

BiblioDem

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

Volume 13, Numéro 03 (Mars 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. Aguirre-Acevedo DC, Lopera F, Henao E, Tirado V, Munoz C, Giraldo M, Bangdiwala SI, Reiman EM, Tariot PN, Langbaum JB, Quiroz YT, Jaimes F. **Cognitive Decline in a Colombian Kindred With Autosomal Dominant Alzheimer Disease: A Retrospective Cohort Study**. JAMA Neurol 2016.

Analyse critique : Déclin cognitif chez une famille Colombienne avec une maladie d'Alzheimer génétique autosomique dominante : Une étude de cohorte rétrospective.

Synthèse

L'objectif de cette étude était d'évaluer le début ainsi que le taux du déclin cognitif pendant la phase préclinique de la MA autosomique dominante ainsi que l'effet de facteurs sur ce déclin cognitif.

Pour cela, 493 sujets Colombiens portant la mutation PSEN1 E280A ont été analysés. Cette cohorte prospective a été réalisée du 1er juin 1995 au 31 juin 2012 et les analyses ont été réalisées du 20 août 2014 au 30 novembre 2015. La cognition était évaluée par le MMSE, le score total du CERAD ainsi que des sous-scores (tests de mémoire, langage et praxie). Des facteurs démographiques et cardiovasculaires ont été récoltés ainsi que le statut APOE. Des modèles à effets mixtes ont été utilisés pour estimer le taux annuel de déclin cognitif. De plus, une estimation du point de changement (CP : moment à partir duquel le déclin cognitif débute) a été réalisée. L'effet de facteurs de risque sur la cognition a été analysé ainsi que des interactions entre le temps et les variables explicatives afin d'observer leur effet sur le déclin cognitif.

Sur les 493 sujets porteurs de la mutation à l'inclusion (âge moyen=33.4 ans, sd=11.7), 256 ont eu 2 évaluations ou plus. Le temps moyen entre 2 évaluations était de 2 ans avec un temps moyen de suivi de 5 ans. A l'inclusion, les sujets avaient 33 ans en moyenne et un niveau d'éducation moyen de 7 ans. La qualité de l'ajustement suggère un CP à 34 ans pour le score total du CERAD, à 32 ans pour le sous-score de rappel de mots, à 38 ans pour les praxies et à 34 ans pour les autres sous-scores. Après le CP, le score total CERAD montre un déclin cognitif significatif de 2,13 points par an (score moyen de 82,1 après ajustement). Le début du déclin cognitif au test de rappel de mots est décalé de 3 ans chez les individus avec un haut niveau d'études par rapport à ceux avec un faible niveau d'études (36 vs 33 ans). Cependant, les sujets avec un haut niveau d'études avaient une augmentation du taux de déclin cognitif après le CP de 36% par rapport au bas niveau d'études (-2,89 vs -2,13 points par an, après ajustements). Des résultats similaires mais non significatifs étaient retrouvés pour les autres facteurs d'ajustements. Aucun effet n'a été trouvé pour le statut APOE. Des résultats similaires ont été retrouvés chez les sujets ayant eu 2 évaluations ou plus.

Cette étude a permis d'identifier un début de déclin cognitif préclinique chez les porteurs de PSEN1 dès 12 ans avant l'âge moyen estimé du diagnostic de MCI et 17 ans avant le diagnostic de démence (âges moyens aux diagnostics évalués lors d'études précédentes).

Commentaires

Étude intéressante malgré le faible effectif. En effet, avec seulement 256 sujets ayant eu au moins 2 évaluations cognitives, il est difficile de déterminer de façon fiable un départ de déclin cognitif accentué. De plus, avec un suivi moyen de 5 ans, la période de déclin cognitif est supérieure au temps d'observation des sujets et l'analyse repose essentiellement sur la validité du modèle statistique. Enfin, les limites dues à une étude rétrospective ainsi qu'aux effets seuils et plafonds des scores CERAD s'appliquent également. La population étudiée ayant un niveau d'études assez bas, il est difficile de généraliser ces résultats.

Analysé par Leslie Grasset, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Alzheimer, Déclin cognitif, Génétique

2. Burrell JR, Halliday GM, Kril JJ, Ittner LM, Gotz J, Kiernan MC, Hodges JR. **The frontotemporal dementia-motor neuron disease continuum.** Lancet 2016.

Analyse critique : Le continuum de la démence fronto-temporale associée à une maladie du motoneurone.

Synthèse

Dans cette revue de la littérature sur la démence fronto-temporale (DFT) avec maladie du motoneurone (mMN), les bases PubMed, MEDLINE et Google Scholar ont été consultées à la recherche d'articles en anglais publiés entre le 1er janvier 1950 et le 1er avril 2015. Sur le plan génétique, la mutation C9orf72 est fréquemment retrouvée dans les formes familiales de mMN ou de DFT, et particulièrement dans les formes familiales combinées de DFT-mMN (50 à 70% des cas). L'expansion répétée C9orf72 est aussi présente dans 15 à 20% des cas sporadiques de DFT-mMN. Cette mutation est caractérisée par une importante variabilité de présentations cliniques mais aussi une variabilité pronostique puisque, bien qu'une progression rapide soit plutôt commune dans les cas de DFT-mMN porteurs de C9orf72, quelques cas de progression très lente de la maladie ont aussi été rapportés. Les autres causes génétiques sont plus rares, mais l'existence de gènes encore inconnus reste fortement suspectée. Enfin, des mutations génétiques responsables de la DFT (tels que MAPT) ou de mMN isolée (tels que SOD1 ou FUS) ne sont pas ou très rarement retrouvées en cas de DFT-mMN. A partir de modèles cellulaires, 3 mécanismes ont été proposés pour tenter d'expliquer comment l'expansion répétée C9orf72 pouvait causer la DFT-mMN : 1) soit par la perte de la fonction de la protéine C9orf72 ; soit par le gain d'une fonction toxique via 2) la formation de foci d'acide ribonucléique (ARN) et la séquestration de protéines porteuses d'ARN ou 3) la traduction en protéines constituées d'un dipeptide répété et qui vont former des inclusions intra neuronales toxiques. Ces deux derniers mécanismes pourraient être modulés par l'hyper méthylation. Par ailleurs, les modèles pathologiques d'accumulation de protéine TDP-43 caractériseraient fréquemment la DFT (40 à 50% des cas) et la mMN (75 à 90% des cas), avec cependant des différences observées dans l'organisation des dépôts de TDP-43 entre DFT et mMN. Sur le plan clinique, 10 à 15% des mMN présenteraient des critères diagnostiques de DFT. De plus, des troubles du comportement seraient identifiés chez 75% des patients mMN et des troubles cognitifs légers (surtout dysexécutifs) seraient aussi plus fréquents et seraient associés à un mauvais pronostic de la mMN. La cognition sociale peut aussi être atteinte. En revanche, le risque de développer une dysfonction du système moteur en cas de DFT est moins connu, même si une étude a rapporté 30 à 40% d'anomalies cliniques subtiles ou neurophysiologiques. Les auteurs insistent sur la nécessité de rechercher des signes moteurs en cas de DFT, d'autant plus si le patient est porteur de la mutation C9orf72. Ils recommandent une évaluation des changements comportementaux et une brève évaluation cognitive globale chez tout patient présentant une mMN, en rappelant les tests qui ont été spécifiquement développés. Les données en imagerie sont encore limitées. Des études récentes montrent que la DFT-mMN serait caractérisée par la combinaison d'une atrophie corticale (en orbitofrontal, préfrontal dorsolatéral et temporal) et d'une dégénérescence des faisceaux de substance blanche affectant les tractus moteurs.

Commentaires

Cette revue de la littérature permet de faire une mise au point sur la problématique de la DFT associée à une mMN, en insistant sur les notions d'hétérogénéité clinique et de variabilité pronostique, mais aussi d'un certain continuum entre mMN et DFT. Une des principales limites des études existantes sur la DFT-mMN est qu'elles ont ciblé des cohortes de petite taille, qui sont la plupart du temps dérivées de cohortes de patients atteints de DFT ou de mMN seule, introduisant ainsi un biais d'orientation potentiel. De futures études prospectives avec des cohortes de patients pré-symptomatiques, porteurs de la mutation C9orf72, pourraient peut-être aboutir au développement de biomarqueurs (du début de la maladie, de l'expression phénotypique, ou encore à valeur pronostique), et ce pour tous les patients à travers le continuum du spectre des mMN et de la DFT. L'enjeu majeur réside bien sûr dans la nécessité de développer des thérapies efficaces ciblant les mécanismes pathogéniques, qui restent encore à préciser.

Analysé par Hélène Cassoudesalle, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Démence fronto-temporale, Maladie du motoneurone

3. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, Scheltens P, Aisen P, Andrieu S, et al. **Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria.** *Alzheimers Dement* 2016;12(3):292-323.

Analyse critique : Maladie d'Alzheimer au stade préclinique : définition, histoire naturelle et critères diagnostiques.

Synthèse

Les auteurs (consortium) précisent les critères diagnostiques du stade préclinique de la MA et l'organisation des essais thérapeutiques en cours et à venir. Il est acquis que la maladie « démarre » avant qu'elle ne se déclare, avec des dépôts d'amyloïde au moins 20 ans avant, puis des dépôts de Tau, 15 ans avant et de plus rares cas dont le début est marqué par un seul dépôt de Tau. Les protéines en jeu sont les mêmes dans la maladie familiale et les formes sporadiques, toutefois la progression de l'amyloïde n'est pas la même dans la forme génétique. Ceci souligne une certaine hétérogénéité à prendre en compte dans les essais à venir. Le stade préclinique concerne des individus asymptomatiques chez qui on met en évidence une pathologie Abéta amyloïde ET Tau. Attention, à ce stade les sujets ont des bilans cognitifs normaux et plusieurs études ont montré que la plainte subjective de mémoire que l'on a pu supposer un temps être un bon prédicteur, ne permet pas de distinguer ces sujets de sujets de même âge sans pathologie. Ils sont donc en théorie recrutés « en population générale ». On distingue également les sujets asymptomatiques à risque de MA : A+ pour les sujets ayant un marqueur amyloïde isolé et T+, pour les sujets ayant un marqueur de Tau isolé, les premiers « étant a priori plus à risque ». Un changement concernant la seule Tau pour certains évoquent un SNAP (Suspected non-Alzheimer Disease pathophysiology) et rassemble des tauopathies, des maladies vasculaires, des encéphalopathies chroniques traumatiques mais aussi des MA (dans 5% des cas). Le gros hiatus chez les sujets précliniques est la difficulté de prédire la vitesse du déclin vers une maladie et/ou les facteurs de risque d'un déclin accéléré (high risk versus low risk). Parallèlement et de ce fait et du fait que les phénotypes de la maladie peuvent être différents, il est impossible d'affirmer que 100% de ces sujets précliniques (et d'autant plus ceux à risque) développeront une MA. C'est un facteur à prendre en compte d'une part pour les études à venir utilisant des « modificateurs » de la maladie et d'autre part dans la gestion éthique de ces sujets qui ne doivent pas en théorie connaître leur statut, sauf en étant inclus dans un essai thérapeutique mais sans résoudre la question d'à qui les proposer : il ne suffit peut-être pas d'avoir peur de la maladie. Les facteurs de risque non modifiables sont l'âge et le terrain génétique (l'APOE 4 reste le principal facteur de risque). Tous les autres facteurs de risque sont modifiables : la réserve cognitive, les comorbidités : humeur, sommeil, maladie cardiopulmonaire, endocrinienne ou hépatique), le mode de vie (exercice, alimentation) et peut-être l'exercice cognitif. Leur modification n'a sûrement pas le même impact selon l'âge du sujet, le phénotype de la maladie et l'existence ou non de lésions vasculaires associées. Ainsi, il se développe des essais thérapeutiques « non médicamenteux » qui s'intéressent au mode de vie, à l'exercice physique et au régime alimentaire mais il restera sûrement à mieux identifier la méthode à privilégier et à quel individu la recommander. Un élément crucial est le passage du stade préclinique aux premiers symptômes du MCI : la combinaison du FDG-PET et d'un trouble des fonctions exécutives permettrait de prédire cette évolution avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 93%. Enfin les techniques d'imagerie et de dosage des protéines doivent être fiables et reproductibles pour démarrer des essais avec un bon niveau de preuve, mais les progrès sont conséquents.

Commentaires

Revue de plus de 30 pages qu'il faut lire pour être au point sur la MA en 2016 et comprendre l'extraordinaire dynamique de la recherche dans ce domaine sans compter l'évolution épistémologique de cette maladie. Les études de prévention vont nécessiter du temps avant de nous répondre mais elles en valent la peine et gageons que nous sommes prêts pour tester des « disease modifiers ». Reste la question éthique : les auteurs suggèrent l'annonce de la maladie préclinique dans des cas exceptionnels et notamment aux sujets considérés comme occupant des métiers à haute responsabilité sociale et haute implication cognitive. Ils citent curieusement trois professions : les pilotes d'avion, les médecins, les infirmières. Et les autres ? Ici il s'agit d'annoncer leur statut à des « volontaires sains » mais gare à chercher à repérer des sujets à risque (sans que l'on ne précise s'il est low ou high) à l'insu de leur plein gré.

Analysé par Catherine Thomas Anterion, Lyon

Mots-clés : Alzheimer, Phase préclinique

4. Kaup AR, Byers AL, Falvey C, Simonsick EM, Satterfield S, Ayonayon HN, Smagula SF, Rubin SM, Yaffe K. **Trajectories of Depressive Symptoms in Older Adults and Risk of Dementia**. JAMA Psychiatry 2016.

Analyse critique : Trajectoires des symptômes dépressifs du sujet âgé et risque de démence.

Synthèse

L'épisode dépressif caractérisé est un facteur de risque de démence connu, cependant la plupart des études évaluent les symptômes dépressifs une seule fois malgré les modifications cliniques au cours du temps.

Objectif : Étudier l'association entre trajectoires des symptômes dépressifs et risque de démence chez la personne âgée.

Méthodes : Étude de cohorte prospective multicentrique américaine (HealthABC) avec évaluation des symptômes dépressifs du patient au recrutement et à 5 ans à l'aide du Center for epidemiologic study depression scale short form. Un modèle statistique d'estimation des courbes d'accroissement a été utilisé pour estimer le changement au cours du temps et définir des trajectoires de progression des symptômes.

La présence d'une démence était déterminée par l'utilisation de traitement médicamenteux pour la démence, de la présence du diagnostic dans les fichiers de l'hôpital, un score déficitaire de $\geq 1,5$ DS au MMSE. Les sujets sans démence étaient inclus et leurs symptômes dépressifs étaient évalués à 3,4 et 5 ans, ensuite les critères de démence ont été recherchés jusqu'à la 11ème année de suivi de cohorte pour surveiller sa survenue. 2488 sujets ont été inclus. Les comorbidités, traitements en cours et le statut porteur d'ApoeE4 étaient recueillis. Les patients n'ayant pas complété la cinquième visite ou n'ayant pas eu de suivi de l'incidence de la démence au-delà ont été exclus.

Résultats : Trois trajectoires ont été définies : stabilité des symptômes minimaux, progression modérée et progression majeure. Un modèle de Cox a ensuite été utilisé. Les groupes de trajectoire à progression modérée et élevée des symptômes dépressifs étaient significativement plus à risque de développer une démence HR ajusté 1,94 IC [1,30-1,90].

Commentaires

La force de cette étude réside dans son caractère prospectif et le nombre de sujets suivis. On note un biais de sélection induit par les critères de non inclusion éliminant certains patients présentant probablement une condition médicale plus grave. Le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé aurait mérité d'être évalué ainsi que toute pathologie émotionnelle comorbide, étant des facteurs connus pour retentir sur la trophicité hippocampique. Cependant, le faible pourcentage (6%) d'utilisation d'antidépresseurs montre la probable faible intensité des symptômes dépressifs dans l'échantillon et limite le risque d'un effet important sur l'évaluation des fonctions cognitives. Enfin, comme le déclarent les auteurs, les durées de suivi et d'évaluation restent arbitraires, un épisode dépressif caractérisé se résorbe classiquement en un temps plus court que ce suivi et des fluctuations émotionnelles ont pu avoir lieu, particulièrement à ce niveau faible d'intensité des symptômes, exposant l'évaluation à un possible "bruit de fond" (d'origine environnementale ou physiologiquement plus installé). Ces résultats suggèrent de renforcer la vigilance envers les symptômes émotionnels dès leur expression, en concordance avec les données actuelles de la littérature mais aussi leur évolution.

Analysé par David Bensamoun, CMRR de Nice (PACA)

Mots-clés : Démence, Dépression

5. Koivisto AM, Hallikainen I, Valimaki T, Hongisto K, Hiltunen A, Karppi P, Sivenius J, Soinen H, Martikainen J. **Early psychosocial intervention does not delay institutionalization in persons with mild Alzheimer disease and has impact on neither disease progression nor caregivers' well-being: ALSOVA 3-year follow-up.** Int J Geriatr Psychiatry 2016;31(3):273-83.

Analyse critique : Une intervention psychosociale précoce ne permet pas de retarder l'institutionnalisation des patients Alzheimer au stade léger et n'impacte ni la progression de la maladie, ni le bien-être de l'aidant : 3 ans de suivi de l'essai ALSOVA.

Synthèse

L'objectif était d'étudier l'impact à 3 ans d'un essai d'intervention psychosociale sur des patients Alzheimer au stade léger en termes d'institutionnalisation, de progression de la maladie et de bien-être de l'aidant informel.

Cet essai randomisé finlandais (ALSOVA) a été réalisé sur 236 dyades (malades-aidants) de patients Alzheimer au stade très léger à léger (CDR=0,5 ou 1) vivant à domicile, avec aidant informel, traités en centre mémoire et suivis annuellement pendant 3 ans. L'intervention était menée sur 84 malades comparés à 152 témoins. Réalisée sur 16 jours en 2 ans, elle consistait en des conseils individualisés pour la vie quotidienne, de l'éducation par un neurologue et un travailleur social pour mieux connaître la maladie, les ressources sur lesquelles s'appuyer et préparer l'avenir, des groupes de parole pour les malades et pour les aidants, des activités proposées pour réduire stress et isolement. Les participants étaient également encouragés à pratiquer une activité physique régulière.

Au total, aucun impact significatif, que ce soit sur l'institutionnalisation (critère de jugement principal) ou les critères secondaires (progression de la maladie et bien-être l'aidant) n'a été observé.

Commentaires

Des résultats bien décevants pour cet essai randomisé sérieux et bien mené sur des patients au stade très léger à léger (MMSE moyen de 21,5 quand même !), avec l'effort d'un suivi annuel relativement long sur 3 ans par rapport aux autres essais de ce type. Cette intervention psychosociale a été construite sur la base des précédents essais ayant montré une certaine efficacité, développant notamment une approche multi-domaine globale, portant sur la dyade malade-aidant, avec intervention maintenue dans le temps sur les deux premières années. Malgré tout, l'intervention proposée ne permettait pas de retarder l'entrée en institution, de ralentir la détérioration cognitive et fonctionnelle, de prévenir les troubles du comportement, de permettre une meilleure qualité de vie et de préserver l'aidant (dépression, santé, qualité de vie).

Les auteurs concluent sur l'inefficacité du caractère systématique d'intervention de ce type et recommandent davantage de cibler les malades et leurs aidants les plus vulnérables, les plus susceptibles d'en bénéficier. Ils discutent également de l'intérêt de l'intervention d'une infirmière, d'un case manager, de l'utilisation de nouvelles technologies et sur l'importance d'une prise en charge coordonnée.

Pour terminer, je suis très étonnée du manque de discussion autour de l'attrition clairement différentielle entre les deux groupes. Près d'un quart des témoins sont perdus dès la première année contre 3,6% dans le groupe intervention (au total à 3 ans 50% de perte contre 36% respectivement). On peut aisément faire l'hypothèse que les témoins ayant une évolution plus défavorable quittent l'essai puisqu'ils n'en tirent pas de bénéfice direct contrairement au groupe intervention qui bénéficie d'un soutien évident (ceux qui évoluent le plus mal ayant donc un intérêt potentiel supérieur à rester dans l'essai). La comparaison entre les deux groupes est donc probablement biaisée en défaveur de l'intervention, ce que ne discutent pas du tout les auteurs (ce qui est surprenant). On peut vraiment regretter l'absence de procédure auprès des refus, notamment pour des facteurs simples à recueillir auprès d'une personne ressource comme l'institutionnalisation, ce qui aurait permis des analyses (au moins de sensibilité) du critère de jugement principal de l'étude.

Analysé par Karine Pérès, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Alzheimer, Aidants, Démence, Intervention psychosociale

6. Landau SM, Horng A, Fero A, Jagust WJ. **Amyloid negativity in patients with clinically diagnosed Alzheimer disease and MCI**. Neurology 2016.

Analyse critique : négativité de l'amyloïde chez des patients cliniquement diagnostiqués Alzheimer et MCI.

Synthèse

À partir des données d'ADNI chez les Alzheimer et MCI, les auteurs comparent les patients Abeta - sur la TEP-amyloïde (florbetapir) aux patients Abeta +. 15% des maladies d'Alzheimer (MA) et 34% des MCI sont Abeta -. Les 3/4 de ces patients TEP Abeta - sont aussi Abeta - dans le LCR. Par rapport aux Abeta +, les sujets MA Abeta - sont plus âgés, moins souvent ApoE4 +, consomment plus d'anti-dépresseurs, ont plus d'HTA, sont plus souvent classés possibles que probables et déclinent moins au MMSE et à l'ADAS-cog au cours du suivi. Ils ont aussi moins de tau et p-tau au niveau du LCR, moins d'hypométabolisme au niveau des régions caractéristiques de la MA et moins d'atrophie de ces régions au cours du suivi. Par contre ils ne diffèrent pas au niveau de l'atrophie hippocampique ; pas de différence non plus sur les hypersignaux de la substance blanche. A l'exclusion de la différence d'âge et de fréquence d'HTA, on retrouve les mêmes différences entre MCI Abeta - et Abeta +, avec en plus un déficit cognitif initial et une atteinte fonctionnelle plus faibles, une prise d'anti-démence et une conversion vers la démence moins fréquentes, ainsi qu'une atrophie et un hypométabolisme hippocampique moins importants.

Commentaires

Ces résultats renforcent la réalité des Alzheimer sans dépôt d'amyloïde en TEP, ces patients étant le plus souvent aussi Abeta - au niveau du LCR. Ces patients, qu'ils aient un diagnostic de MCI ou d'Alzheimer, diffèrent des Abeta + tant sur le plan clinique et l'évolution clinique que sur le plan de l'imagerie, avec un profil moins typique de maladie d'Alzheimer. Ces données confortent le fait que ces patients avec un phénotype de maladie d'Alzheimer ont probablement aussi une ou plusieurs autres étiologies favorisant la survenue de leurs symptômes ; en particulier une dépression ou une atteinte vasculaire, mais de nombreuses autres étiologies sont évoquées sur les études anatomopathologiques.

Ces différentes étiologies peuvent avoir des symptômes communs avec la maladie d'Alzheimer mais peuvent aussi survenir chez des sujets ayant un déficit pré-existant ou une vulnérabilité, favorisant ainsi l'apparition de symptômes "AD-like".

Les pourcentages d'Abeta - retrouvés ici pourraient être supérieurs en population, les auteurs reconnaissant eux-mêmes une sous-estimation probable des étiologies non MA en raison des critères d'exclusion dans ADNI.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, MCI, PET

7. Lillamand M, Cesari M, Del Campo N, Cantet C, Soto M, Ousset PJ, Payoux P, Andrieu S, Vellas B. **Brain Amyloid Deposition Is Associated With Lower Instrumental Activities of Daily Living Abilities in Older Adults. Results From the MAPT Study.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016;71(3):391-7.

Analyse critique : Une charge amyloïde élevée est associée à une diminution des performances dans les activités instrumentales de la vie quotidienne chez le sujet âgé : Résultats de l'étude MAPT.

Synthèse

Une charge amyloïde élevée est associée à un déclin cognitif plus rapide, et à un risque augmenté de développer une démence de type Alzheimer, chez les sujets âgés cognitivement normaux. Cependant, la relation entre charge amyloïde et performances dans les activités instrumentales de la vie quotidienne reste largement inconnue. L'échelle ADL-PI a été développée afin de détecter des altérations minimales dans les activités instrumentales de la vie quotidienne, pour les essais cliniques de prévention de la maladie d'Alzheimer. Le but de cette étude était d'évaluer la relation la charge amyloïde mesurée par TEP au 18F-AV45 et le score ADL-PI chez des sujets âgés MCI ou cognitivement normaux.

L'étude a porté sur 271 sujets (dont 127 MCI), qui ont tous bénéficié d'une évaluation neuropsychologique comprenant ADL-PI (sur 45 points) et d'une TEP au 18F-AV45. L'évaluation de la charge amyloïde par TEP consistait en une analyse quantitative basée sur le rapport de fixation (SUVR) entre la fixation du cortex cérébral et du cervelet. Le Cut-of était de 1,17 : un SUVR > 1,17 était en faveur d'une charge amyloïde élevée.

103 sujets (dont 47 MCI) présentaient une charge amyloïde élevée. Une charge amyloïde élevée est associée à une diminution du score ADL-PI (38,8 vs 40,3 ; $p=0,007$). Deux items étaient plus particulièrement altérés en cas de charge amyloïde élevée : « la capacité à organiser des activités complexes » ($p=0,01$) et « la capacité à se remémorer un événement récent que l'on aurait lu ou dont on aurait entendu parler » ($p=0,02$).

En conclusion, une charge amyloïde élevée est associée à une diminution des performances dans les activités instrumentales de la vie quotidienne chez les sujets âgés MCI ou cognitivement normaux.

Commentaires

Papier très facile à lire, avec une méthode globalement bien détaillée. Les résultats présentés sont cohérents avec les données de la littérature ; des études avaient déjà montré la relation entre charge amyloïde et performances dans les activités instrumentales, mais sur des échantillons plus limités en taille, et dans une population de MCI essentiellement (pas de sujets âgés cognitivement normaux).

Cependant, 2 points sont à signaler : le premier est la différence de 1,5 point pour le score ADL-PI, alors que cette variable a un écart-type de 5 points. Le second est en rapport avec le design de l'étude : l'étude AV45-PET étant une étude ancillaire de l'étude MAPT, les TEP n'ont pas été réalisées au même temps dans le suivi des sujets.

Analysé par Marie Meyer, Médecine Nucléaire, CHU de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, TEP

8. Morris MC, Brockman J, Schneider JA, Wang Y, Bennett DA, Tangney CC, van de Rest O. **Association of Seafood Consumption, Brain Mercury Level, and APOE epsilon4 Status With Brain Neuropathology in Older Adults.** *Jama* 2016;315(5):489-97.

Analyse critique : association entre la consommation de poisson, la teneur cérébrale en mercure, le statut APOE ε4 et la neuropathologie cérébrale chez le sujet âgé.

Synthèse

Les acides gras oméga-3 à longue chaîne EPA et surtout DHA ont un rôle constitutif et fonctionnel majeur pour le tissu cérébral. Leur biosynthèse endogène étant limitée chez l'homme, leur apport alimentaire par la consommation de poisson apparaît essentiel. Une association inverse entre la consommation en poisson et les apports alimentaires en EPA et en DHA, et le risque de démence, le déclin cognitif ou l'atrophie cérébrale a été rapportée chez le sujet âgé. Toutefois, la littérature épidémiologique n'est pas entièrement concordante et surtout, les essais cliniques menés jusqu'à présent ont été largement décevants.

Voici une étude observationnelle qui examine la question sous un angle nouveau. Grâce aux données neuropathologiques uniques de la cohorte Américaine Memory and Aging Project (MAP), les auteurs investiguent chez 286 sujets autopsiés (très âgés, en moyenne 90 ans) l'association transversale entre la consommation de poisson évaluée avant le décès (1 à trois questionnaire alimentaires - la période couverte pour ceux ayant eu de multiples évaluations n'est pas donnée), et la présence de pathologie cérébrale Alzheimer et la teneur cérébrale en mercure. L'étude rapporte que consommer du poisson 1 fois par semaine ou plus est associé à une diminution de la densité des plaques neuritiques et de dégénérescences neurofibrillaires, après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'études et l'apport énergétique total. Toutefois, cette association apparaît modifiée par le statut APOE ε4 : seuls les porteurs d'au moins un allèle ε4 présentent cette association significative. Bien que la consommation de poisson soit significativement associée à des teneurs en mercure augmentées dans le cerveau, le niveau de mercure ne corrèle pas avec la neuropathologie cérébrale.

Commentaires

La force de ce travail tient dans l'originalité des données. La MAP est la seule cohorte au monde à disposer de données détaillées sur le mode de vie et la nutrition et des données neuropathologiques sur plusieurs centaines de sujets. L'association entre le poisson et les niveaux de mercure dans le tissu cérébral renforce la crédibilité des données de consommation alimentaire, qui sont souvent sujettes à caution dans la littérature épidémiologique, tant les erreurs de mesure peuvent être importantes (en particulier chez des personnes de 90 ans !). Toutefois, données neuropathologiques ou pas, cette étude n'est pas exempte des limites inhérentes aux études observationnelles : en particulier, sur un échantillon de taille relativement modeste (moins de 300 sujets ici), la « découverte » d'une interaction avec l'APOE4 pourrait être le fait du hasard. Notons d'ailleurs que la littérature sur les effets modificateurs de l'APOE4 dans ce domaine est d'une grande inconstance, avec autant d'études rapportant des associations chez les APOE4 positifs que chez les APOE4 négatifs ou encore chez tout le monde. Plus important encore, il s'agit d'une étude observationnelle, et corrélation ne signifie pas causalité. Il reste ici possible, voire probable, que les individus ayant davantage de lésions cérébrales aient modifié leurs habitudes alimentaires dans les années précédant leur décès. Enfin, il est étrange de noter que la consommation de poisson n'est présentée que de façon binaire : consommer du poisson 1 fois par semaine ou plus, contre moins d'une fois par semaine. Des données plus précises existant dans le questionnaire de la MAP, une analyse plus fine des apports en poisson aurait été bienvenue. Au total, si ce travail apporte évidemment une pierre importante à la littérature sur les déterminants nutritionnels de l'Alzheimer, ces résultats méritent certainement d'être confirmés.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Démence, Oméga3, Poisson

9. Olsen C, Pedersen I, Bergland A, Enders-Slegers MJ, Patil G, Ihlebaek C. **Effect of animal-assisted interventions on depression, agitation and quality of life in nursing home residents suffering from cognitive impairment or dementia: a cluster randomized controlled trial.** Int J Geriatr Psychiatry 2016.

Analyse critique : Effet d'une intervention assistée par l'animal sur la dépression, l'agitation, et la qualité de vie de personnes âgées en institution atteintes de troubles cognitifs ou de démence.

Synthèse

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité d'une intervention non médicamenteuse sur les symptômes psycho-comportementaux (agitation et dépression) et la qualité de vie de personnes âgées atteintes de démence et vivant en institution. Cette intervention de 12 semaines est basée sur des Activités Assistées par l'Animal (AAA), au cours de sessions de 30 minutes proposées 2 fois par semaine à des groupes comprenant 3 à 6 personnes et animées par un dresseur de chien.

Un essai multicentrique randomisé en cluster a été réalisé au sein de 10 maisons de retraite en Norvège : 5 qui ont proposé l'AAA et 5 autres, la prise en charge habituelle. Le groupe intervention comptait 28 personnes et le groupe témoin, 30 personnes âgées de 65 ans et plus.

Les résultats montrent un effet significatif sur la qualité de vie, juste après l'intervention, sur la dépression et la qualité de vie après l'intervention à 3 mois mais aucun effet sur l'agitation.

Commentaires

Alors que les auteurs soulignent le manque d'études scientifiques sur l'efficacité de ce type d'interventions, les résultats de cette étude sont à interpréter avec tout autant de précaution, à mon avis. En effet, il existe un véritable effort du point de vue méthodologique mais le nombre de sujets inclus, relativement au nombre d'institutions sollicitées et aux critères d'inclusion considérés (MMSE <25) est faible et ne peut que questionner. Rien n'est dit sur les raisons de refus de participation. Une autre limite importante concerne les mesures sur lesquelles se basent cette étude : il s'agit certes d'outils validés et adaptés à la population, mais basés sur une hétéro-évaluation réalisée par deux soignants « formés » dans chacune des institutions. Les biais d'évaluation sont probablement importants...

Au-delà de ces limites, les auteurs précisent que la majorité des participants déclarent apprécier le contact avec les animaux. Il me semble que c'est finalement le point le plus important : l'identification des besoins, intérêts et attentes des résidents de façon à proposer une approche personnalisée et individuelle à chacun d'entre eux. C'est ce que montrent les résultats de l'étude ETNA 3.

Analysé par Valérie Bergua, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Démence, Dépression, Intervention psychosociale, Qualité de vie, Symptômes psychologiques et comportementaux

10. Ouvrard C, Meillon C, Dartigues JF, Avila-Funes JA, Amieva H. **Psychosocioeconomic Precariousness, Cognitive Decline and Risk of Developing Dementia: A 25-Year Study**. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016;41(3-4):137-145.

Analyse critique : Précarité « Psycho-socio-économique », déclin cognitif et risque de démence : étude sur 25 ans.

Synthèse

L'idée originale de ce papier est d'étudier les relations entre un indicateur de précarité construit à partir du questionnaire initial de PAQUID et différents événements de santé (décès, déclin cognitif et démence).

La particularité de l'indicateur est d'aborder la précarité sous un angle multidimensionnel :

- questions sur le statut socio-économique : profession, niveau d'éducation, niveau de revenus, satisfaction/revenus, propriétaire du logement
- questions sur le mode de vie, les habitudes et lien social : Vie seul, habitudes de voyage ; recevoir des visites

Le questionnaire de PAQUID n'a pas été construit pour définir la précarité mais les auteurs de cette étude se sont efforcés de rassembler les informations qui leur ont paru les plus pertinentes pour approcher cette dimension.

Pour chaque item un score de précarité en 0/1 est proposé et le score étudié est la somme des 8 sous-scores (varie entre 0 et 8).

On considère comme précaire les personnes ayant les scores les plus élevés (tertile 3 : 1444 sujets sur les 3710 inclus dans l'analyse, soit 40%). Le déclin cognitif est estimé à partir des scores au MMSE et le diagnostic de démence est basé sur les critères du DSM III-R. Ces données comme celle sur la mortalité sont disponibles avec plus de 25 ans de suivi de PAQUID.

Le risque de décès est augmenté dans la population précaire (HR ajusté sur âge et sexe= 1,34 [1,25-1,44]). La précarité est significativement associée à un bas niveau cognitif et à un déclin des fonctions cognitives (après ajustement sur âge, sexe, symptomatologie dépressive, prise de psychotropes, comorbidités, incapacités ADL et IADL, BMI)/ Le risque de démence est augmenté (HR ajusté sur les mêmes variables= 1,36 [1,17-1,57]).

Commentaires

Même si le sigle PAQUID ne figure pas dans le titre de ce papier, la durée du suivi permet facilement d'identifier la cohorte !!! Ce travail est très original de par la construction de la variable « précarité » qui n'inclut pas que les variables socioéconomiques. En effet, les auteurs ne se concentrent plus seulement sur le revenu mais aussi sur un ensemble d'autres indicateurs, se rapportant par exemple à la situation sociale de l'individu (voyages, visites, perception du revenu...). Il paraît aujourd'hui important de prendre en compte la « précarité » comme une notion multidimensionnelle : dimension matérielle et sociale.

En revanche, une limite de cette étude concerne la non validité du score utilisé, et il ne peut être directement comparé aux scores existants dans ce domaine. Il aurait également été intéressant d'avoir des informations sur le poids des différentes composantes dans ce score qui est peu décrit, on peut supposer qu'il est « dominé » par les variables éducation et revenus, mais ce n'est qu'une hypothèse.

Avoir maintenant des données sur 25 ans est certainement aussi une des forces de ce travail. Mais ces résultats très instructifs amènent à s'interroger sur l'évolution de l'indicateur au cours du long suivi. Il est simplement dit dans la discussion qu'il est peu probable qu'il soit modifié avec le temps. Mais 25 ans c'est long, des indicateurs comme par exemple le fait de changer de statut vivre en compagnie / vivre seul est fréquent avec le veuvage.

Cet article apporte une vision intéressante sur la notion de précarité, et sur son importance dans l'étude de l'évolution de la fonction cognitive.

Ce dernier point ouvre des perspectives d'analyses complémentaires et l'on ne peut qu'attendre avec impatience la publication de nouvelles analyses dans ce domaine sur la population de PAQUID.

Analysé par Claudine Berr, CMRR de Montpellier (Languedoc-Roussillon)

Mots-clés : Démence, Personnes âgées, Mortalité

11. Scheltens P, Blennow K, Breteler MM, de Strooper B, Frisoni GB, Salloway S, Van der Flier WM. **Alzheimer's disease**. Lancet 2016.

Analyse critique : Maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Il s'agit d'un point sur la maladie d'Alzheimer réalisé à la demande du Lancet. Très difficile à résumer bien sûr. Les domaines abordés sont les signes cliniques et les symptômes, l'épidémiologie descriptive, les facteurs de risque vasculaires et le style de vie, les facteurs génétiques, la physiopathologie, les biomarqueurs, l'imagerie, le traitement médicamenteux, la prévention secondaire.

Les auteurs espèrent qu'en 2025 les sujets présentant les premiers signes de la maladie seront traités différemment que maintenant... (C'est-à-dire comme en 2000)

Commentaires

À lire bien sûr car une mise au point dans le Lancet ne se rate pas. Il faut souligner une excellente représentation visuelle synthétique des facteurs génétiques. Mais la vision de la maladie est un peu « hors sol » comme le dirait nos amis médecins généralistes... Rien sur le pronostic, presque rien sur la prise en charge en pratique courante (dans la vraie vie) et les thérapies non médicamenteuses, pas grand-chose sur la relation avec le vieillissement.

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

Mots-clés : Alzheimer

12. Vemuri P, Lesnick TG, Przybelski SA, Knopman DS, Machulda M, Lowe VJ, Mielke MM, Roberts RO, Gunter JL, Senjem ML, Geda YE, Rocca WA, Petersen RC, Jack CR, Jr. **Effect of intellectual enrichment on AD biomarker trajectories: Longitudinal imaging study.** Neurology 2016.

Analyse critique : Effet de l'enrichissement intellectuelle sur les trajectoires des biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer : une étude longitudinale par imagerie.

Synthèse

L'objectif de cette étude était d'examiner l'effet du mode de vie sur les biomarqueurs de la Maladie d'Alzheimer (MA) chez des sujets âgés (70-89 ans à l'inclusion) indemnes de démence. Cette étude a utilisé les données longitudinales d'imagerie de la Mayo Clinic Study of Aging. Les analyses ont porté sur 393 sujets (340 normaux et 53 MCI) suivis en moyenne pendant 2,5 ans.

Les biomarqueurs de la MA considérés étaient : le ratio global Pittsburgh compound B (PiB, indicateur de dépôt d'amyloïde), le ratio global fluorodésoxyglucose (FDG- indicateur de la modification du métabolisme glucidique cérébrale liée à la MA) et le volume hippocampique total (indicateur de la neurodégénérescence liée à la MA).

Les variables d'« enrichissement du mode de vie » incluaient des variables reflétant le mode de vie intellectuel (éducation et profession – « combinée » en une variable unique créé par ACP- et les activités cognitives exercées entre 50-65 ans auto-déclarées) et le niveau d'activité physique (score créé par ACP à partir des équivalents métaboliques correspondant aux activités physiques auto-déclarées). Des modèles de régression linéaires mixtes ont été utilisés sur échantillon total, puis stratifiés suivant le niveau d'éducation. La sélection des variables a été réalisée par la procédure de pénalisation du type Lasso.

Les variables d'enrichissement n'étaient associées ni à la capture de la FDG ni au volume hippocampique. L'âge était associé aux trajectoires des biomarqueurs du dépôt amyloïde et de la neurodégénérescence. Le statut APOE4 était associé au dépôt d'amyloïde et à la FDG mais pas au volume hippocampique. Chez les sujets ayant un niveau d'éducation élevé, un niveau élevé d'activité cognitive était associé à un plus faible dépôt amyloïde chez les porteurs de l'APOE4. Le statut vis-à-vis de l'APOE4 était associé à une faible capture de la FDG dans l'échantillon total et chez les sujets ayant un niveau bas d'éducation.

Commentaires

Étude innovante, bien menée portant sur une cohorte bien connue par une équipe réputée qui a tenté, pour la première fois, d'expliquer les mécanismes physiopathologiques de l'effet « protecteur » du mode de vie actif sur la MA. Néanmoins, les résultats sont assez décevants. Comme le souligne les auteurs, l'effet d'un mode de vie actif est probablement faible et observable seulement chez un groupe de sujets particulier. Par ailleurs, comme toute étude portant sur les sujets âgés, il est probable qu'un biais de survie mais aussi un biais de recrutement puissent rendre difficile la mise en évidence de ces effets. Il faudrait pouvoir suivre les sujets bien plus tôt.

Analysé par Sophie Pilleron, Inserm U1219 Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Biomarqueurs



L'analyse critique de ces quatre articles supplémentaires 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. Rodriguez-Vieitez E, Saint-Aubert L, Carter SF, Almkvist O, Farid K, Scholl M, et al. **Diverging longitudinal changes in astrocytosis and amyloid PET in autosomal dominant Alzheimer's disease**. Brain 2016.

Analysé par Amandine Pelletier, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Astrocytose, Maladie d'Alzheimer, Forme autosomique, Forme sporadique, TEP multi-traceurs, Suivi longitudinal

2. Shinohara M, Kanekiyo T, Yang L, Linthicum D, Shinohara M, Fu Y, et al. **APOE2 eases cognitive decline during Aging: Clinical and preclinical evaluations**. Ann Neurol 2016.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Alzheimer, ApoE2

3. Tai LM, Thomas R, Marottoli FM, Koster KP, Kanekiyo T, Morris AW, et al. **The role of APOE in cerebrovascular dysfunction**. Acta Neuropathol 2016.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Apolipoprotéine E

4. Thomas RG, Albert M, Petersen RC, Aisen PS. **Longitudinal decline in mild-to-moderate Alzheimer's disease: Analyses of placebo data from clinical trials**. Alzheimers Dement 2016.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

Mots-clés : Alzheimer, Déclin cognitif