

BiblioDem

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

Volume 13, Numéro 07 (Septembre 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

 **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. Brailean A, Huisman M, Prince M, Prina AM, Deeg DJ, Comijs H. **Cohort Differences in Cognitive Aging in the Longitudinal Aging Study Amsterdam.** J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2016.

Analyse critique : Différences entre cohortes du vieillissement cognitif dans la Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA)

Synthèse

L'objectif de cette étude était d'examiner les différences de cohortes en matière de performances cognitives et de taux de changement pour le rappel immédiat et différé, le raisonnement inductif, la vitesse de raisonnement et les performances cognitives générales, ainsi que l'effet du niveau d'études sur ces différences.

Deux générations de sujets âgés de 65 à 75 ans issus de la cohorte LASA ont été utilisées. La première comprend 705 sujets nés entre 1920 et 1930 dont l'inclusion a eu lieu en 1995-96 et suivie en 1998-99 et 2001-02. La deuxième génération comprend 646 sujets nés entre 1931 et 41 dont l'inclusion a eu lieu en 2005-06 et suivie en 2008-09 et 2011-12. Les performances cognitives générales ont été évaluées par le MMSE ; la mémoire épisodique par le test des 15 mots ; la vitesse de traitement d'informations par le test des codes de Wechsler (DSST) ; et le raisonnement inductif par les matrices de Raven. Le MMSE ayant eu une transformation logarithmique pour obtenir une distribution presque normale, de faibles scores reflètent de meilleures performances, alors que pour les autres tests, un haut score reflète les meilleures performances. Quatre types de modèles linéaires mixtes ont été utilisés pour tester: 1) l'effet de la génération sur les performances cognitives initiales ajustés pour l'âge, le genre et le nombre de maladies chroniques ; 2) les modèles 1 + ajustement sur le nombre d'années d'études ; 3) les modèles 1 + une interaction entre le temps et la génération ; 4) les modèles 3 + ajustement sur le niveau d'études. Des analyses de sensibilité pour tester l'effet de l'attrition ont aussi été réalisées.

Les premiers modèles ont montré que la génération la plus jeune avait des niveaux significativement plus hauts de performances générales, de raisonnement inductif et de vitesse de traitement que la cohorte la plus âgée. Lors de l'ajustement sur le niveau d'études, les différences de raisonnement inductif et de performances générales n'étaient plus significatives, alors que les participants nés plus tard continuaient d'avoir une vitesse de traitement plus rapide et montraient des niveaux plus faibles de rappel immédiat que les participants nés plus tôt. Ensuite, la 2ème génération la plus jeune montrait un déclin plus important en vitesse de traitement au cours du temps, un déclin mixte sur les 3 suivis pour le rappel immédiat et retardé, et pas de différence avec les plus âgés pour les performances générales et le raisonnement inductif. Après ajustement sur le niveau d'études, les plus jeunes continuaient de montrer un déclin plus fort pour la vitesse de traitement au cours du temps.

L'effet du niveau d'études sur les différences de cohortes pour les performances cognitives globales et le raisonnement inductif sont cohérents avec la théorie de la réserve cognitive. Cependant, n'entrant pas en jeu pour les autres capacités, d'autres facteurs ont dû conduire à cette différence entre générations.

Commentaires

Étude complète et très intéressante de l'évolution des capacités cognitives entre générations. Les résultats mixtes trouvés pour la mémoire épisodique sont possiblement dû à la batterie de mots différents présentée au 1er suivi, puis retour à la série de l'inclusion pour le 2ème suivi. Les résultats seraient à répliquer sur des cohortes différentes, plus âgées ou plus éloignées.

Analysé par Leslie Grasset, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Cognition, Réserve cognitive, Vieillesse

2. Burnham SC, Bourgeat P, Dore V, Savage G, Brown B, Laws S, et al. **Clinical and cognitive trajectories in cognitively healthy elderly individuals with suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) or Alzheimer's disease pathology: a longitudinal study.** *Lancet Neurol* 2016;15(10):1044-53.

Analyse critique : Trajectoires cliniques et cognitives chez des sujets âgés cognitivement sains avec une suspicion de physiopathologie non-Alzheimer (SNAP) ou avec une pathologie de la maladie d'Alzheimer : une étude longitudinale.

Synthèse

L'étude porte sur un échantillon de 573 individus cognitivement sains lors de leur inclusion dans la Australian Imaging, Biomarker and Lifestyle (AIBL) Study, une cohorte prospective de sujets âgés de plus de 60 ans recrutés à Melbourne et Perth entre 2006-2008 et suivis jusqu'en 2014 (5 points de mesures : à l'inclusion puis à 18, 36, 54 et 72 mois). L'objectif était d'analyser et de comparer les évolutions moyennes du volume hippocampique et de 6 scores cognitifs standardisés chez 4 catégories de sujets classifiés à l'inclusion selon la présence (notée +) ou l'absence (notée □) conjointe de dépôts de β-amyloïdes dans le cerveau en PET-scan (notés A) et de neurodégénérescence (notée N) mesurée par le volume de l'hippocampe et de déterminer leur influence sur la progression de la maladie d'Alzheimer (i.e. passer d'un stade préclinique à un stade symptomatique). L'ensemble des trajectoires ont été obtenues à partir de modèles linéaires mixtes et les risques de progression de la maladie à partir d'un modèle de Cox. A l'inclusion, l'âge moyen des individus était de 73,1 ans (écart-type = 6.2), les femmes étaient majoritaires (58%) et selon la classification 54% appartenaient au groupe A+N+, 22% au A-N+ (appelés SNAP : Suspected non-Alzheimer disease Pathophysiology), 15% au A+N- et 9% au A-N- (catégorie de référence). Cette étude montre que la présence anormalement élevée de β-amyloïde dans le cerveau chez des sujets sans symptômes cognitifs est un facteur de risque de déclin cognitif et de progression de la maladie ; risque d'autant plus accentué en présence conjointe de neurodégénérescence et du port de l'allèle APOE □4. En effet, chez les A+N+ bien que comme attendu le volume hippocampique soit à l'inclusion significativement plus faible par rapport aux A-N- ($p < 0.05$), sa diminution au cours du suivi est significativement plus rapide ($p < 0.05$). Aussi, les A+N+ étaient les seuls individus pour lesquels la diminution des 6 scores cognitifs était significativement plus rapide par rapport à la catégorie de référence ($p < 0.05$) et dont les sujets porteurs de l'allèle APOE □4 présentaient un déclin cognitif encore plus accentué. Par contre, la présence isolée de neurodégénérescences ne permet pas d'observer des évolutions attendues dans le processus de la MA et cela suggère que le groupe des SNAP serait une entité particulière possiblement reliée à d'autres maladies telles que la schizophrénie, la dépression ou encore le syndrome de Cushing. A l'inclusion le volume de l'hippocampe était significativement plus faible chez les SNAP par rapport aux A-N- ($p < 0.05$) mais au cours du temps son évolution et celle de la majorité des scores cognitifs sont restées identiques au groupe A-N-.

Commentaires

De beaux résultats qui apportent une meilleure compréhension sur les conséquences à long terme de la synergie ou de l'indépendance de β-amyloïde et de la neurodégénérescence sur l'évolution de la maladie. Malgré une perte d'information lors de la dichotomisation des marqueurs, le double indicateur AN est robuste et il se base sur des outils de mesures standardisés. Aussi, la taille de l'échantillon d'analyse assure une validité des résultats et l'impact éventuel de l'évolution du statut AN au cours du suivi a été pris en compte à l'aide d'analyses de sensibilité en retirant les individus concernés et qui ont donné les mêmes résultats.

Il aurait été intéressant de proposer, ou du moins tester, une forme quadratique du temps (avec si possible un effet aléatoire sur la pente au carrée) afin de rendre les trajectoires plus souples et de cibler par exemple des fenêtres temporelles d'accélération ou de ralentissement toujours dans un souci de se rapprocher au mieux des mécanismes encore mal connus de la progression de la maladie. Aussi, pourquoi ne pas avoir testé l'interaction avec l'APOE □4 pour le volume hippocampique ?

Analysé par Maude Wagner, Isped

Mots-clés : Alzheimer, amyloïde, Apolipoprotéine, Déclin cognitif, Hippocampe, Neurodégénérescence

3. Kern J, Kern S, Blennow K, Zetterberg H, Waern M, Guo X, et al. **Calcium supplementation and risk of dementia in women with cerebrovascular disease**. Neurology 2016.

Analyse critique : Supplémentation en calcium et risque de démence chez des femmes ayant une maladie cérébro-vasculaire

Synthèse

Une augmentation permanente des taux de Calcium (Ca) pourrait augmenter le risque vasculaire, et donc celui de démence, mais aussi avoir un effet toxique neuronal. Pour tester cette hypothèse, les auteurs ont analysé des données issues de deux cohortes suédoises, 700 femmes âgées de 70-92 ans, suivies pendant 5 ans avec examens et scanner cérébral permettant un diagnostic de démence, démence vasculaire (DV) et maladie d'Alzheimer (MA). Pour les femmes dont le suivi n'est pas complet, ce recueil est complété par un croisement avec les registres hospitaliers. Les données recueillies permettent de connaître la consommation de suppléments calciques sans les doses et permet d'identifier les femmes ayant pris sur la durée du suivi ces produits. Il n'y a pas de dosages de calcium. L'analyse repose sur des modèles logistiques adaptés à la mesure de l'exposition.

98 femmes (14%) consomment des suppléments calciques et le traitement est maintenu au cours du suivi pour 70 % d'entre elles. Cette consommation n'est pas associée au risque d'AVC tant en transversal qu'en longitudinal.

99 femmes ont développé une démence, le risque de démence est augmenté chez les femmes prenant des suppléments calciques, avec un OR= 2,10 [1,01-4,37], cet effet est retrouvé spécifiquement pour les DV, OR=4,4 [1,54-12,6]. Une analyse par state montre un effet plus marqué chez les femmes ayant des antécédents d'AVC (OR=6,8 [1,4-34]) ou des hypersignaux de la substance blanche au scanner (OR=3 [1,3-6,9]).

Ces résultats prennent en compte les facteurs de risque classiques mais ont aussi été ajustés sur des facteurs qui peuvent être liés comme l'ostéoporose, les traitements par cortisone, œstrogènes ou vitamine D. L'étude ne retrouve pas non plus de relation avec la prise de vitamine D.

Commentaires

Cette étude est intéressante dans un domaine avec peu de publications alors que la prise de ces suppléments est fréquente et est un facteur déterminant dans l'augmentation de la calcémie. Les ajustements réalisés sur les facteurs de santé sont très complets.

Elle présente des limites importantes dont la majorité sont clairement listées dans la discussion : effectifs limités (et encore plus pour les analyses en sous-groupes) et OR avec de larges intervalles de confiance, pas d'estimation des doses de suppléments, pas de dosage biologique de la calcémie et pas d'estimation des apports nutritionnels.

Cette supplémentation calcique avait été étudiée dans la WHI, avec un essai randomisé Ca+ Vitamine D, non associée à la survenue de démence mais augmentant le risque d'AVC ou d'infarctus du myocarde chez les femmes qui prenaient hors essai clinique randomisé des suppléments. Difficile au final de savoir si la supplémentation calcique est bénéfique ou délétère par rapport à la démence ou aux pathologies vasculaires.

Il me semble intéressant d'initier des analyses à partir de nos bases de données longitudinales après avoir bien évalué les données disponibles pour identifier les suppléments calciques, et si disponibles, les dosages de calcémie.

Analysé par Claudine Berr, CMRR de Montpellier

Mots-clés : Calcium, Démence, Vitamine D

4. Lim YY, Hassenstab J, Cruchaga C, Goate A, Fagan AM, Benzinger TL, et al. **BDNF Val66Met moderates memory impairment, hippocampal function and tau in preclinical autosomal dominant Alzheimer's disease.** Brain 2016.

Analyse critique : BDNF Val66Met module le déficit cognitif, le fonctionnement de l'hippocampe et la protéine tau dans la maladie d'Alzheimer autosomique dominante préclinique.

Synthèse

Le facteur neurotrophe cérébral BDNF semble moduler la dysfonction neuronale et synaptique dans la maladie d'Alzheimer. Le facteur n'est pas mesurable in situ mais la présence d'une méthionine dans le polymorphisme Val66Met serait associée à une réduction du trafic dendritique et de la localisation synaptique de la protéine. Dans les stades précliniques de la maladie d'Alzheimer (MA) sporadique, les porteurs Met66 ont un déclin plus rapide de la mémoire épisodique et une plus grande atrophie de l'hippocampe que les homozygotes Val66. Toutefois, l'accumulation corticale de protéine A-beta est indépendante de Met66, suggérant que Met66 accélère la dysfonction neuronal et le déclin en aval de l'accumulation d'A-beta, par le biais de tau.

Les auteurs étudient les effets de Met66 sur la mémoire épisodique, le fonctionnement de l'hippocampe, sur A-beta et tau chez des sujets asymptomatiques porteurs d'une mutation autosomique dominante. Les auteurs ont inclus des sujets asymptomatiques porteurs d'une mutation autosomique dominante de la MA (PSEN1, PSEN2 ou APP), dont 143 porteurs de Met66 et 131 non porteurs. Les sujets bénéficiaient d'une évaluation cognitive complète, d'une imagerie PET A-beta et FDG et de mesure de Tau et A-beta dans le liquide cérébro spinal (LCS).

Les porteurs de Met66 avaient une mémoire épisodique et un fonctionnement de l'hippocampe moins bons que les homozygotes Val66. A-beta (imagerie et LCS) n'était pas lié à BDNF, suggérant que les effets de Met66 sont indépendants des effets d'A-beta sur le risque et la progression de la MA. Les niveaux de Tau et pTau étaient plus élevés avec Met66. Ces résultats suggèrent que Met66 influence la progression de la maladie par des effets sur la dysfonction neuronale et le déficit cognitif via tau, BDNF pouvant induire une déphosphorylation rapide de Tau par activation de TrkB.

Les auteurs montrent que les effets délétères d'A-beta dans les formes familiales sont aggravés par Met66 et confirment les similitudes d'évolution de la démence dans les formes familiales et sporadiques. Les stratégies visant à augmenter BDNF du LCS pourraient être une approche thérapeutique et la présence de Met66 doit être considérée comme un modérateur potentiel dans les essais cliniques.

Commentaires

Ce sont des résultats très fouillés apportés par ce qui semble être LE spécialiste du BDNF dans la maladie d'Alzheimer. On tient peut-être là un nouveau facteur qui pourrait identifier les sujets qui évolueraient plus rapidement vers le stade de la démence. Il est clair que ce marqueur mérite d'être étudié plus finement afin d'évaluer, en amont et en aval du diagnostic clinique, ces effets sur l'histoire naturelle de la maladie. On pourra alors évaluer si c'est une cible thérapeutique possible et prometteuse.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Tau

5. Marie Dit Asse L, Fabrigoule C, Helmer C, Laumon B, Berr C, Rouaud O, et al. **Gender effect on driving cessation in pre-dementia and dementia phases: results of the 3C population-based study.** Int J Geriatr Psychiatry 2016.

Analyse critique : Effet du sexe sur l'arrêt de la conduite dans les phases pré-déméntielles et démentielles : résultats de l'étude des 3 Cités

Synthèse

La conduite automobile implique plusieurs processus cognitifs complexes et la réduction des capacités cognitives est associée avec une augmentation documentée des accidents de la route. L'arrêt de la conduite en situation d'installation de troubles cognitifs est donc un réel problème de santé publique. Les auteurs ont étudié l'effet du sexe sur l'arrêt de la conduite en fonction de l'âge auprès de l'ensemble des personnes âgées de la cohorte des 3 Cités ainsi qu'auprès de la population devenue démente au cours du suivi sur 3 temps : dans les 2 ans avant le diagnostic de démence, au diagnostic et dans les 5 ans post-diagnostic.

L'échantillon consiste en 7203 personnes âgées détentrices d'un permis de conduite dont 512 personnes devenues démentes entre l'inclusion dans la cohorte et le suivi à 10 ans. Parmi les déments, 309 avaient arrêté la conduite au suivi où la démence a été diagnostiquée et 203 étaient toujours conducteurs. Globalement, les taux de conduite active sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes à chaque tranche d'âge. Parmi les déments, ceux qui avaient cessé de conduire au moment où le diagnostic a été posé étaient plus âgés, présentaient plus souvent une démence non Alzheimer et avaient de moins bonnes performances cognitives. Parmi les 309 qui avaient arrêté la conduite avant le diagnostic, 44% avaient arrêté dans les 2 années précédant le diagnostic, les femmes ont stoppé la conduite plus d'un an et demi en moyenne avant les hommes. Parmi les 91 déments qui ont été revus au moins une fois après leur diagnostic, il n'y a pas d'effet sexe sur l'arrêt de la conduite.

Commentaires

Le principal enseignement de cette étude est la plus grande sensibilité des femmes aux modifications de leur capacité de conduite et notamment avec l'installation d'une démence ; même si l'arrêt de la conduite est également fréquemment observé chez les hommes, la différence entre sexe reste importante. Elle pourrait être due aux habitudes de conduite antérieure ou à un désir d'indépendance plus prononcé chez les hommes de cette génération.

Parmi les limites, même si la population est urbaine avec accès aux services de transport, il aurait été intéressant d'étudier comment les problèmes de mobilité affectent la décision d'arrêt de la conduite en fonction du sexe.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Conduite automobile

6. Mirza SS, Ikram MA, Bos D, Mihaescu R, Hofman A, Tiemeier H. **Mild cognitive impairment and risk of depression and anxiety: A population-based study.** *Alzheimers Dement* 2016.

Analyse critique : MCI et risque de dépression et d'anxiété : une étude populationnelle.

Synthèse

L'objectif de cette étude était d'analyser si les MCI étaient plus à risque de dépression et d'anxiété, sur les données de la Rotterdam study (N=4168 pour les analyses transversales et N=2967 pour les analyses longitudinales avec un seul suivi à 7 ans). Le MCI était défini par la présence d'une plainte cognitive, d'un déficit cognitif objectif et d'une absence de démence ; la dépression était diagnostiquée en plusieurs étapes à partir de la CESD, du SCAN et d'un algorithme (DSM-IV) ; et l'anxiété selon la CIDI (Composite International Diagnostic Interview) et un algorithme (DSM-IV-TR). Les régressions logistiques ont été ajustées sur de nombreux facteurs de confusion potentiels. Ces travaux montrent qu'à l'inclusion, les sujets MCI étaient plus déprimés (OR=1,94, IC=1,20-3,15) et plus anxieux (OR=1,70, IC=1,19-2,42). Au suivi à 7 ans, ils étaient également plus à risque de développer une dépression (OR=3,13, IC=1,26-7,77) et de l'anxiété (OR=2,59, IC=1,31-5,12).

Commentaires

De nombreux travaux antérieurs ont mis en évidence que les sujets MCI souffraient fréquemment de dépression et d'anxiété et plusieurs études se sont intéressées au rôle potentiel de ces troubles dans la survenue d'un MCI ou d'une démence. En revanche, peu de travaux (voire aucun selon les auteurs) ont exploré la relation inverse. Les résultats proposés ici confirment bien que les sujets MCI sont plus déprimés et plus anxieux que les autres et qu'ils sont également plus à risque de développer ces troubles au cours du suivi, et ce, indépendamment de nombreux facteurs d'ajustement.

Les auteurs discutent leurs résultats à la lumière de quatre hypothèses somme toute très classiques : 1) dépression/anxiété réactionnelles aux déficits cognitifs, 2) vulnérabilité génétique et/ou environnementale des sujets MCI, 3) anxiété/dépression, prodromes de la démence et 4) partage de facteurs de risque communs. Ils proposent également plusieurs analyses de sensibilité pour tenter de mieux comprendre les mécanismes (analyses ajustées sur la dépression initiale, sur la cognition, ne prenant dans la définition du MCI que les déficits objectifs et sur la conversion vers la démence).

Ce travail intéressant est toutefois limité par la faible incidence des troubles psychiatriques étudiés, ne permettant pas selon moi des analyses sérieuses distinguant les sous-types de MCI (ce que les auteurs proposent malgré tout). L'étude est également limitée par le nombre important de sujets exclus de l'analyse pour données manquantes, notamment cognitives et par l'intervalle très large entre les deux temps de visite explorés (2002-2005 / 2009-2012). Je suis d'ailleurs étonnée que les auteurs ne discutent pas du tout le caractère instable des facteurs étudiés (MCI, dépression et anxiété), ne permettant en aucun cas de contrôler l'antériorité des événements les uns par rapport aux autres.

Travail intéressant donc, mais trop limité selon moi pour pouvoir réellement explorer les mécanismes complexes reliant dépression, anxiété, MCI et démence.

Analysé par Karine Pérès, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Anxiété, Dépression, MCI

7. Prince M, Ali GC, Guerchet M, Prina AM, Albanese E, Wu YT. **Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia.** *Alzheimers Res Ther* 2016;8(1):23.

Analyse critique : Tendances globales récentes de prévalence et d'incidence de la démence et de la survie avec démence.

Synthèse

Récemment, de nombreuses études analysant les tendances séculaires de la démence ont été publiées. Cette étude avait pour objectif de réaliser une revue de la littérature et des méta analyses régionales des tendances de la prévalence de la démence.

Les études (depuis 1980) concernant les tendances séculaires de la prévalence et d'incidence ont été identifiées à partir de la revue systématique conduite par le Global Observatory for Ageing et le Dementia Care pour les World Alzheimer Reports de 2009 et 2015 ainsi que le rapport de l'OMS de 2012, ainsi que par la recherche manuelle dans les références des études identifiées. Les pourcentages de réduction ou d'augmentation de la prévalence ou de l'incidence ainsi que les taux de changement par an, avec les ratios de taux ajustés ont été indiqués si fournis dans les articles. Pour la mortalité, une recherche additionnelle sur PubMed a été réalisée avec les termes « (dementia or alzheim*) ET (mortality or survival) ET trend* ».

Neuf études ont analysé les changements de la prévalence au cours du temps : deux études européennes ont montré une diminution de la prévalence, trois autres études ont indiqué une prévalence stable, ainsi qu'une étude allemande sur les données d'assurance. Trois autres études dont deux japonaises ont montré une tendance à l'augmentation de la prévalence. Pour l'incidence, 9 études ont été sélectionnées : une diminution de l'incidence a été retrouvée dans 2 études américaines et 4 études européennes. Deux études ont rapporté une incidence stable au cours du temps. Pour la mortalité, seules 4 études ont été trouvées : une étude (Rotterdam study) montrant une diminution de la mortalité globale, 2 études aux USA et en Suède ont montré un ratio de mortalité pour la démence stable et une étude allemande a montré une augmentation de la mortalité en démence, surtout chez les femmes. Les méta-analyses européennes réalisées n'ont pas montré de tendances concernant la prévalence de la démence, et les méta-analyses en Asie de l'Est ont reporté des résultats divergents.

La qualité méthodologique des études concernant les tendances séculaires de la démence est essentielle à l'obtention de résultats non biaisés : sélection des populations, évolution du diagnostic, attrition, censure... La diversité des études réalisées jusqu'à présent rend la réalisation de méta-analyses complexes.

Commentaires

Revue très complète sur les tendances séculaires de la démence. Si les résultats des tendances concernant la prévalence et l'incidence de la démence sont assez nombreux, ce n'est pas le cas pour la mortalité et la survie avec démence. De plus, les résultats de l'étude allemande citée dans la revue sont à nuancer car ils proviennent de données d'assurances et non d'une étude en population.

L'homogénéisation des méthodes utilisées concernant les tendances séculaires de la démence, jusqu'à présent très diverses dans les différentes études citées, sera essentielle pour réaliser des méta-analyses précises. Une solution serait de combiner les sujets des différentes études afin de pouvoir appliquer un diagnostic individuel commun et stable, et de prendre en compte de manière identique et adaptée les difficultés méthodologiques inhérentes aux tendances de la démence.

Analysé par Leslie Grasset, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Incidence, Prévalence

8. Sarro L, Senjem ML, Lundt ES, Przybelski SA, Lesnick TG, Graff-Radford J, et al. **Amyloid-beta deposition and regional grey matter atrophy rates in dementia with Lewy bodies**. Brain 2016.

Analyse critique : Dépôts d'amyloïde et taux d'atrophie régionale de la substance de la substance grise dans la démence à corps de Lewy.

Synthèse

Les auteurs ont étudié 20 cas de Maladie des Corps de Lewy (MCL) recrutés consécutivement à la Mayo Clinic à Rochester (Minnesota, USA) entre Novembre 2007 et Août 2013. Tous les sujets ont été diagnostiqués avec les critères de McKeith comme MCL probable. Ils ont eu une imagerie PET initialement avec le 11C-Pittsburg compound B et au moins deux IRM dont une faite à l'inclusion.

La charge amyloïde initiale est prédictrice de l'atrophie de la substance grise à l'IRM dans le Girus Cingulaire postérieur, dans le lobe temporal médian et latéral, dans le lobe occipital, ainsi que dans le noyau caudé et le putamen. Elle est également prédictrice de l'évolution de la CDR-SB et de la taille des ventricules.

Il y a donc bien une forte interaction entre lésions de la maladie d'Alzheimer (MA) et dépôts de synucléïne dans la MCL.

Commentaires

Au-delà de l'intérêt physiopathologique, cet article a un intérêt pratique qui pourrait être important en France. Le PET amyloïde n'a pas qu'un intérêt diagnostique, il a aussi un intérêt pronostique au moins dans la MCL (mais aussi dans la MA). Il pourrait donc influencer la prise en charge des patients et justifier ainsi un peu plus son utilisation en clinique pratique. Bien sur l'échantillon de cas est faible.

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Amyloïde, Maladie des corps de Lewy, PET, Pronostic, IRM

9. Tosto G, Bird TD, Bennett DA, Boeve BF, Brickman AM, Cruchaga C, et al. **The Role of Cardiovascular Risk Factors and Stroke in Familial Alzheimer Disease**. JAMA Neurol 2016.

Analyse critique : Le rôle des facteurs de risque cardiovasculaire et d'AVC dans les maladies d'Alzheimer familiales.

Synthèse

Le rôle des facteurs de risque cardiovasculaires sur la maladie d'Alzheimer (MA) de survenue tardive reste débattu. L'objectif de cette étude est d'évaluer la contribution des facteurs de risque cardiovasculaires et des antécédents d'AVC sur la survenue de MA dans des familles présentant de multiples cas de MA.

Pour cela, 6553 individus âgés de plus de 65 ans, issus d'une cohorte de familles avec multiples cas de MA aux USA ont été analysés, 5972 individus issus d'une deuxième cohorte réalisée en population générale ont aussi été étudiés à visée de confirmation des résultats.

Les analyses ont porté sur les facteurs de risque cardiovasculaires (l'hypertension artérielle (HTA), le diabète de type 2, les pathologies cardiaques), et les antécédents d'AVC.

Les résultats montrent que l'hypertension artérielle est associée à un risque diminué de MA. Le diabète de type 2 ainsi que les pathologies cardiaques ne sont pas associés à la MA. En revanche avoir un antécédent d'AVC double le risque de MA. Il n'y a pas de modification de ces résultats après ajustement sur le statut ApoE4 ni sur le score de risque génétique. Les analyses réalisées sur la cohorte en population générale montrent uniquement qu'un antécédent d'AVC multiplie par 2 le risque de MA, aucune autre association n'est mise en évidence. Dans les 2 populations, les analyses de médiation montrent que l'antécédent d'AVC est un facteur influençant le rôle des facteurs de risque cardiovasculaires sur la MA.

Commentaires

Cette étude montre que l'HTA diminue le risque de MA, ce résultat surprenant pourrait être spécifique à l'HTA de survenue tardive ou liée à l'utilisation des antihypertenseurs. Il faut rappeler que les patients étaient issus d'une population particulière puisque constituée de familles à risque génétique, et les analyses dans la deuxième cohorte ne montraient pas d'association HTA et MA. Il serait intéressant aussi d'avoir une idée de l'équilibre tensionnel obtenu chez les patients et l'effet d'une HTA non contrôlée n'est probablement pas le même.

L'étude de médiation est intéressante et montre que les facteurs de risque cardiovasculaire influent sur la MA par le biais de la présence d'un AVC. Cela pourrait expliquer les résultats débattus sur les facteurs de risques cardiovasculaires. La charge génétique, quant à elle, ne modifie pas l'effet des facteurs de risques cardiovasculaires sur la MA.

Analysé par Aurélie Mouton, CMRR de Nice

Mots-clés : Accident vasculaire cérébral, Alzheimer, Facteurs de risque cardiovasculaire

10. Wolfgruber S, Kleineidam L, Wagner M, Mosch E, Bickel H, Lupsionhmann D, et al. **Differential Risk of Incident Alzheimer's Disease Dementia in Stable Versus Unstable Patterns of Subjective Cognitive Decline.** J Alzheimers Dis 2016.

Analyse critique : Risque de maladie d'Alzheimer différents selon les profils stables ou instables de déclin cognitif subjectif.

Synthèse

La présence de plainte mnésique chez les personnes sans trouble cognitif a été associée à un risque plus élevé de maladie d'Alzheimer (MA) et de déclin cognitif. Néanmoins, ce serait la répétabilité de ces plaintes sur le long terme, avant l'apparition des troubles, qui serait associée à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer. L'objectif ici était donc d'étudier le rôle de la répétabilité des plaintes mnésiques (exclusivement de la mémoire) sur le risque de maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées de 75 ans et plus vivant en Allemagne.

Il s'agit d'une étude de la cohorte AgeCoDe constituée de 1990 personnes sans trouble cognitif à l'inclusion et au premier suivi (1,5 ans après l'inclusion). Lors de ces deux suivis, l'existence de plainte mnésique a été évaluée par la question : avez-vous le sentiment que votre mémoire se détériore?. Si la réponse était positive, l'angoisse générée par cette plainte évaluée avec la question : "est-ce que cela vous angoisse ?" codée en oui, non ou ne sait pas. Un indicateur de répétabilité de plainte mnésique a été modélisé en 4 catégories : aucune plainte mnésique (ni à l'inclusion, ni au 1er suivi), plainte irrégulière (déclarée soit à l'inclusion ou au 1er suivi), plainte régulière sans inquiétude et plainte régulière avec inquiétude déclarée aux deux suivis.

La démence a été diagnostiquée à l'aide d'un consensus entre la psychologue et un gériatre selon les critères du DSM-IV et grâce au SIDAM (évaluant la cognition et les activités de la vie quotidienne). La démence causée par la maladie d'Alzheimer a été établie selon les critères NINCDS-ADRDA.

Un modèle de survie a été utilisé pour modéliser l'effet de la répétabilité des plaintes mnésiques sur le risque de survenue de maladie d'Alzheimer (au cours de 6 années de suivi après le 1er suivi). Comparé aux personnes sans plainte mnésique (à l'inclusion et au 1er suivi), les personnes avec une plainte irrégulière n'avaient pas de risque augmenté de MA alors que les personnes avec une plainte régulière sans angoisse avaient un risque 2 fois plus élevé et les personnes avec une plainte régulière et une angoisse avaient un risque 4 fois plus élevé de survenue de MA.

Commentaires

Il s'agit d'une étude intéressante car il s'agit d'une des premières à avoir étudié l'effet de la répétabilité des plaintes mnésiques sur le risque de maladie d'Alzheimer. Ce résultat offre un point de vue intéressant, notamment de prendre en compte l'expression des plaintes sur le long terme et non de se limiter à un point précis dans le temps. De plus, il semble important de prendre en compte l'angoisse générée par ces plaintes.

Néanmoins, les auteurs ont évalué la répétabilité à partir de seulement 2 mesures consécutives, ce qui semble très faible. D'autres études mesurant la répétabilité des plaintes sur plus de mesures sont donc nécessaires.

Analysé par Virginie Nael, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Alzheimer, Plainte cognitive

11. Wollenweber FA, Darr S, Muller C, Duering M, Buerger K, Zietemann V, et al. **Prevalence of Amyloid Positron Emission Tomographic Positivity in Poststroke Mild Cognitive Impairment.** Stroke 2016.

Analyse critique : Prévalence de la positivité de la Tomographie par Emission de Positons (TEP) amyloïde chez les patients avec un trouble cognitif léger après un accident vasculaire cérébral

Synthèse

Les troubles cognitifs légers (MCI) après un accident vasculaire cérébral (AVC) ont une prévalence de 83% et sont prédictifs de démence, de dépendance et de handicap. Le rôle des facteurs vasculaires dans le développement de la pathologie amyloïde, et le rôle de la pathologie amyloïde dans la survenue des troubles cognitifs après un AVC est encore incertain. L'objectif de cette étude était d'évaluer la corrélation entre la pathologie amyloïde mesurée par TEP et la survenue de MCI après un AVC.

Les patients ont été recrutés à partir de l'étude prospective DEDEMAS (« Determinants of Dementia After Stroke »). Le principal critère d'inclusion était la présence d'un AVC confirmé sur l'IRM cérébrale, et le principal critère d'exclusion était la présence de démence antérieure déterminée par l'IQCODE. Les patients ont bénéficié à 6 mois de leur AVC d'une évaluation cognitive associée à une TEP avec flutémétamol (traceur de la plaque amyloïde). La présence de MCI était définie par les critères de Petersen et le calcul de Z-scores à partir d'une batterie de tests cognitifs évaluant les fonctions exécutives et la mémoire.

Sur 153 patients recrutés, 56 patients ont pu être analysés à 6 mois, présentant tous un infarctus cérébral. 38 patients (68%) avaient des MCI (âge médian 71 ans, écart interquartile 68-77) et 18 patients n'avaient pas de trouble cognitif (âge médian 73 ans, écart interquartile 68-74, $p = 0,93$). La TEP amyloïde était positive chez 2 patients (5%) du groupe MCI et chez 2 patients (11%) du groupe sans trouble cognitif. Il n'y avait pas de corrélation entre la positivité de la TEP amyloïde et les scores cognitifs. La capture du flutémétamol dans la zone péri-lésionnelle et la zone non lésée controlatérale était similaire.

Conclusion : la prévalence de la pathologie amyloïde n'est pas augmentée chez les patients avec MCI après un infarctus cérébral par rapport à ceux sans trouble cognitif. D'autres mécanismes que l'amyloïdopathie doivent participer au développement des troubles cognitifs post-infarctus cérébral.

Commentaires

Cet article vient modérer l'hypothèse de l'association entre amyloïdopathie et trouble cognitif post-AVC comme suggéré par d'autres études chez l'homme et chez l'animal. Cependant, cette hypothèse ne peut être complètement rejetée. Il est probable que l'amyloïdopathie ait un rôle dans la survenue des troubles cognitifs post-AVC chez certains sous-groupes de patients comme ceux avec un déclin cognitif plus rapide et au stade de démence plutôt que MCI, ou ceux avec troubles cognitifs préexistants, ou avec hémorragie intracérébrale plutôt qu'infarctus cérébral.

La principale limite de cette étude est son manque de puissance.

Analysé par Sharmila Sagnier, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Amyloïde, AVC, TEP



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une **composante immune et la maladie d'Alzheimer**. L'analyse critique de ces six 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. Amjad H, Roth DL, Samus QM, Yasar S, Wolff JL. **Potentially Unsafe Activities and Living Conditions of Older Adults with Dementia**. J Am Geriatr Soc 2016;64(6):1223-32.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Conduite automobile, Démence

1. Beauchet O, Barden J, Liu-Ambrose T, Chester VL, Annweiler C, Szturm T, Grenier S, Leonard G, Bherer L, Allali G. **Anti-Dementia Drugs, Gait Performance and Mental Imagery of Gait: A Non-Randomized Open-Label Trial**. Drugs Aging 2016.

Analysé par Sophie Pilleron, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Inhibiteurs cholinestérase

2. Calderon-Garciduenas L, Avila-Ramirez J, Calderon-Garciduenas A, Gonzalez-Heredia T, Acuna-Ayala H, Cao CK, Thompson C, Ruiz-Ramos R, Cortes-Gonzalez V, Martinez-Martinez L, Garcia-Perez MA, Reis J, Mukherjee PS, Torres-Jardon R, Lachmann I. **Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Highly Exposed PM2.5 Urbanites: The Risk of Alzheimer's and Parkinson's Diseases in Young Mexico City Residents**. J Alzheimers Dis 2016.

Analysé par Sophie Lefevre-Arbogast, Inserm 1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Liquide cérébro-spinal, Pollution

3. Delrieu J, Andrieu S, Pahor M, Cantet C, Cesari M, Ousset PJ, Voisin T, Fougere B, Gillette S, Carrie I, Vellas B. **Neuropsychological Profile of "Cognitive Frailty" Subjects in MAPT Study**. J Prev Alzheimers Dis 2016;3(3):151-159.

Analysé par Caroline Giulioli, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Fragilité, Neuropsychologie, Personnes âgées

4. Pase MP, Beiser A, Himali JJ, Tsao C, Satizabal CL, Vasan RS, Seshadri S, Mitchell GF. **Aortic Stiffness and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia**. Stroke 2016;47(9):2256-61.

Analysé par Sophie Pilleron, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Démence, MCI, Vasculaire

5. Sarro L, Tosakulwong N, Schwarz CG, Graff-Radford J, Przybelski SA, Lesnick TG, Zuk SM, Reid RI, Raman MR, Boeve BF, Ferman TJ, Knopman DS, Comi G, Filippi M, Murray ME, Parisi JE, Dickson DW, Petersen RC, Jack CR, Jr., Kantarci K. **An investigation of cerebrovascular lesions in dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease**. Alzheimers Dement 2016.

Analysé par Frédéric Torny, CMRR de Limoges

Mots-clés : Démence à corps de Lewy, Leucopathie

6. Staubo SC, Aakre JA, Vemuri P, Syrjanen JA, Mielke MM, Geda YE, Kremers WK, Machulda MM, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR, Jr., Roberts RO. **Mediterranean diet, micronutrients and macronutrients, and MRI measures of cortical thickness**. Alzheimers Dement 2016.

Analysé par Sophie Pilleron, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : IRM, Régime méditerranéen