol 2015; 131(1):75-86.

Analyse critique : Première réunion de consensus du NINDS/NIBIB sur la définition des critères neuropathologiques de diagnostic de l'encéphalopathie traumatique chronique

Synthèse

L'encéphalopathie traumatique chronique (ETC) est un processus neurodégénératif caractérisé par une accumulation de protéine tau hyperphosphorylée dans le cerveau. Cliniquement, cette pathologie survient dans une variété de situations impliquant des traumatismes crâniens, que ce soit coups répétés subis, ou auto-infligés (« head banging » de certains autistes), traumatismes sportifs et en particulier la boxe et le rugby. Le terme de TCE a été choisi en 1949 par Critchley et coll.

La distribution particulière de dégénérescences neurofibrillaires (DNF) dans la profondeur des sillons corticaux, en périvasculaire et dans les couches superficielles des régions temporales inférieures des cortex enthorhinal et perirhinal en l'absence de plaques amyloïdes, a d'abord été décrite chez de jeunes autistes, puis en 2005 pour la première fois chez un sportif, un joueur de football américain. Depuis d'autres sports (boxe, football, hockey sur glace...) ont été impliqués. En 2013, McKee et coll. rapportent 68 cas de pathologie tau associées à des traumatismes crâniens répétés, d'âge très variés, et d'intensité également variable, allant de quelques DNF des sillons profonds à une taupathie étendue et profuse, parfois associée à des dépôts anormaux de TDP-43, des degrés variés de pathologie Abéta, de dystrophie axonale et de neuroinflammation. Une première série de critères neuropathologiques avaient été établis en suivant.

Une conférence de consensus a eu lieu la même année, avec examens de 25 cas de taupathies de diverses étiologies par un panel d'experts. Le coefficient d'accord a été considéré comme bon globalement (κ 0,67) et même très bon pour les 10 cas de CTE (0,78) avec les critères proposés. La lésion pathognomonique serait l'agrégat de tau phosphorylée dans les neurones, les astrocytes et les cellules périvasculaires en un pattern irrégulier et dans les profondeurs des sillons corticaux. Les autres lésions fréquemment associées dans l'ETC sont les inclusions TDP43 intracytoplasmiques, les plaques d'Abeta, l'angiopathie amyloïde et des DNF hippocampiques.

Pour le moment, le diagnostic de l'entité ETC est purement neuropathologique. Les auteurs recommandent de le rechercher en diversifiant les coupes et en recherchant une positivité du marquage phospho-tau, selon une méthode exposée dans l'article.

Parmi les questions qui restent à éclaircir demeurent la quantification des lésions, et le diagnostic d'ETC en présence d'autres pathologies, telles que lésions de maladie d'Alzheimer. Il reste aussi à décrire les différents stades de sévérité des dépôts de phospho-tau de l'ETC, à caractériser les stades débutants, à comprendre la participation des inclusions TDP 43.

Ce travail est donc vu comme préliminaire.

Commentaires

Pour le clinicien, il est important de connaître cette entité et de savoir l'évoquer, notamment chez d'anciens sportifs. Les futurs travaux qui mettront en rapport la clinique avec ces critères neuropathologiques sont bien sûr attendus avec intérêt.

De même les possibilités d'imager la protéine tau in vivo sont alléchantes, tant il est toujours peu satisfaisant de faire un diagnostic seulement en post-mortem.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés: Encéphalopathie

10. Ponce FA, Asaad WF, Foote KD, Anderson WS, Rees Cosgrove G, et al. **Bilateral deep brain stimulation of the fornix for Alzheimer's disease: surgical safety in the ADvance trial**. J Neurosurg 2015 Epub: 1-10.

Analyse critique : Étude de sécurité de la stimulation cérébrale profonde bilatérale du fornix dans ma MA (ADvance trial).

Synthèse

« ADvance » est un essai thérapeutique multicentrique (incluant 7 centres), en double insu randomisé (stimulation ON ou OFF pendant 1 an) dont l'objectif a été de contrôler la faisabilité, la sécurité, la tolérance et l'efficacité de la Stimulation Cérébrale Profonde (SCP), sous stéréotaxie. Le rationnel de l'essai est la possibilité d'une augmentation du métabolisme du glucose dans les régions temporales et pariétales qui persisterait un an après le début d'une SCP dans la région du fornix. La technique est considérée comme sinon courante, bien rodée dans quantité de maladies dont en premier lieu la maladie de Parkinson (MP). La stimulation a été menée auprès de 42 patients Alzheimer âgés en moyenne de 68,2 ans (48-79,7) dans la région du fornix, par voie transventriculaire (explication des coordonnées très précise dans l'article). Le score moyen de l'ADAS-cog11 était de 16,9+/-2,9. L'implantation des électrodes a nécessité une anesthésie générale. Le temps d'hospitalisation a été de 1,4+/-0,8 jours. Lors de l'implantation, on a noté « comme attendu » vu le positionnement de l'électrode proche de l'hypothalamus des manifestations végétatives (HTA, tachycardie) sans gravité ce qui du reste valide que l'électrode est bien corticale et non à tort ventriculaire. Vingt-six patients (61%) ont présenté 64 effets indésirables à 90 jours dont seuls 7 étaient sérieux, et ce chez 5 patients (soit tout de même 11,9%) : 4 (9,5%) ont dû être de nouveau opérés, et on a diagnostiqué deux infections, un hématome sous-dural chronique et un positionnement erroné. Aucun sujet n'a présenté de déficit neurologique et on n'a déploré aucun décès. L'effet indésirable le plus fréquent est céphalées et douleurs (11 fois). On note deux tableaux confusionnels, deux délires, un tableau dépressif dans le délai de suivi de 90 jours post implantation, ce que les auteurs considèrent finalement comme très peu. Pour rappel, les sujets MP avec des troubles cognitifs sont en principe exclus de ces traitements, ce qui fait que l'on a peu de données sur ce type de risque.

Commentaires

Il reste à surveiller la tolérance pendant toute l'année d'étude et bien entendu à recueillir d'éventuels changements cognitifs. Les auteurs concluent à la sécurité de la méthode (pas plus d'effets indésirables que dans les autres populations bénéficiant de la technique). Reste à discuter « si effet il y a » du coût, de la sélection des « meilleurs candidats », de la généralisation de la technique à des milliers de potentiels sujets... Une certaine perplexité quant aux sujets contrôles qui « bénéficient » de l'implantation de l'électrode mais ne sont pas stimulés. Et une vraie attente de l'effet placebo de cette médecine guerrière dans ce groupe OFF.

Analysé par Catherine Thomas-Anterion (Lyon)

Mots-clés : Alzheimer, Stimulation cérébrale profonde

11. Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chene G, Dufouil C, Seshadri S. **Incidence of Dementia over Three Decades in the Framingham Heart Study**. N Engl J Med 2016;374(6):523-32.

Analyse critique : Incidence de la démence au cours de 3 décennies dans la Framingham Heart Study.

Synthèse

Des estimations récentes ayant suggéré une diminution de l'incidence de la démence, cette étude avait pour objectif d'en décrire les tendances temporelles entre la fin des années 70 et le début des années 2010 à partir des données de 5205 sujets de 60 ans et plus de la Framingham Heart Study. Seuls les sujets non déments étaient inclus dans 4 époques (inclusion : 1977-83 ; 1986-91 ; 1992-98 ; 2004-08), afin de calculer des incidences de démence sur 5 ans. Chaque cas de démence était vérifié par un panel de neurologues et de neuropsychologues se basant sur les critères du DSM IV. Le niveau d'études ainsi que les facteurs de risque vasculaires ont aussi été collectés. Pour comparer les incidences entre les 4 époques (3 dernières vs la première), un modèle de Cox ajusté sur l'âge et le sexe a été utilisé. Les tendances linéaires ont été analysées pour représenter le déclin d'incidence par décennie. Les interactions entre l'époque et l'âge, le sexe, le niveau d'études et le statut APOE4 ont été testées, ainsi que les effets des ajustements sur le niveau d'études et les facteurs de risque vasculaires (individuels et combinés par le score au Framingham Stroke Risk Profile). Les tendances sur le risque de démence des effets des AVC et de 3 maladies cardiovasculaires communes ont aussi été explorées.

Au cours des 3 décennies, des tendances vers un niveau d'études supérieur et une prévalence des facteurs de risque vasculaires plus basse (sauf pour obésité et diabète) ont été observées. 370 cas de démence ont été diagnostiqués, avec une tendance significative à une augmentation de l'âge moyen au diagnostic. Par rapport à l'incidence dans la première période (taux=3,6, IC 2,9-4,4), l'incidence de la démence a diminué de 22% ($p=0,09$, taux =2,8 IC 2,2-3,5) pendant la 2ème, de 38% ($p=0,001$, taux =2,2 IC 1,8-2,8) pendant la 3ème et de 44% ($p<0,0001$, taux=2,0, IC 1,5-2,6) pour la 4ème période. Ceci correspond à un déclin moyen de 20% par décennie depuis 1977 (HR=0,80, IC 0,72-0,90). Seule une interaction entre la période et le niveau d'études a été retrouvée et les analyses stratifiées ont montré un déclin de l'incidence limité aux seuls sujets ayant un haut niveau d'études. Les ajustements sur les facteurs vasculaires n'ont pas significativement modifié les résultats, de même que pour les AVC et maladies cardiovasculaires.

Cette étude confirme donc un déclin progressif de l'incidence de la démence au cours du temps. L'amélioration du niveau d'études peut avoir contribué au recul de la survenue de démence. Cependant, l'amélioration des facteurs de risque vasculaires n'expliquait pas le déclin de l'incidence.

Commentaires

Cette étude apporte un élément de preuve considérable quant à la diminution de l'incidence de la démence. Plusieurs forces méthodologiques sont à noter : le très long suivi et le nombre de sujets, la réévaluation après 2001 des cas diagnostiqués avant 2001 ainsi que l'évaluation d'un possible déclin cognitif en cas de décès à partir des dossiers médicaux. Il serait tout de même intéressant de voir si le diagnostic est constant au cours des 4 périodes. La prise en compte de nombreux facteurs de risque n'a pas permis d'identifier de possibles facteurs impliqués dans ce déclin, mis à part le niveau d'études : en effet, le déclin est observé chez les sujets ayant un haut niveau d'études. L'activité physique ainsi que l'alimentation n'ont cependant pas été prises en compte.

L'éditorial associé fait le parallèle avec le déclin de l'incidence des maladies coronariennes dans le milieu des années 60. Les auteurs soulèvent différents points : la difficulté de produire des données opportunes et convaincantes sur les trajectoires des maladies chroniques, démontrant la nécessité d'un investissement en études épidémiologiques

longitudinales avec suivi long et l'incertitude quant à la poursuite ou la réversion du déclin, du fait d'interactions complexes entre multiples facteurs causaux. La question se pose donc de la prévention et de la possibilité de moduler ce déclin, important aussi pour les décideurs.

Analysé par Leslie Grasset, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Démence, Incidence

12. Wimo A, Sjolund BM, Skoldunger A, Qiu C, Klarin I, Nordberg G, et al. **Cohort Effects in the Prevalence and Survival of People with Dementia in a Rural Area in Northern Sweden**. J Alzheimers Dis 2015;50(2):387-96.

Analyse critique : Effets cohorte sur la prévalence et la mortalité des déments en milieu rural suédois.

Synthèse

L'objectif était d'étudier les tendances évolutives de la démence en termes de prévalence et de survie avec la maladie en milieu rural à 6 ans d'intervalle en comparant les données de deux études suédoises NP en 1995-98 (N=303) et SNAC-N en 2001-2003 (N=384) sur des sujets de 78 ans et plus.

Les résultats suggèrent globalement une baisse de la prévalence de la démence passant de 21,8% à 17,4% en 6 ans ; baisse confirmée par les OR ajustés sur l'ensemble des facteurs de confusion (OR=0,63, IC=0,39-0,99). Les analyses stratifiées sur le sexe, montrent en revanche une baisse seulement significative chez les hommes OR=0,34, IC=0,15-0,79 (vs. chez les femmes : OR=0,81, IC=0.46-1.44). Les analyses de survie suggèrent également une plus longue survie en démence des malades de la dernière génération.

Commentaires

Un papier de plus dans la littérature du moment confirmant la baisse de la prévalence de la démence. Alors que certaines études ne rapportent cette baisse que chez les femmes, celle-ci montre une baisse significative uniquement chez les hommes. Les auteurs suggèrent que la même tendance serait observée chez les femmes ce dont je ne suis pas convaincue au vu des résultats de l'étude. Associée à cette baisse, les auteurs rapportent également une augmentation de la survie en démence suggérant de fait une baisse de l'incidence de la maladie également.

Cette étude, certes limitée par de petits échantillons, a comme originalité sa population d'étude vivant en milieu rural. Bien moins étudiée que la population urbaine, celle-ci présente pourtant des caractéristiques particulières qui peuvent avoir un impact fort sur les tendances évolutives en matière de démence : bas niveau d'études, moindre accès à la prévention, aux soins et aux aides... Entre les deux cohortes, les auteurs rapportent une amélioration significative du niveau d'études, du niveau de MMSE, une baisse de l'hypertension artérielle et des événements cérébro-vasculaires et une augmentation des traitements thyroïdiens.

A noter le très faible niveau de MMSE au diagnostic (environ 12), indiquant un diagnostic particulièrement tardif au sein des deux études.

Compte tenu des tendances évolutives à la baisse qui semblent se confirmer, la mise en place de nouvelles cohortes de sujets âgés apparaît nécessaire afin d'obtenir des données de prévalence et d'incidence plus actuelles permettant de correctement estimer la fréquence de la maladie et les besoins associés, et de réaliser des nouvelles projections pour l'avenir qui semble donc s'annoncer un peu moins sombre que prévu...

Analysé par Karine Pérès, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Démence, Prévalence

 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. Huang F, Shang Y, Luo Y, Wu P, Huang X, Tan X, Lu X, Zhen L, Hu X. **Lower Prevalence of Alzheimer's Disease among Tibetans: Association with Religious and Genetic Factors**. J Alzheimers Dis 2016;50(3):659-67.

Analysé par Leslie Grasset, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Alzheimer, Prévalence