

## BiblioDem

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

Volume 13, Numéro 04 (Avril 2016)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 11

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. Cretin B, Sellal F, Philippi N, Bousiges O, Di Bitonto L, Martin-Hunyadi C, Blanc F. **Epileptic Prodromal Alzheimer's Disease, a Retrospective Study of 13 New Cases: Expanding the Spectrum of Alzheimer's Disease to an Epileptic Variant?** J Alzheimers Dis 2016.

**Analyse critique :** Epilepsie inaugurale dans la Maladie d'Alzheimer, étude rétrospective de 13 nouveaux cas. Doit-on étendre le spectre de la Maladie d'Alzheimer à un variant épileptique ?

## Synthèse

Les modèles animaux de maladie d'Alzheimer et la distribution spatio-temporelle des lésions amyloïdes et Tau suggèrent un lien entre maladie d'Alzheimer et épilepsie temporale. L'objectif de cette étude était de caractériser des formes épileptiques prodromales de maladie d'Alzheimer

Cette étude rétrospective monocentrique a porté sur 13 patients épileptiques identifiés parmi une cohorte de 430 patients MCI (258 « MCI amnésiques », parmi lesquels 29 avec dosage de biomarqueurs positif ; 172 « MCI non amnésiques ») sur une base de données de 2397 patients. Le recueil de la date des premières manifestations cognitives et épileptiques était rétrospectif. Chez tous les patients, une IRM, une PL et un EEG ont été réalisés. Aucune autre étiologie qu'une maladie d'Alzheimer prodromale n'a été retenue pour expliquer l'épilepsie.

Les caractéristiques démographiques des 13 patients épileptiques n'étaient pas significativement différentes de celles des autres patients de la cohorte MCI, des patients « MCI amnésiques », ou du sous-groupe avec dosage de biomarqueurs positif. L'âge moyen de la survenue de la première crise était de 63 ans, et l'analyse rétrospective retrouvait un délai de 4 à 7 ans avant le diagnostic de MCI. Le MMSE moyen au moment du diagnostic de MCI était de 26. Lors du suivi de 10 des 13 patients (2 patients ont été exclus devant des formes focales, une ACP et une aphasie ; un patient a été perdu de vue) le MMSE restait stable au cours du temps. Les crises se manifestaient essentiellement par des ruptures de contact et/ou une fixité du regard ; l'EEG était anormal dans 70% des cas et retrouvait des anomalies temporales (ondes lentes unilatérales dans 38,4%, bilatérales dans 23,1% ou des décharges épileptiques dans près d'un quart des cas), suggérant ainsi une épilepsie d'origine temporale. Les crises étaient contrôlées par l'administration de traitements anti-épileptiques à relativement faible posologie (lamotrigine dans la majorité des cas). Au moment du diagnostic de maladie d'Alzheimer prodromale, tous les patients avaient un « MCI amnésique » et présentaient également (dans 69,2% des cas) une altération cognitive d'un autre domaine que mnésique. L'IRM objectivait une atrophie hippocampique bilatérale (Scheltens 1 en moyenne) et des lésions vasculaires ; le profil des biomarqueurs du LCR était toujours en faveur d'une maladie d'Alzheimer.

Les auteurs suggèrent ainsi l'existence d'une variante épileptique de maladie d'Alzheimer caractérisée par une épilepsie temporale pharmaco-sensible débutant vers l'âge de 60 ans, précédant de plusieurs années la plainte cognitive et le diagnostic de maladie d'Alzheimer.

## Commentaires

Cette étude apparaît intéressante à plusieurs titres : elle confirme et affine les résultats de Vessel et al., et suggère l'existence d'une nouvelle forme focale de maladie d'Alzheimer caractérisée par une épilepsie temporale.

Toutefois, une des limitations de ce travail reste son caractère rétrospectif ; ces résultats mériteraient donc confirmation par une étude longitudinale sur un plus grand effectif (avec une analyse de la plainte mnésique et neuropsychologique dès les premières manifestations épileptiques, ainsi qu'un suivi sous traitement anti-épileptique). Par ailleurs, il serait également intéressant de tester la mémoire autobiographique et l'oubli accéléré chez ces patients, ces deux paramètres étant perturbés dans le cadre d'épilepsie temporale.

**Analysé par Adrien Julian, CMRR de Poitiers (Poitou-Charentes)**

**Mots-clés :** Alzheimer, Epilepsie

2. Danet L, Barbeau EJ, Eustache P, Planton M, Raposo N, Sibon I, Albucher JF, Bonneville F, Peran P, Pariente J. **Thalamic amnesia after infarct: The role of the mammillothalamic tract and mediodorsal nucleus.** Neurology 2015;85(24):2107-15.

**Analyse critique :** L'amnésie thalamique post-infarctus : le rôle du tractus mammillo-thalamique et du noyau médiodorsal.

### Synthèse

L'amnésie suite à des lésions thalamiques est décrite depuis plusieurs décennies, en particulier suite à des accidents vasculaires cérébraux (AVC), mais les mécanismes qui sous-tendent les troubles de la mémoire liés à ces lésions restent flous.

L'objectif de cette étude était d'évaluer le rôle du noyau antérieur, médiodorsal et du tractus mammillo-thalamique dans les amnésies thalamiques survenant après un AVC.

Pour cela, les auteurs ont recruté 12 patients ayant subi un infarctus thalamique gauche et 25 sujets sains appariés selon l'âge et le niveau d'éducation. Tous les sujets ont passé une évaluation neuropsychologique complète évaluant les mémoires verbale et visuelle, les fonctions exécutives, le langage et les affects (anxiété, dépression et apathie) ainsi qu'une IRM volumétrique structurale de haute résolution. Les différentes lésions thalamiques ont été segmentées manuellement et localisées automatiquement avec un atlas informatisé du thalamus. Les patients ont ainsi pu être séparés en sous-groupes de sujet ayant un tractus mammillo-thalamique intact ou lésé.

Les principaux résultats de cette étude montrent que les patients souffrant d'un infarctus thalamique gauche ont des troubles sévères de la mémoire verbale comparativement à des sujets sains. De façon inopinée dans cette étude, aucun des patients n'avait de lésion importante du noyau antérieur du thalamus. Cependant, les patients ayant des lésions isolées du noyau médiodorsal présentaient un déficit de la mémoire principalement avec atteinte du rappel, ce qui suggère que les lésions isolées de ce noyau peuvent causer par elles-mêmes une amnésie. Les patients atteints de lésions du tractus mammillo-thalamique présentaient des déficits de mémoire plus sévères que ceux ayant une intégrité de cette structure.

Cette étude fournit donc une vision actualisée des rôles du tractus mammillo-thalamique et du noyau médiodorsal du thalamus dans la mémoire, suggérant qu'une déconnexion des réseaux de la mémoire due à des lésions spécifiques de ces structures peuvent produire une amnésie thalamique.

### Commentaires

Cet article rapporte des données intéressantes et originales concernant le rôle joué par certaines structures thalamiques dans les processus de mémorisation grâce à des analyses détaillées neuropsychologiques et neuroradiologiques d'un groupe de patients atteints d'un accident vasculaire thalamique gauche. Le nombre de patient peut paraître minime. Néanmoins, les données de la littérature jusqu'alors étaient uniquement constituées de rapports de cas ou de groupes de patients sans analyse fine du thalamus lésé. Les données ne montraient essentiellement que le rôle joué par l'atteinte du noyau antérieur du thalamus alors que cette étude souligne également l'importance jouée par des atteintes isolées du thalamus médian (noyau médiodorsal et tractus mammillo-thalamique).

Ces données originales nécessiteront d'être dupliquées sur un plus grand nombre de sujets touchés par un accident vasculaire thalamique en vue notamment de mieux comprendre le rôle différentiel joué par l'atteinte sélective de ces différentes structures dans les amnésies thalamiques.

**Analysé par Benjamin Calvet, CMRR du Limousin, Inserm UMR1094**

**Mots-clés :** Accident vasculaire cérébral, Mémoire

3. Delva F, Touraine C, Joly P, Edjolo A, Amieva H, Berr C, Rouaud O, Helmer C, Peres K, Dartigues JF. **ADL disability and death in dementia in a French population-based cohort: New insights with an illness-death model.** *Alzheimers Dement* 2016.

**Analyse critique** : Perte des activités de la vie quotidienne et survenue du décès dans la démence : à partir d'une population française : nouvelle vision avec un modèle multi-états.

### **Synthèse**

L'étude porte sur deux populations issues de cohortes françaises : PAQUID (3777 sujets inclus à partir de 1988) et 3C (9294 inclus à partir de 1999). Il y a peu de données dans la littérature sur le délai de survie des patients déments, même s'il est acquis que le pronostic vital est entamé par les démences. Parmi les activités de la vie courante prédictives d'un virage de la maladie, il est rapporté que l'aide à la toilette et à l'habillage sont deux marqueurs importants. Les auteurs ont inclus tous les sujets diagnostiqués comme déments (entre la Visite 1 et la visite 7 pour 3C et la visite 1 et 20 pour PAQUID) n'ayant pas d'atteinte de ces deux activités : soit 570 sujets parmi les 845 cas diagnostiqués (67,4%). Pendant le suivi, 140 (24,6%) sont décédés avant la 1ère visite de suivi (en moyenne 2 à 3 ans après le diagnostic). Pour les déments qui ont été suivis 14 ans, seuls 5 (1%) n'avaient toujours pas de perte de ces activités. La survenue du décès chez ces patients sans perte d'autonomie pour la toilette et l'habillage est la même en début et en fin de suivi (3,5% et 2,5%). Deux ans après le diagnostic, la probabilité de n'avoir pas encore de perte d'activités est supérieure (57%) à celle d'avoir une perte d'autonomie (32%) et le taux de mortalité est à 11%. Quatre ans après le diagnostic, la probabilité d'être vivant en maintenant les activités, ou non, ou d'être mort est la même. La mortalité est la probabilité la plus grande ensuite : 47% à 5 ans, 84% à 10 ans. Le temps sans perte d'autonomie toilette-habillage et le temps avec une perte est en moyenne de 3,03 et 2,84 ans ce qui peut permettre de prédire l'organisation et le financement de ces aides, en moyenne 3 ans après le diagnostic. La durée moyenne d'évolution de la maladie jusqu'au décès est de 5,87 ans. Enfin les auteurs objectivent un effet du sexe et de l'âge. Les femmes ont une probabilité plus grande d'être en vie avec une perte d'autonomie que les hommes (et donc une durée de survie avec perte d'autonomie plus grande). Les sujets âgés sont plus dépendants au moment du diagnostic mais pas au cours du suivi du fait du risque de décès deux fois plus élevé que celui des sujets jeunes.

### **Commentaires**

Il s'agit d'une étude originale essentiellement en raison du modèle statistique, intégrant le facteur « décès ». Elle renseigne les cliniciens sur la durée de survie en moyenne de 6 ans, et le virage important à 3 ans avec la survenue d'une plus grande dépendance que l'on peut anticiper par un suivi régulier. Comme attendu, l'âge est un facteur de risque de dépendance (au diagnostic) et de décès plus rapide, et les femmes vivent plus longtemps et plus dépendantes, le gain d'espérance de vie ne s'accompagnant pas d'une perte moindre d'autonomie que les hommes.

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

**Mots-clés** : ADL, Démence, Mortalité

4. Forero DA, Gonzalez-Giraldo Y, Lopez-Quintero C, Castro-Vega LJ, Barreto GE, Perry G. **Meta-analysis of Telomere Length in Alzheimer's Disease.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2016.

**Analyse critique :** Méta-analyse sur la longueur des télomères dans la maladie d'Alzheimer.

### Synthèse

Les télomères sont impliqués dans le maintien de la stabilité du génome et jouent un rôle à la fois dans la sénescence cellulaire et le vieillissement des tissus et des organes. Assez récemment, les possibles relations entre la longueur des télomères (LT) et le risque de maladie d'Alzheimer ont été explorées, mais les résultats obtenus étaient relativement discordants. La méta-analyse proposée ici a porté sur 13 études cas-témoins. La qualité des études a été jugée selon l'échelle Newcastle-Ottawa et le logiciel Meta-Analyst a été utilisé. Cette méta-analyse suggère que les télomères des malades (N=860) seraient significativement plus courts que ceux des témoins (N=2022) : OR=-0.98 (IC=-1.43;-0.54,  $p<0.001$ ).

### Commentaires

Il s'agit de la première méta-analyse sur cette jeune thématique, explorée depuis seulement une petite décennie. Malgré une grande hétérogénéité ( $I^2=91.8\%$ ), les résultats confortent l'hypothèse selon laquelle les malades d'Alzheimer auraient des télomères plus courts que les témoins. Selon l'analyse de sensibilité, les résultats ne sont pas tirés par une seule étude. Enfin, des analyses de sous-groupes montrent que les résultats sont plus probants chez les sujets plus jeunes, lorsque la mesure est réalisée sur leucocytes ou encore selon l'analyse TRF (Terminal Restriction Fragments).

La régulation de la LT est le résultat d'interactions complexes entre facteurs environnementaux et génétiques. Les auteurs concluent sur l'importance de l'analyse des marqueurs épigénétiques associés à la dégénérescence neuronale. De plus, ils proposent en discussion quelques mécanismes envisagés comme la neurogenèse, la plasticité post-mitotique des neurones, le dépôt de plaques amyloïdes, mais également en lien avec le stress oxydatif ou encore l'inflammation et les possibles relations avec certains facteurs épigénétiques comme la méthylation de l'ADN.

Cependant, ce travail présente de nombreuses limites. Les tailles d'échantillons analysés sont pour la plupart très faibles : 10 des 13 études comptent moins de 100 individus. L'hétérogénéité des mesures (allant 0.0259 à 176.9), liée notamment aux différentes méthodes utilisées (sur leucocytes, cellules buccales, neurones...) ne permet pas de comparaison directe entre études. Pour la plupart des travaux, d'importants éléments sont manquants, comme la procédure de sélection des sujets et leur comparabilité ou encore la procédure diagnostique. Enfin, les auteurs ne discutent à aucun moment du possible impact d'un biais de publication sur ces résultats, pourtant fort probable...

Une question de recherche passionnante, mais à ce stade trop de limites méthodologiques pour être vraiment convaincue ! En attente donc des travaux à venir...

**Analysé par Karine Pérès, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)**

**Mots-clés :** Démence, Télomères

5. Hanson HA, Horn KP, Rasmussen KM, Hoffman JM, Smith KR. **Is Cancer Protective for Subsequent Alzheimer's Disease Risk? Evidence From the Utah Population Database.** J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2016.

**Analyse critique :** Le cancer est-il protecteur du risque de maladie d'Alzheimer ? résultats de la base de données populationnelle de l'Utah

### **Synthèse**

L'Utah dispose depuis plus de 20 ans d'un registre du cancer et d'une base de données Medicare/Medicaid sur tous les patients qui recourent aux soins de ces deux systèmes. Les auteurs ont étudié sur un échantillon de 92 425 sujets suivi pendant 18 ans de 1992 à 2009 la relation entre cancer et risque de maladie d'Alzheimer (MA). Avec des modèles statistiques usuels (modèle de Cox) les auteurs retrouvent une association inverse en faveur d'un effet protecteur des cancers sur la MA. Mais avec l'utilisation de modèles plus complexes prenant en compte l'effet compétitif de la mort, l'association entre les deux pathologies disparaît. Le fait que les sujets présentant un cancer ait moins de risque de MA vient tout simplement du fait qu'ils meurent plus rapidement, avant de pouvoir développer une MA clinique. Ce biais est en partie corrigé chez les sujets plus jeunes et chez les femmes.

### **Commentaires**

Cet article illustre un phénomène redoutable : la mort est un événement compétitif majeur chez les sujets âgés. Le plus sûr moyen de ne pas avoir une maladie est de mourir d'une autre avant... Ne pas en tenir compte conduit à des conclusions erronées. C'est vrai pour le cancer, mais c'est vrai aussi pour tous les facteurs génétiques ou environnementaux associés au décès comme l'âge, le sexe, la précarité, l'apoE4, le tabac, etc... Comme le risque de décès est environ quatre fois supérieur au risque de démence, beaucoup d'associations observées sont à revoir.

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

**Mots-clés :** Cancer, Démence

6. Ohman H, Savikko N, Strandberg TE, Kautiainen H, Raivio MM, Laakkonen ML, Tilvis R, Pitkala KH. Effects of **Exercise on Cognition: The Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial: A Randomized, Controlled Trial**. J Am Geriatr Soc 2016.

**Analyse critique** : Effet de l'exercice sur la cognition : étude finlandaise d'une intervention physique dans la maladie d'Alzheimer : essai contrôlé, randomisé.

## Synthèse

L'étude, réalisée chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer (MA), examine l'impact sur les fonctions cognitives, d'un programme d'exercices physiques régulier pratiqué individuellement ou en groupe. La cognition est un critère secondaire d'évaluation de l'intervention dans cette cohorte finlandaise, Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial (FINALEX), le critère principal étant les fonctions physiques et la mobilité.

Le programme d'exercices physiques, dispensé sur 12 mois par un physiothérapeute expérimenté, comportait différentes composantes : aérobie, force et endurance, équilibre, et entraînement exécutif (lancer de balle précis, double tâche). Les sujets ont été randomisés selon 3 groupes : un entraînement individuel à domicile 1h 2 fois/semaine, un entraînement collectif dans un accueil de jour, équivalent 1h 2 fois/semaine, un groupe témoin qui recevait des conseils nutritionnels et d'activités physiques.

Le mode de recrutement des patients âgés de 65 ans ou plus, a été réalisé par un contact courrier émanant de la Sécurité Sociale (n=1264), qui proposait aux assurés bénéficiant de remboursement de traitement anti-démence et leur conjoint, de participer à une étude sur l'activité physique. Les sujets intéressés ayant répondu (n=497) ont reçu ensuite un questionnaire, dans lequel des critères devaient être satisfaits (diagnostic MA établi, âge, conjoint vivant à la même adresse, pas d'incapacité à la marche, et 1 critère de fragilité comme une ou plusieurs chutes l'année précédente, ralentissement de la vitesse de marche ou perte de poids). Après retour du questionnaire, les conjoints proches aidants étaient contactés par l'infirmière de l'étude pour vérification des critères d'inclusion. Ainsi, 210 binômes aidants/aidés ont été inclus et randomisés dans les 3 groupes. La cognition a été mesurée à l'inclusion, puis à 3, 6 et 12 mois, par une mesure globale (MMS), des mesures exécutives (test de l'horloge CDT, fluence verbale), de mémoire sémantique (fluence verbale), et la CDR.

Le diagnostic de MA à l'inclusion a été confirmé à partir des données médicales du patient et avec le conjoint. Les caractéristiques de l'échantillon étaient celles-ci : 78,1 ans d'âge moyen, 39% de femmes, 18 au score MMS, 96% des sujets bénéficiant d'un traitement pour la MA, 67% des patients au stade modéré ou sévère de la démence (CDR). Les résultats post-intervention à 12 mois ne montrent pas de différence significative entre les 3 groupes de patients MA sur les mesures de la cognition. En revanche, seul le groupe « exercices personnalisés » s'est amélioré significativement sur les fonctions exécutives (CDT) par rapport au groupe témoin, tandis que les 3 groupes se sont détériorés sur les autres scores cognitifs, fluence verbale et MMS. Les auteurs concluent qu'un programme physique régulier personnalisé, pratiqué sur le long terme chez des patients MA, améliore les fonctions exécutives, cet effet étant toutefois modeste.

## Commentaires

L'étude est intéressante, bien menée sur le plan méthodologique, avec un échantillon important de patients. Si un bénéfice du programme physique a été montré sur les critères d'évaluation principaux telles que fonctions physiques et baisse du risque de chute chez les patients MA dans un papier précédent, sur le plan cognitif, l'impact est limité. L'amélioration des performances porte sur le test de l'horloge, qui met en jeu différentes composantes, dont la mémoire sémantique, et les fonctions exécutives, que l'on retrouve dans la fluence verbale, mais il se distingue peut-être par sa caractéristique plus écologique. Ce travail vient en tout cas suggérer que seule une prise en charge individuelle personnalisée du patient MA pour un programme physique est susceptible d'avoir un impact sur la cognition, la prise en charge collective étant sans effet.

**Analysé par Nadine Raoux, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)**

**Mots-clés** : Activité physique, Démence, Essai clinique

7. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Ohrfelt A, Portelius E, Bjerke M, Holtta M, Rosen C, Olsson C, Strobel G, Wu E, Dakin K, Petzold M, Blennow K, Zetterberg H. **CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis.** Lancet Neurol 2016.

**Analyse critique** : Biomarqueurs dans le sang et le LCR pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer : revue systématique et méta-analyse.

## Synthèse

Depuis 25 ans, 3 biomarqueurs de maladie d'Alzheimer (MA) ont été identifiés et largement étudiés dans le liquide céphalo-rachidien (LCR): le fragment protéique A beta 42 dont le taux est diminué en lien avec l'excès de dépôts corticaux d'Abéta, la protéine tau totale élevée à cause de la perte neuronale, et la protéine tau phosphorylée élevée, reflet de la formation des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) corticales. Leurs performances en terme de sensibilité et spécificité ont été jugées suffisantes pour les inclure dans les critères de recherche. L'objectif des auteurs était de réaliser une méta-analyse complète à ce jour de la performance de ces 3 biomarqueurs, ainsi que de 12 autres biomarqueurs du sang et du LCR en cours de développement pour : la distinction Alzheimer/témoins et la distinction Mild Cognitive Impairment (MCI) due à la MA versus MCI stable. Les bases de données adéquates ont été interrogées entre juillet 1984 et juin 2014, concernant les biomarqueurs de neurodégénérescence (T-tau, NFL, NSE, VLP-1, et HFABP), du métabolisme de l'APP (Aβ42, Aβ40, Aβ38, sAPPα, and sAPPβ), de la pathologie neurofibrillaire (P-tau), de la barrière hémato-encéphalique (albumin ratio), et de l'activation gliale (YKL-40, MCP-1, and GFAP). Pour comparer les résultats, une méthode de ratio a été utilisée : un ratio supérieur à 1 indique que la concentration du biomarqueur est supérieure chez les malades par rapport aux témoins, et un ratio inférieur à 1 indique que la concentration du biomarqueur est supérieure chez les témoins.

Résultats : Parmi les 4521 articles répondant aux mots-clés, 231 articles ont été gardés pour la méta-analyse, dont 5 de grande qualité, tous les autres de qualité moyenne.

Pour la tau totale, 164 études incluaient un total de 11 341 patients MA et 153 études 7086 témoins. La totalité de ces études retrouvait un ratio MA/témoins supérieur à 1, avec une valeur moyenne de 2.54 (95% CI 2.44–2.64,  $p < 0.0001$ ). Pour la phospho-tau, 89 études étaient éligibles, soit 498 patients MA et 5126 témoins. Là encore, la totalité des études retrouvait un ratio MA/témoin supérieur à 1, avec une moyenne de 1.88 (95% CI 1.79–1.97,  $p < 0.0001$ ). Pour l'Abéta 42, 142 cohortes totalisant 9949 MA et 134 totalisant 6841 témoins, le ratio MA/témoins était inférieur à 1 dans toutes les études sauf 1, avec une moyenne 0.56 (95% CI 0.55–0.58,  $p < 0.0001$ ).

Pour différencier les MCIs dus à la maladie d'Alzheimer des MCIs stables, les 3 biomarqueurs principaux avaient aussi de bonnes performances (ratio 0.67 pour CSF Aβ42, 1.72 pour P-tau, et 1.76 pour T-tau). Bien que reposant sur des tailles de cohortes plus faibles, le marqueur de neurodégénérescence du LCR NFL, protéine des neurofilaments (2.35, 1.90–2.91,  $p < 0.0001$ ) and le taux plasmatique de T-tau (1.95, 1.12–3.38,  $p = 0.02$ ) différenciaient bien MA et témoins, et NSE, VLP-1, HFABP, et YKL-40 dans le LCR de façon modérée (ratios moyens 1.28–1.47). Les performances des autres biomarqueurs étaient insuffisantes, en particulier les dosages plasmatiques Aβ42 and Aβ40.

Au vu de ces résultats, les auteurs recommandent l'usage des 3 biomarqueurs et du dosage de NFL du LCR en clinique et en recherche.

## Commentaires

Article bien fait et très bien présenté avec des tableaux clairs qui montrent les ratios, les tailles d'effet et les poids respectifs des études dans les résultats. L'article documente de façon convaincante l'intérêt des biomarqueurs du LCR, et présente un nouveau marqueur de dégénérescence potentiellement intéressant (NFL) après réplication des résultats. Peu de choses encore au niveau sanguin, en dehors du dosage de la Tau totale, elle aussi à confirmer. Les auteurs valident la pratique de beaucoup d'équipes qui utilisent, parfois depuis longtemps, les biomarqueurs du LCR en pratique clinique. Toutefois, l'article ne se positionne pas sur l'apport des biomarqueurs pour le diagnostic différentiel des différentes démences, qui est souvent le plus épineux.

**Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)**

**Mots-clés** : Alzheimer, Biomarqueurs, MCI

8. Shindler-Itskovitch T, Ravona-Springer R, Leibovitz A, Muhsen K. **A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Helicobacterpylori Infection and Dementia.** J Alzheimers Dis 2016.

**Analyse critique** : Revue systématique et méta-analyse de l'association entre l'infection à Helicobacter pylori et la démence

### Synthèse

L'objectif de cette étude était d'examiner la relation entre l'infection à Helicobacter pylori (H. pylori) et la démence. Les auteurs ont réalisé une revue systématique et une méta-analyse. Sur les 420 articles retrouvés, 13 ont été retenus pour la revue de la littérature et 7 pour la méta-analyse.

La méta-analyse a montré que les sujets infectés par H. pylori avait une probabilité d'être déments plus élevée que les sujets non infectés (OR=1,71 [1,17-2,49]). Par ailleurs, les sujets infectés avaient une probabilité d'être atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) plus élevée que les sujets non infectés (OR=1,39 [0,76-2,52]). La prévalence de la démence non-Alzheimer était deux fois plus élevée chez les sujets infectés par H. pylori comparés aux sujets non infectés (OR=2,04 [0,90-4,62]). Les Odds-Ratio étaient atténués quand une étude évaluant l'infection par biopsie (les autres évaluant l'infection par le dosage d'anticorps) rapportant un OR>8 a été exclue de l'analyse car source d'hétérogénéité.

Ces résultats confortent l'association entre l'infection par H. pylori et la démence rapportée par certaines études. Ils tendent aussi à montrer que l'association serait plus forte avec la démence non-Alzheimer. L'infection à H. pylori serait impliquée dans la survenue du diabète, facteur de risque de démence vasculaire. Les mécanismes impliqués dans la relation H. pylori et démence ne sont pas encore identifiés et l'effet d'une thérapie contre l'infection sur la progression de la démence a besoin d'être évalué.

### Commentaires

Cette étude permet de faire le point sur la connaissance actuelle entre H. pylori et démence et de conforter les résultats des études antérieures sur une association possible entre l'infection à H. pylori et la démence. Du fait de la forte prévalence de l'infection à H. pylori (environ 30% en Europe du nord et Amérique du Nord, 50% en Asie ou Europe du Sud ou de l'Est) malgré la faible association, cela pourrait permettre néanmoins un contrôle de la démence chez une part importante de la population.

On peut regretter que les auteurs n'aient pas cherché ou obtenu (ce n'est pas dit dans l'article), pour les 6 études exclues de la méta-analyse, l'information utile à la méta-analyse. Ceci aurait pu éviter de les « perdre » et augmenter ainsi la puissance de la méta-analyse.

D'autres études portant sur cette relation sont encore utiles notamment pour expliquer les mécanismes impliqués.

**Analysé par Sophie Pilleron, Inserm U1219 Bordeaux**

**Mots-clés** : Démence, Helicobacter pylori

9. Tuladhar AM, van Uden IW, Rutten-Jacobs LC, Lawrence A, van der Holst H, van Norden A, de Laat K, van Dijk E, Claassen JA, Kessels RP, Markus HS, Norris DG, de Leeuw FE. **Structural network efficiency predicts conversion to dementia**. *Neurology* 2016.

**Analyse critique :** L'efficacité du réseau structurel prédit la conversion à la démence

### **Synthèse**

La maladie des petits vaisseaux (Small Vascular Disease, SVD) est une cause importante de l'apparition de troubles cognitifs et de démence. La SVD est également décrite dans le vieillissement « normal ». Récemment, dans une étude transversale, il a été montré qu'une association entre marqueurs SVD et déclin cognitif pouvait être en partie médiée par des altérations structurelles de la substance blanche (SB) mesurées par imagerie du tenseur de diffusion (DTI). L'objectif de cette étude est d'examiner si la connectivité du réseau structurel de la SB prédit l'apparition d'une démence dans une cohorte de participants âgés où l'imagerie a mis en évidence une SVD.

À l'inclusion, cette étude comprend 436 participants avec SVD et sans démence. À partir des imageries DTI à l'inclusion, le réseau structurel a été reconstruit par une approche de tractographie, et des mesures de l'efficacité du réseau utilisant la théorie des graphes ont été calculées. Des analyses de Cox ont ensuite été conduites.

Au cours des 5 années de suivi, 32 patients ont développé une démence. Les marqueurs conventionnels SVD (volume de SB, hypersignaux de la SB, microbleeds et mesures DTI) sont fortement associés aux mesures d'efficacité du réseau. Après ajustement par l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et le MMSE, les sujets présentant à l'inclusion des valeurs plus faibles d'efficacité du réseau et de volume hippocampique ont un risque accru de développer une démence. Quant aux marqueurs conventionnels SVD, ils ne sont pas associés au risque de survenue de la démence. Ainsi, il semblerait que les mesures d'efficacité du réseau de la SB représentent les biomarqueurs permettant l'identification la plus précoce des patients à risque.

### **Commentaires**

Dans cette étude les démences de tous types ont été incluses. Les auteurs justifient le choix de ne pas tenir compte de l'étiologie de la démence par leur objectif qui est de prédire le déclin cognitif. Avec un nombre de cas de démences incidentes plus élevé, une question intéressante serait d'évaluer la valeur prédictive des marqueurs d'efficacité du réseau de la SB pour chaque type de démence. Cette étude utilise des outils pointus sur le plan méthodologique notamment l'utilisation de la méthode de Lasso pour confirmer l'analyse multivariée et la théorie des graphes basée sur l'imagerie DTI.

**Analysé par Amandine Pelletier, Inserm U1219 Bordeaux**

**Mots-clés :** Démence, Imagerie, Prédiction

10. Umeda T, Ono K, Sakai A, Yamashita M, Mizuguchi M, Klein WL, Yamada M, Mori H, Tomiyama T. **Rifampicin is a candidate preventive medicine against amyloid beta and tau oligomers.** Brain 2016.

**Analyse critique :** La rifampicine est un candidat pour prévenir l'accumulation des oligomères A $\beta$  et tau.

### Synthèse

Les échecs thérapeutiques actuels dans la maladie d'Alzheimer indiquent que le traitement des maladies neurodégénératives doit être instauré avant l'apparition des symptômes. Par ailleurs, les oligomères A $\beta$  et tau interagissent avec l' $\alpha$ -synucléine qui stimule le processus. Ainsi un traitement préventif ne devrait pas seulement concerner les protéines cibles mais également les autres protéines qui interagissent avec les protéines cibles. Les auteurs ont ainsi sélectionné diverses molécules, disponibles par voie orale, peu toxiques et reconnues efficaces pour réduire l'agrégation des oligomères A $\beta$ .

Les études ont été menées in vitro (cellules COS-7) et chez 3 types de souris transgéniques : Alzheimer Tg2576 ; APPOSK (accumulation intraneuronale d'A $\beta$  mais absence de plaques amyloïdes) et souris tau609. Des tests comportementaux (orientation spatiale) ont été réalisés en piscine de Morris.

Parmi les molécules testées, la rifampicine (qui pénètre en intracellulaire) est apparue la plus puissante pour inhiber l'accumulation et la toxicité d'A $\beta$  mais également pour diminuer la formation des oligomères d'A $\beta$ , tau et  $\alpha$ -synucléine, la perte synaptique et l'activation microgliale. Sur le plan comportemental, la rifampicine permettait une amélioration des performances cognitives.

Sur le plan physiopathologique, la rifampicine limiterait l'interaction toxique entre les oligomères et les membranes cellulaires. Par ailleurs en inhibant l'oligomérisation intracellulaire, la rifampicine permettrait de restaurer la fonction autophagique. Il reste nécessaire d'analyser l'interaction entre cet antibiotique et les oligomères physiologiques.

Les auteurs ont ainsi fait un lien avec une étude épidémiologique menée au Japon, qui relevait une moindre incidence de syndrome démentiel chez les sujets traités par la rifampicine (en association) pour la lèpre.

### Commentaires

Etude fondamentale très intéressante. La rifampicine réapparaît ainsi comme un candidat potentiel dans le cadre des maladies neurodégénératives. L'effet neuroprotecteur semble évident. Des essais randomisés ont cependant été menés avec des résultats contradictoires (Loeb Mb, et al. J Am Geriatr Soc 2004 ; Molloy DW, et al. Int J Geriatr Psychiatry 2013) mais ces essais concernaient des patients Alzheimer. Cette étude se focalise plutôt vers l'intérêt en prévention.

**Analysé par Marc Paccalin, CMRR de Poitiers (Poitou-Charentes)**

**Mots-clés :** Alzheimer, Prévention

11. Vandepitte S, Van Den Noortgate N, Putman K, Verhaeghe S, Faes K, Annemans L. **Effectiveness of Supporting Informal Caregivers of People with Dementia: A Systematic Review of Randomized and Non-Randomized Controlled Trials.** J Alzheimers Dis 2016.

**Analyse critique :** L'Efficacité des interventions de soutien aux aidants informels de personnes atteintes de maladie démentielle : revue systématique des essais contrôlés randomisés et non randomisés.

### **Synthèse :**

Les auteurs ont réalisé une revue systématique afin de d'évaluer l'impact des interventions de soutien aux aidants informels sur le bien être des aidants et/ou les aidés.

53 études sur les interventions psychosociales de soutien ont été sélectionnées selon les critères d'inclusion/d'exclusion suivants : malades ayant un diagnostic de démence selon les critères DSM, vivant à domicile, tous les stades de démence inclus; interventions de soutien des aidants informels et des tandems aidants-aidés ; mesure quantitative d'au moins un critère de bien être de l'aidant et/ou de l'aidé ; étude ayant un groupe témoin, randomisé ou non randomisé ; article en Anglais, provenant d'Europe, d'Amérique du Nord et d'Océanie. La qualité méthodologique des études a été cotée : très basse, basse, moyenne ou élevée.

Les études sélectionnées ont porté sur 5 types d'intervention, réalisées en modalité individuelle ou collective ou mixte : psychoéducation (PE), répit (RE), thérapie occupationnelle (TO), thérapie cognitive et comportementale (TCC), et autre. La majorité des études (37/53) concernent la PE. 86% des interventions PE montrent des effets positifs sur les aidants (83%) et les aidés (39%). Les bénéfices portent sur la dépression et l'auto efficacité des aidants et un retard d'institutionnalisation des malades. Les 5 études sur le RE montrent des effets positifs sur 75% des malades (réduction des troubles du comportement) et 33% des aidants. Les 8 études sur la TO montrent un effet positif sur le malade (réduction des troubles du comportement) et sur l'aidant, uniquement en modalité de thérapie individuelle. Les interventions de TCC (3 études) montrent une efficacité sur les pensées dysfonctionnelles des aidants, mais n'ont pas mesuré l'effet sur les malades.

Malgré l'importante hétérogénéité des modalités d'intervention et des critères d'évaluation soulignée par les auteurs, les études montrent globalement l'intérêt des interventions de soutien aux aidants informels par rapport aux situations témoins. Il n'est pas possible d'identifier la meilleure méthode de soutien. Des études sur l'efficacité à long terme et sur l'impact économique restent à réaliser.

### **Commentaires :**

Cet article rapporte un important travail de synthèse sur une pratique courante mais difficile à évaluer : les interventions de soutien aux aidants informels (ou aidants naturels ou familiaux). Les auteurs ont pu contourner une partie de l'hétérogénéité des études en prenant un critère d'efficacité global de « bien-être » des aidants et/ou des malades. Ainsi ils ont pu mettre en évidence globalement l'efficacité des interventions, à la fois sur l'aidant et sur le malade, à différents degrés selon le type d'intervention.

Les études sur l'impact de la psychoéducation apportent des informations intéressantes. Il y a moins d'études sur l'impact du « répit » et de la thérapie occupationnelle (la prise en charge en accueil de jour, l'accompagnement professionnel à domicile...) qui sont pourtant plus fréquemment mises en œuvre. Les résultats rapportés semblent toutefois indiquer qu'on agit alors au-delà du simple « répit » de l'aidant.

**Analysé par Leslie Cartz-Piver, CMRR du Limoges (Limousin)**

**Mots-clés :** Aidants, Démence, Fardeau



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une composante immune et la maladie d'Alzheimer. **L'analyse critique de ces neuf 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. Arai H, Nakamura Y, Taguchi M, Kobayashi H, Yamauchi K, Schneider LS. **Mortality risk in current and new antipsychotic AD users: Large scale Japanese study.** *Alzheimers Dement* 2016. **Analysé par Catherine Helmer**, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

**Mots-clés** : Démence, Mortalité

2. Deal JA, Betz J, Yaffe K, Harris T, Purchase-Helzner E, Satterfield S, et al. **Hearing Impairment and Incident Dementia and Cognitive Decline in Older Adults: The Health ABC Study.** *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2016. **Analysé par Virginie Nael**

**Mots-clés** : Audition, Démence, Déclin cognitif

3. Gutierrez J, Honig L, Elkind MS, Mohr JP, Goldman J, Dwork AJ, et al. **Brain arterial aging and its relationship to Alzheimer dementia.** *Neurology* 2016.

**Analysé par Aurélie Mouton**, CMRR de Nice (PACA)

**Mots-clés** : Alzheimer, Vieillissement

4. Le Guennec K, Nicolas G, Quenez O, Charbonnier C, Wallon D, Bellenguez C, et al. **ABCA7 rare variants and Alzheimer disease risk.** *Neurology* 2016.

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

**Mots-clés** : Alzheimer, Génétique

5. Matthews FE, Stephan BC, Robinson L, Jagger C, Barnes LE, Arthur A, et al. **A two decade dementia incidence comparison from the Cognitive Function and Ageing Studies I and II.** *Nat Commun* 2016;7:11398.

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

**Mots-clés** : Démence, Diagnostic, Incidence

6. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, West JD, Farlow MR, Unverzagt FW, et al. **Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults.** *JAMA Neurol* 2016.

**Analysé par Frédéric Torny**, CHU de Poitiers (Poitou-Charentes)

**Mots-clés** : Atrophie cérébrale, Traitement, Troubles cognitifs

7. Soldan A, Pettigrew C, Cai Q, Wang MC, Moghekar AR, O'Brien RJ, et al. **Hypothetical Preclinical Alzheimer Disease Groups and Longitudinal Cognitive Change.** *JAMA Neurol* 2016. **Analysé par Karim Tifratene**, CMRR de Nice (PACA)

**Mots-clés** : Alzheimer, Amyloïde, Biomarqueurs, Tau

8. Then FS, Luck T, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. **Education as protector against dementia, but what exactly do we mean by education?** *Age Ageing* 2016. **Analysé par Alexandra Foubert-Samier**, CMRR de Bordeaux (Aquitaine)

**Mots-clés** : Démence, Niveau d'études

9. Yokoyama JS, Wang Y, Schork AJ, Thompson WK, Karch CM, Cruchaga C, et al. **Association Between Genetic Traits for Immune-Mediated Diseases and Alzheimer Disease.** *JAMA Neurol* 2016.

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

**Mots-clés** : Génétique, Neuroinflammation