

BiblioDem

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

Volume 13, Numéro 08 (Novembre 2016)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 10

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. Chaker L, Wolters FJ, Bos D, Korevaar TI, Hofman A, van der Lugt A, et al. **Thyroid function and the risk of dementia: The Rotterdam Study**. *Neurology* 2016;87(16):1688-1695.

Analyse critique : Fonction thyroïdienne et risque de démence : données issues de la Rotterdam Study.

Synthèse

La Rotterdam Study est une étude de cohorte qui s'est intéressée à l'incidence de plusieurs pathologies (dont neurodégénératives). Les hormones thyroïdiennes influencent la neurogénèse et les dysthyroïdies sont un facteur de risque cardiovasculaire.

Dans cet article, les auteurs ont analysé le lien entre le taux initial des hormones thyroïdiennes et l'incidence d'un syndrome démentiel avec un suivi moyen de 8 années. L'objectif secondaire était de voir une corrélation entre ces hormones et l'importance de la vasculopathie diagnostiquée à l'IRM cérébrale.

Les résultats indiquent que l'hyperthyroïdie est un facteur de risque de survenue de syndrome démentiel.

Ainsi un taux élevé (pathologique ou « normal haut ») de TSH (N : 0,4-4 mUI/l) est associé à une baisse de 10% de risque de survenue d'un syndrome démentiel (HR 0,90 ; IC95% 0,83-0,98), en particulier chez les femmes >65 ans. Le résultat est encore plus net si on compare avec les volontaires ayant un taux de TSH « normal bas » (HR 0,49 ; IC95% 0,33-0,72) et confirmé quand le taux de FT4 est élevé avec un risque majoré de survenue d'un syndrome démentiel (HR 1,04 ; IC 95% 1,01-1,07).

En revanche, il n'était pas mis en évidence de corrélation avec les atteintes vasculaires objectivées à l'imagerie, ce qui permet aux auteurs d'y voir plutôt un lien avec la maladie d'Alzheimer.

Commentaires

Au total, un résultat original pour une étude qui n'est pas comparable (âge moyen plus élevé, échantillon de taille différente) avec les études antérieures (dont Framingham) qui avaient conduit à un résultat contraire. Ambivalence quant au risque cardiovasculaire reconnu de l'hyperthyroïdie et l'absence de lien avec l'atteinte vasculaire en imagerie.

Nous avons l'habitude de prescrire un contrôle de la TSH devant un déclin cognitif afin d'éliminer une atteinte réversible, avec une grande majorité des dosages qui reviennent normaux. Cette étude pourrait nous inciter à ne pas se contenter d'un résultat normal de la TSH et à être plus vigilant chez les patientes >65 ans qui auraient un résultat « normal bas » de TSH reflétant un hyperfonctionnement thyroïdien.

Analysé par Marc Paccalin, CMRR de Poitiers

Mots-clés : Démence, Thyroïde

2. Chen Y, Denny KG, Harvey D, Farias ST, Mungas D, DeCarli C, et al. **Progression from normal cognition to mild cognitive impairment in a diverse clinic-based and community-based elderly cohort.** *Alzheimers Dement* 2016.

Analyse critique : Progression d'un état de cognition normal à un état de déclin cognitif léger dans une cohorte de personnes âgées recrutées en clinique ou au sein de la communauté.

Synthèse

L'étude porte sur un sous-échantillon de la cohorte Alzheimer's Disease Center Study (Université de Davis – Californie) de 254 sujets, âgés de plus de 50 ans, cognitivement sains lors de leur inclusion et issus de la communauté (n=241) ou de cliniques spécialisées en troubles de la mémoire (n=13). Ces participants effectuaient des évaluations cognitives annuelles et ont été suivis pendant 7 ans.

Les taux de conversion rapportés dans des études antérieures étant divers selon la source de recrutement, cette étude avait pour objectif de déterminer chez des sujets cognitivement sains des facteurs prédictifs du risque de progression vers un déclin cognitif léger (Mild Cognitive Impairment, MCI) avec des sources de recrutement différentes afin de pouvoir tenir compte (1) du lieu de recrutement, (2) de l'ethnie (blanc, hispanique, noir) vis-à-vis (3) de différentes caractéristiques cognitives des participants à l'inclusion.

À l'inclusion, le groupe « clinique » présentait une proportion d'hommes (p=0,013), de sujets caucasiens (p=0,0005), un niveau d'études intermédiaire (p=0,014) et un volume moyen hippocampique (p=0,014) significativement plus élevé que le groupe « communauté ». Les résultats aux tests cognitifs de référence étaient équivalents entre les deux groupes. Au cours du suivi, 62 participants ont progressé en MCI dont 11 recrutés en clinique. Ces derniers étaient diagnostiqués plus tôt (2,8 ans vs 4,6 ans de suivi).

Parmi les prédicteurs identifiés, le lieu de recrutement reste le plus important avec un risque de transition en MCI pour le groupe « clinique » 13 fois plus élevé (HR = 13,46 IC95% [5,12–35,38]) par rapport au groupe « communauté ». Indépendamment du lieu de recrutement, les sujets plus âgés (1,08 [1,02–1,15]) qui présentaient de plus grandes difficultés des fonctions quotidiennes, i.e. un score CDR (Clinical Dementia Rating scale) plus élevé (1,63 [1,30–2,04]), mais des fonctions exécutives (0,48 [0,25–0,94]) et un volume total du cerveau (0,66 [0,46–0,96]) plus faibles avaient un risque plus important de conversion en MCI. À noter que les fonctions quotidiennes et les fonctions exécutives sont étroitement liées.

Les auteurs soulignent le fait que le groupe « clinique » était de petite taille mais que des analyses supplémentaires dans le groupe « communauté » ont montré des prédicteurs similaires. Les résultats obtenus soulignent notamment l'importance des plaintes cognitives subjectives, un élément non négligeable qui pourrait aider à diagnostiquer plus tôt un MCI et ainsi éviter ou du moins retarder possiblement le passage en démence.

Commentaires

Un article intéressant qui s'appuie sur des outils de mesures standardisés et met en exergue l'importance de prendre au sérieux les avis des patients cognitivement sains quant à leur suspicion personnelle de démence. Il met en lumière le fait que les sujets vus en cliniques sont très différents en termes d'évolution des sujets de la communauté. L'échantillon « clinique » est toutefois relativement faible (n=13), ce qui limite la généralisation des résultats. Il est à noter également la présence inévitables de biais de sélection puisque les sujets recrutés sont des volontaires sollicités par des méthodes de sensibilisation telles que la sollicitation dans des halls d'hôpitaux communautaires, des sondages communautaires ou par du bouche à oreille (C. DeCarli *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2008).

Analysé par Maude Wagner, Isped

Mots-clés : Centres mémoire, MCI

3. Clouston SA, Kotov R, Pietrzak RH, Luft BJ, Gonzalez A, Richards et al. **Cognitive impairment among World Trade Center responders: Long-term implications of re-experiencing the 9/11 terrorist attacks.** *Alzheimers Dement (Amst)* 2016;4:67-75.

Analyse critique : Déficit cognitif chez les intervenants du World Trade Center : les implications à long terme de la reviviscence des attaques terroristes du 11 septembre.

Synthèse

Le 11 septembre 2001, des centaines de personnes sont intervenues pour aider et secourir les victimes de l'attentat au World Trade Center (WTC). Un grand nombre d'entre eux a développé un état de stress post-traumatique (Post-Traumatic Stress Disorder ou PTSD). Des études suggèrent que le PTSD serait associé à une réduction du fonctionnement cognitif et une augmentation du risque de démence notamment chez les anciens combattants.

Cette étude s'intéresse à l'association entre le PTSD, le trouble dépressif majeur (TDM) et les déficits cognitifs chez les intervenants du WTC.

En 2002, un programme de surveillance et de traitement pour les intervenants du WTC a été lancé. Plus de 33 000 intervenants se sont inscrits au programme. La Stony Brook University a suivi plus de 8000 intervenants résidant à Long Island à New York. Parmi eux, 818 sujets ont été rencontrés dans le cadre d'une évaluation cognitive de 2014 à 2015. Les diagnostics de PTSD et de TDM ainsi que les symptômes spécifiques de ces psychopathologies recueillis depuis 2002 ont été mis en lien avec le statut cognitif au dernier suivi (avec/sans déficit cognitif, démence possible).

Résultats : Près de 13% et 1,2% des intervenants présentent respectivement un déficit cognitif et une démence possible (âge moyen : 54,4 ans (ET=8,6)). La présence d'un PTSD et la présence d'un TDM sont indépendamment associées à un déficit cognitif présent 14 ans après l'attentat du WTC. Les symptômes de reviviscence sont prédicteurs de déficits cognitifs 14 ans plus tard. L'augmentation des symptômes du PTSD et du TDM au cours des années précédant l'évaluation cognitive était présente uniquement chez ceux qui présentent un déficit cognitif 14 ans après l'attentat.

Commentaires

Dans cette étude, les diagnostics de déficit cognitif et de démence possible ont été réalisés grâce à la MoCA. Une démarche diagnostique complète aurait été intéressante quant au diagnostic de démence.

Les symptômes de reviviscence (ou mémoire traumatique) correspondent aux pensées récurrentes, aux ruminations, aux souvenirs intrusifs de tout ou partie de l'événement, aux agissements soudains comme si l'événement allait se reproduire, aux flash-back, aux illusions, aux rêves répétitifs et aux cauchemars vécus intensément avec un fort sentiment de détresse. Ainsi, les symptômes de reviviscence sont tout à fait représentatifs d'un fonctionnement particulier de la mémoire.

Suite aux nombreuses attaques terroristes en France et dans le monde, une meilleure compréhension des processus et conséquences à long terme des symptômes du PTSD sur la santé physique et mentale devient indispensable. Aussi, la prise en charge psychologique du PTSD doit également s'appuyer sur une approche neuropsychologique.

Analysé par Caroline Giulioli, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Cognition, Démence, Dépression, Traumatisme

4. Fischer ME, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Pinto AA, Carlsson CM, Klein BE, et al. **Age-Related Sensory Impairments and Risk of Cognitive Impairment.** J Am Geriatr Soc 2016;64(10):1981-1987.

Analyse critique : Troubles sensoriels liés à l'âge et risque de déficit cognitif.

Synthèse

Très peu d'études longitudinales ont considéré l'interrelation de plusieurs sens (auditif, visuel et olfactif) et la cognition.

L'étude inclut 1884 sujets, issus de la cohorte « Epidemiology of Hearing Loss Study » (EHLS), non déments avec un score au MMSE supérieur ou égal à 24 et ayant été suivis au moins une fois. Les sujets de cette cohorte ont été suivis tous les cinq ans soit deux fois pour la présente étude.

L'association entre les troubles sensoriels (mesure objective standardisée) et le risque de déficit cognitif (MMSE<24 ou histoire de démence rapportée) est estimée par un modèle de Cox ajusté sur l'âge, le genre, le niveau d'éducation, la santé (IMC, statut tabagique, activité sportive, consommation d'alcool, hypertension, diabète, marqueurs de l'inflammation, cholestérol, épaisseur de l'intima media, indice de fragilité et antécédents médicaux divers).

56% des sujets de l'échantillon ont au moins un trouble sensoriel (43,9% ont un trouble auditif, 21,1% un trouble visuel et 17,2% un trouble olfactif) et 5% cumulent les trois troubles. L'incidence cumulée de déficit cognitif sur 10 ans est de 9,9%.

Les troubles visuels, auditifs et olfactifs sont indépendamment associés au déficit cognitif sur 10 ans après ajustement sur les facteurs cités précédemment (HR=2,05 ; IC95%=1,24–3,38 ; HR=1,90 ; IC95%=1,11–3,26 et HR=3,92, IC95%=2,45–6,26 respectivement).

L'analyse des performances des troubles sensoriels dans la détection d'une atteinte cognitive montre une sensibilité la plus élevée pour les troubles auditifs (72,9%) et une valeur prédictive positive la plus élevée pour les sujets cumulant les trois atteintes sensorielles (40%). E raison de cette faible valeur prédictive, les troubles sensoriels ne semblent pas permettre de prédire une atteinte cognitive.

Commentaires

C'est un article intéressant se basant sur les données d'une cohorte américaine de taille importante et qui étudie spécifiquement les troubles sensoriels liés à l'âge. Il présente l'avantage de disposer de mesures objectives standardisées de trois troubles sensoriels (bien détaillées dans la méthode), ce qui n'est pas souvent le cas, et d'un nombre important d'informations sociodémographiques, cognitives et de santé. La prévalence des troubles sensoriels dans l'échantillon ainsi que l'incidence du déficit cognitif leur permet d'avoir une puissance suffisante pour estimer les effets indépendants.

Une des limites principales concerne leur variable d'intérêt qui mélange plusieurs types de troubles et de démences. Nous pouvons regretter le manque d'analyses approfondissant l'interrelation entre les troubles sensoriels comme suggéré en introduction ainsi que l'absence de mesures subjectives (exemple : dépression, plainte). Il est enfin dommage que le suivi ne soit pas assez long pour permettre l'étude du déclin cognitif.

Analysé par Céline Meillon, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Cognition, Troubles sensoriels

5. Gomperts SN, Locascio JJ, Makaretz SJ, Schultz A, Caso C, Vasdev N, et al. **Tau Positron Emission Tomographic Imaging in the Lewy Body Diseases**. JAMA Neurol 2016;73(11):1334-1341.

Analyse critique : Imagerie tau au Pet-scan dans les maladies à corps de Lewy.

Synthèse

Des lésions histologiques de maladie d'Alzheimer (plaques amyloïdes et filaments tau) sont fréquemment observées à l'autopsie de patients atteints de maladies à corps de Lewy (Démence à Corps de Lewy DCL et Maladie de Parkinson MP). Des études de scintigraphie amyloïde (PET-scan [11C]PIB) ont montrés des dépôts corticaux de β -amyloïde(A β) dans la maladie de parkinson et la démence parkinsonienne, avec des taux plus élevés dans la démence à corps de Lewy. Un dépôt important d'A β à la scintigraphie est un facteur de risque d'altération cognitive dans la maladie de Parkinson, accélérant le déclin cognitif une fois établi.

Dans cette étude, 24 patients atteints de maladie à corps de Lewy (7 DCL, 8 MP avec troubles cognitifs - 4 MCI et 4 déments, 8 MP cognitivement normaux) ont bénéficié d'un PET-scan [18F] AV-1451 (mesurant les dépôts Tau), d'un PET-scan [11C]PIB, d'une IRM cérébrale, d'une évaluation cognitive (MMSE, CDR) et neurologique (UPDRS). Les mesures d'imagerie ont été comparées à 29 sujets témoins présentant une charge amyloïde faible au Pet-scan PIB.

Chez les patients DCL, la fixation à la scintigraphie Tau était très variable mais supérieure aux témoins (et inférieure aux valeurs habituellement retrouvées dans la maladie d'Alzheimer), en particulier dans le gyrus temporal inférieur et précuneus (où sont habituellement les lésions Tau dans la maladie d'Alzheimer). Des foyers de fixation scintigraphique dans cette région étaient aussi présents dans la maladie de Parkinson à un degré moindre (en intensité et en extension). Cette fixation Tau était associée à une altération cognitive (MMSE et CDR) plus importante. Une fixation scintigraphique Tau élevée a été observée chez 4 patients (sur 17 avec maladie à corps de Lewy) qui présentaient une faible fixation scintigraphie amyloïde. Ce résultat contraste avec les études antérieures qui retrouvent habituellement des niveaux d'amyloïde élevés dans la DCL et une corrélation entre les pathologies Tau et amyloïdes.

Dans les maladies à corps de Lewy, la protéine Tau pourrait s'accumuler sans élévation de la β amyloïde, et interviendrait de manière synergique avec l' α -synucléine dans la dégradation cellulaire.

Commentaires

La principale faiblesse de cette étude est le faible effectif. D'autres études sont nécessaires pour confirmer cette dissociation possible entre la fixation Tau et amyloïde dans les maladies à corps de Lewy.

Analysé par Frédéric Torny, CMRR de Limoges

Mots-clés : Amyloïde, Maladie à corps de Lewy, Tau

6. Grotz C, Matharan F, Amieva H, Peres K, Laberon S, Vonthron AM, et al. **Psychological transition and adjustment processes related to retirement: influence on cognitive functioning.** Aging Ment Health 2016:1-7.

Analyse critique : Transition psychologique et processus d'ajustement relatifs au passage à la retraite : influence sur le fonctionnement cognitif

Synthèse

L'objet de cette étude est d'étudier l'influence de variables psychologiques d'ajustement sur le fonctionnement cognitif au cours du passage à la retraite.

Après exclusion des déments prévalents, l'échantillon d'analyse est constitué de 590 sujets âgés de 65 ans et plus issus de la cohorte AMI (retraités des métiers agricoles). Le fonctionnement cognitif est évalué à l'aide de 4 tests neuropsychologiques (MMSE, RLRI 16, set test d'Isaacs, codes de Wechsler) ; tandis que 9 variables psychologiques (elles-mêmes constituées de 2 à 3 items ayant fait l'objet du calcul d'un alpha de Cronbach) ont permis d'évaluer l'ajustement et la transition du passage à la retraite :

1. Variable « push » (considérations négatives du travail) ($\alpha=0.44$) ;
2. Variable « anti-push » (considérations positives du travail) ($\alpha=0.36$) ;
3. Expérience du passage à la retraite (vécu avec optimisme ou pessimisme) ($\alpha=0.85$) ;
4. Perception de contrôle sur le départ, et sur le moment du départ à la retraite ($\alpha=0.66$) ;
5. Satisfaction du temps libre après le passage à la retraite ($\alpha=0.72$) ;
6. Satisfaction de la réduction des contraintes et du stress professionnels ($\alpha=0.65$) ;
7. Développement de nouvelles activités après le passage à la retraite ($\alpha=0.61$) ;
8. Acceptation de la fin de la vie professionnelle ($\alpha=0.47$) ;
9. Adaptation au temps libre au cours du passage à la retraite ($\alpha=0.57$).

Des analyses de régression linéaire multivariées ont été réalisées en transversal, pour évaluer l'effet de chacune des 9 dimensions psychologiques du passage à la retraite, sur chaque test cognitif. Les analyses sont ajustées sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, la symptomatologie dépressive, ainsi que sur les 8 autres dimensions psychologiques.

Trois dimensions sont associées à un meilleur fonctionnement cognitif à certains des 4 tests :

- Un score d' « anti-push » élevé (2) est associé à de meilleures performances en fluence (set test d'Isaacs) et mémoire épisodique (RLRI 16).
- Le développement de nouvelles activités après le passage à la retraite (7) est associé à de meilleures performances en fluence, au MMSE et attention (codes de Wechsler).
- L'adaptation au temps libre au cours du passage à la retraite (9) est associée à de meilleures performances en fluence et attention.

Aucune association significative n'a été retrouvée entre le fonctionnement cognitif et les 6 autres dimensions psychologiques relatives au passage à la retraite.

Les résultats de cette étude suggèrent que les personnes ayant une considération positive de leur travail, ainsi que les personnes s'étant bien adaptées à leur retraite (temps libre et nouvelles activités), ont de meilleures performances cognitives.

Commentaires

Bien que le design transversal de cette étude ne permette pas de conclure sur un lien de causalité entre les variables psychologiques et d'ajustement lors du passage à la retraite et la cognition, ces résultats justifient la poursuite de la recherche sur les mécanismes psychologiques en jeu dans cette transition. Le nombre d'années passées à la retraite augmente, la recherche doit donc identifier les leviers d'actions possibles pour prévenir le vieillissement cognitif.

Analysé par Camille Ouvrard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Cognition, Retraite, Vieillesse

7. Hird MA, Egeto P, Fischer CE, Naglie G, Schweizer TA. **A Systematic Review and Meta-Analysis of On-Road Simulator and Cognitive Driving Assessment in Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment.** J Alzheimers Dis 2016;53(2):713-29.

Analyse critique : Une revue systématique et méta-analyse sur la simulation et l'évaluation cognitive de la conduite dans la maladie d'Alzheimer et le MCI

Synthèse

En pratique clinique, des outils suffisamment valides pour évaluer la capacité de conduite des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer (MA) et de MCI sont nécessaires.

Hird et al. proposent une revue systématique et une méta-analyse des méthodes d'évaluation (sur route, cognitive, et de simulation de conduite) chez les MCI et les sujets Alzheimer (MA).

Les auteurs ont étudié (1) l'utilité prédictive des tests et des domaines cognitifs et (2) les domaines et le degré de conduite clinique chez les patients atteints de MCI et MA. (Les tailles d'effet ont été obtenues et analysées dans un modèle à effets aléatoires).

32 articles (incluant 1 293 MA, 92 MCI, 2 040 témoins) répondaient aux critères d'inclusion.

Les résultats aux tests sur route, le taux de réussite/échec, les erreurs, les interviews des aidants, les accidents dans le monde réel et le rapport entre les comportements à risque et les collisions à l'épreuve de simulation ont été recensés.

Les fonctions exécutives, attentionnelles et visuospatiales ainsi que la cognition globale apparaissent comme des prédicteurs significatifs de la capacité de conduite.

Le nombre d'erreurs et la vitesse d'exécution au TMT A et B et aux labyrinthes s'avèrent être les meilleurs indicateurs de la capacité de conduite. Les MA très légers (CDR = 0,5) et les MA légers (CDR = 1) échouaient de façon plus importante au test sur route que les sujets témoins (CDR = 0), avec des taux d'échecs respectifs de 13,6%, 33,3% et 1,6%.

L'aptitude à conduire des MCI et des MA semble liée au degré du déficit cognitive.

Commentaires

1. Il s'agit d'une revue jusqu'en 2014. Depuis (Piersma et al. 2016) montrent une valeur très prédictive des temps de réaction et du test de perception des dangers (Hazard Perception test) sur la capacité de conduite. Ces tests sont informatisés, et réservés aux experts.

2. Cette étude a le mérite de montrer que des tests courants « papier - crayon » tels que le TMT A et B et les labyrinthes restent de bons indicateurs. Même si leur valeur prédictive n'est pas optimale, ils permettent de discuter la poursuite de la conduite en consultation.

La valeur prédictive de ces tests est controversée car les seuils sont différents d'une étude à l'autre ainsi que la taille des échantillons et les procédures d'évaluation.

3. La figure de Rey n'est pas un indicateur suffisant, ce qui enlève certaines idées reçues !

4. L'acte de conduire est cognitivement complexe et implique tout un réseau neuronal.

Les futures études devront corrélérer capacité de conduite et réseau neuronal associé chez des MA (très légers, légers, modérés) et MCI unique et multi-domaines.

Analysé par Hélène Videaud, Service de neurologie - CHU de Limoges

Mots-clés : Alzheimer, Conduite automobile, Cognition, MCI

8. Millenaar J, Hvidsten L, de Vugt ME, Engedal K, Selbaek G, Wyller TB, et al. **Determinants of quality of life in young onset dementia - results from a European multicenter assessment.** Aging Ment Health 2016:1-7.

Analyse critique : Les déterminants de la qualité de vie dans les démences de début précoce

Synthèse

Les démences de début précoce (début avant 65 ans) ont une prévalence imprécise et l'étiologie principale reste la maladie d'Alzheimer (MA), suivie par les démences fronto-temporales (DFT). Les rôles familiaux et professionnels sont encore importants chez les patients jeunes et la survenue d'une démence va altérer leur qualité de vie et celle de leur famille. La recherche sur la préservation de la qualité de vie (QDV) est actuellement en expansion. Dans la forme tardive habituelle de la MA, les déterminants de la QDV ont été très étudiés et il ressort des études que dépression, dépendance dans les activités de vie quotidiennes et troubles psycho-comportementaux (TPC) sont corrélés à une mauvaise QDV. Cette relation est moins claire avec la sévérité de la démence ou les troubles cognitifs. Dans une étude précédente chez des sujets jeunes, seule la dépression a été retrouvée comme facteur de mauvaise QDV.

Les auteurs ont étudié les facteurs de mauvaise QDV chez des sujets jeunes présentant MA ou DFT, dans deux études multicentriques européennes (Pays scandinaves, Pays-Bas).

La QOL (quality of life)-AD était utilisée, une échelle en 13 items dont chacun est évalué avec une échelle de Likert en 4 points, un score plus élevé signifiant une meilleure QDV. L'échelle était administrée au proche du sujet. Les variables explicatives comprenaient GDS, MMS, échelle de dépression de Cornell, NPI, échelle de besoins (needs), d'anosognosie, et d'utilisation des ressources (RUD). Une étude en régression multiple hiérarchisée, commençant par les variables démographiques, était utilisée pour prédire la variable QDV.

Résultats. Sur 248 sujets, 169 avaient une MA et 79 une DFT, et 193 ont complété toutes les évaluations (MA=135, DFT=58). L'âge moyen est de 62 ans, les deux groupes ne diffèrent pas en termes d'âge, de niveau d'études, de conscience des troubles, de dépression. Les patients DFT avaient un score de MMS plus élevé, une sévérité de démence moindre, et plus de TPC. Le score total moyen de QDV était comparable dans les deux groupes, et les deux groupes ne différaient que pour deux sous-items : mémoire (pire chez MA) et « avoir des amis » (meilleure chez MA).

Le modèle en régression expliquait 45% de la variance, avec une QDV plus faible pour une dépression plus élevée, une moindre conscience des troubles, et des besoins plus élevés, que ceux-ci soient comblés ou non. Pas de différence en fonction de la sévérité de la démence, des TPC ou des activités.

Commentaires

Le rôle délétère de la dépression dans la QDV est réaffirmé, ce qui n'est pas pour surprendre. Les besoins ressentis sont un facteur important aussi, et, de façon plus inattendue, le fait de recevoir de l'aide pour combler ces besoins ne semble pas changer la QDV. La conscience de la maladie est associée à une meilleure QDV, ce qui là non plus n'est pas forcément intuitif. Les auteurs l'expliquent par un meilleur ajustement chez ceux qui sont conscients de leurs troubles, et qui donc peuvent participer davantage aux décisions. L'échelle étant administrée aux aidants, il est probable que cette conscience des troubles (par le patient) soit surtout bien ressentie par eux.

Et de fait, et les auteurs le reconnaissent, l'administration de l'échelle à l'aidant est bien la principale limite de l'étude ! On sait que les aidants ont tendance à sous-estimer la QDV du patient. L'autre limite majeure, et non discutée, est d'avoir regroupé MA et DFT, alors qu'il paraît peu probable que les déterminants de la QDV soient les mêmes dans les deux pathologies. On peut aussi se dire que, du point de vue de l'aidant, la QDV d'un proche atteint de MA ou de DFT est la même, mais qu'en serait-il du point de vue du patient ? Des études restent donc à faire.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Démence frontotemporale, Qualité de vie

9. O'Bryant SE, Edwards M, Johnson L, Hall J, Villarreal AE, Britton GB, et al. **A blood screening test for Alzheimer's disease**. *Alzheimers Dement (Amst)* 2016;3:83-90.

Analyse critique : Un test de dépistage sanguin pour la Maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Les auteurs ont cherché à développer un test de dépistage sanguin de la maladie d'Alzheimer basé sur un algorithme du dosage plasmatique de 21 protéines afin de pouvoir sélectionner les patients nécessitant des explorations complémentaires.

Leur objectif principal était de créer un « échantillon référence » à partir de 1329 sujets issus de quatre cohortes multiethniques et indépendantes (HABLE, UTSW-ADC et Mayo Clinic Jacksonville ADC, PARI) à partir duquel les futurs patients seraient comparés. En utilisant les critères NINCDS-ADRDA et de Petersen, la répartition des patients était la suivante : 722 patients témoins, 307 MCI et 300 MA.

Une combinaison de 21 marqueurs plasmatiques (A2M, B2M, CRP, Eotaxin 3, FABP, FVII, I309, IL10, IL18, IL5, IL6, IL7, MIP1- α , PPY, SAA, sICAM1, sVCAM1, TARC, Thrombopoïétin, TNC, TNF α) était dosée par technique d'électroluminescence en multiplex.

Parmi les 1329 échantillons, 201 ont été sélectionnés au hasard et des analyses aléatoires ont été faites pour créer le test de dépistage. Les tests statistiques prenaient en compte le sexe, l'ethnie, l'âge et le niveau d'études. Le calcul de la valeur prédictive positive et négative se basait sur une prévalence de 12% de la MA après 65 ans.

Après analyse avec un algorithme utilisant les 21 marqueurs concernant la MA, la spécificité (Sp) était de 0,98 et la sensibilité (Se) de 0,63 avec une valeur prédictive positive (VPP) de 0,81 et une valeur prédictive négative (VPN) de 0,95, dans une optique économique en utilisant un algorithme utilisant les 10 marqueurs les plus pertinents, en gardant une bonne Sp, la VPN, était de 0,95 et la VPP 0,80. Dans le cadre du MCI avec 21 marqueurs, on retrouvait une VPP de 0,74 et une VPN de 0,93. Dans le cadre des pathologies neurodégénératives (incluant en plus, maladies de Parkinson, maladies à corps de Lewy et trisomies 21) en se basant sur une prévalence de 15% de pathologies dégénératives avec l'algorithme utilisant les 21 marqueurs la VPP était 0,95 et la VPN de 0,94.

Au vue de la bonne VPN, les auteurs suggèrent d'utiliser ce test en qualité de dépistage, ainsi seuls les patients ayant un test positif accèderaient à un bilan plus complet. Il pourrait également être utile dans le cadre de la recherche pour sélectionner les patients éligibles à une imagerie amyloïde.

Commentaires

La combinaison des marqueurs utilisés par les auteurs, validée sur un grand nombre de patients, permet d'obtenir de très bons résultats de Sp répondant ainsi à l'objectif fixé. Cependant les critères diagnostiques utilisés ne prenaient pas en compte la ponction lombaire ou l'imagerie amyloïde ceci pouvant introduire un biais et particulièrement dans le cadre de l'utilisation en recherche.

Parmi les 21 marqueurs, certains sont des marqueurs inflammatoires et peuvent varier en fonction de pathologies aiguës.

Ce test de dépistage pourrait être intéressant mais nécessite de définir plus précisément la population à cibler et les conditions d'utilisation. Dans l'introduction, les auteurs suggèrent de l'intégrer dans le cadre de la visite de santé annuelle proposée aux États-Unis donc sans contexte de plainte cognitive. Inversement des patients avec plaintes cognitives mais un test plasmatique négatif n'auraient pas d'explorations neuropsychologiques, le risque étant de méconnaître certains diagnostics différentiels.

Analysé par Adrien Julian, CMRR de Poitiers

Mots-clés : Alzheimer, Biomarqueurs, Détection

10. Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, Weinreb PH, Williams L, Maier M, et al. **The antibody aducanumab reduces Abeta plaques in Alzheimer's disease.** Nature 2016;537(7618):50-6.

Analyse critique : Efficacité de l'immunothérapie anti amyloïde par Aducanumab dans la clearance des plaques amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Cet article, paru en Septembre 2016 dans la revue Nature, décrit l'étude PRIME, phase 1b d'une immunothérapie anti-amyloïde par l'Aducanumab, dirigée spécifiquement sur les formes oligomériques et fibrillaires d'Aβ. Son analogue a déjà prouvé sur modèle murin sa capacité de clearance des plaques amyloïdes. L'objectif principal de cet article est d'étudier la sureté, la tolérance et les caractéristiques pharmacologiques de l'injection mensuelle de différentes doses d'Aducanumab contre placebo chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer prodromale ou au stade léger.

Il s'agit d'une étude américaine multicentrique randomisée en double insu, contre placebo, avec 4 groupes traités à 1, 3, 6 ou 10mg/kg d'Aducanumab en injection mensuelle pendant 12 mois. Une PET-amyloïde était réalisée à l'inclusion puis à 6 et 12 mois ainsi que 6 IRM tout au long du suivi. Des tests neuropsychologiques, dont MMS et CDR-SB (Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes), étaient également réalisés à 0, 6 et 12 mois.

165 patients ont été inclus entre Octobre 2012 et Janvier 2014 dans 33 centres aux Etats-Unis. L'âge médian était de 72,6 ans, avec un MMS initial de 24,2+/-3,5. 65% des patients bénéficiaient d'un traitement par anticholinestérasique ou mémantine. Les groupes placebo et traitement étaient comparables à l'inclusion. 125 patients ont complété le traitement, 40 l'ont stoppé, principalement à cause d'effets secondaires (20) et de retraits de consentement (14). Les effets secondaires notés étaient des ARIA, des céphalées, des infections urinaires et respiratoires. Les ARIA (Alzheimer's Related Imaging Abnormality), oedèmes vasogéniques transitoires déjà décrits au cours d'immunothérapie anti amyloïde, étaient dose-dépendantes (41% dans le groupe 10mg/kg) et majoritairement présentes chez les patients porteurs d'ApoE-ε4. Ces ARIA étaient le plus souvent asymptomatiques et aucune hospitalisation n'a été nécessaire. Sur les 27 patients ayant développé des ARIA, 15 ont pu poursuivre le traitement. La demi-vie médiane de l'Aducanumab était de 21 jours.

A 1 an, le traitement par Aducanumab a réduit de façon significative et dose dépendante la charge amyloïde repérée à l'imagerie par rapport au groupe placebo. Bien que l'étude ne fût pas construite pour cela, l'analyse des tests neuropsychologiques a montré un ralentissement de la progression de la maladie sous traitement basé sur le CDR-SB. Les résultats du MMS étaient plus contrastés avec un bénéfice retrouvé uniquement pour les groupes 3 et 10mg/kg.

Commentaires

Sous couvert d'une bonne tolérance en dehors des ARIA, déjà décrites au cours de ces immunothérapies, l'Aducanumab a montré son efficacité dans la clearance des plaques amyloïdes à l'imagerie. Les PET amyloïde avant et après traitement sélectionnées dans l'article sont extrêmement parlantes sur la potentielle efficacité de ce traitement à visée anti-amyloïde.

Il faut cependant rester très prudent sur l'analyse de l'efficacité clinique d'une telle clearance. En effet, cette étude de phase 1b, avec de faibles échantillons, ne permet absolument pas de conclure sur les données neuropsychologiques. La tendance semble favorable, notamment sur le CDR-SB, mais une étude de phase 3 à grande échelle est indispensable pour conclure sur l'impact clinique de l'Aducanumab. Les études ENGAGE et EMERGE sont en cours pour évaluer ce traitement, et devraient réunir 2700 patients à travers le monde.

Ces premières données radiologiques d'une immunothérapie relativement bien tolérée sont néanmoins très séduisantes et relancent l'hypothèse amyloïde comme cible des traitements anti Alzheimer.

Analysé par Guillaume Albaret, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Amyloïde, PET, Traitement



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une **composante immune et la maladie d'Alzheimer**. L'analyse critique de ces trois 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. Klein HU, Bennett DA, De Jager PL. **The epigenome in Alzheimer's disease: current state and approaches for a new path to gene discovery and understanding disease mechanism**. Acta Neuropathol 2016;132(4):503-14.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Génétique

2. Wang YY, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, Wei W, Xiang YT. **Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease**. Int J Geriatr Psychiatry 2016.

Analysé par Sophie Pilleron, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Cognition, Essai contrôlé randomisé

3. Hajek A, Brettschneider C, Luhmann D, Eisele M, Mamone S, Wiese B, Weyerer S, Werle J, Pentzek M, Fuchs A, Riedel-Heller SG, Luck T, Bickel H, Weeg D, Koppara A, Wagner M, Scherer M, Maier W, König HH, Study on Ageing C, Dementia in Primary Care Patients G. **Effect of Visual Impairment on Physical and Cognitive Function in Old Age: Findings of a Population-Based Prospective Cohort Study in Germany**. J Am Geriatr Soc 2016;64(11):2311-2316.

Analysé par Virginie Nael, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Cognition, Troubles visuels