

BiblioDem

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

Volume 13, Numéro 09 (Décembre 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. Boccardi M, Altomare D, Ferrari C, Festari C, Guerra UP, Paghera B, et al. **Assessment of the Incremental Diagnostic Value of Florbetapir F 18 Imaging in Patients With Cognitive Impairment: The Incremental Diagnostic Value of Amyloid PET With [18F]-Florbetapir (INDIA-FBP) Study.** JAMA Neurol 2016;73(12):1417-1424.

Analyse critique : Évaluation de l'apport au diagnostic de la TEP-F18-Florbetapir chez des patients présentant un déclin cognitif

Synthèse

L'étude a pour objectif d'évaluer la place du TEP-F18-Florbetapir dans le diagnostic positif de MA auprès de patients présentant un déclin cognitif. Elle a été menée en Italie auprès de 18 consultations spécialisées (gériatriques et neurologiques). Les patients de l'étude (n=228) ont été inclus consécutivement. L'âge moyen était de 70,5 (ET=7) ans. Le diagnostic reposait sur les critères cliniques classiques avec une méthodologie habituelle d'une consultation de mémoire. Il s'agissait de 165 patients avec un diagnostic de MA (dont 54,5% à un stade de symptômes légers) et de 63 patients avec un autre diagnostic (dont 31,7% à un stade de symptômes légers). Pour les patients diagnostiqués « MA », 35% avaient un examen TEP négatif et pour les patients diagnostiqués « non MA », 48% avaient un examen TEP positif. Les cliniciens ont ensuite repris les critères diagnostiques et les données de la TEP. Le diagnostic « a été révisé » chez 46 patients MA à TEP négative soit 79% des cas. La révision des dossiers a été majoritairement faite pour un diagnostic de DFTc puis pour celui de démence vasculaire. Le diagnostic n'a pas été révisé chez 14 patients « non MA » (47%) malgré les données positives de la TEP, la charge amyloïde n'étant pas jugée pathognomonique d'une MA.

La modification du diagnostic a entraîné une modification des mesures thérapeutiques telles que la prescription ou non d'un traitement spécifique de la MA.

Les auteurs soulignent l'apport indéniable de l'examen « dans la pratique clinique » même si la place de l'examen et le poids que le clinicien lui donne dans son diagnostic final reste à définir. Il pourrait devenir particulièrement important aux stades précoces des maladies et très certainement dans les essais pharmacologiques.

Commentaires

Cet article soulève un certain nombre de questions. Quelle est la place des nouveaux outils telle que la TEP dans le diagnostic clinique voire y en-a-t-il un ? La question en filigrane est clairement celle du coût et celle de la rationalisation des divers examens et de leur place. Dans ce travail, les auteurs posent uniquement la question de l'apport du TEP-F-18-FLORBETAPIR au « raisonnement clinique » versus le raisonnement seul même si le diagnostic final (anatomopathologie) n'est pas disponible. On aimerait savoir ce que cela a changé en pratique pour les malades outre la prise ou non de traitements. Evidemment les critères cliniques « seuls » et la rigueur de leur utilisation sont une vraie limite quant à un diagnostic optimal. Le vrai bémol de cette étude est de suggérer que le diagnostic optimal et opérationnel est le modèle amyloïde. Enfin, on comprend implicitement que la consultation de mémoire, pour être opérationnelle, doit être capable de dire MA ou autre démence, évacuant les autres causes de son sérail avec le choix d'optimiser le diagnostic positif des maladies démentielles.

On attend maintenant des études utilisant des logiciels diagnostiques issus de l'intelligence artificielle (critériologie et arbres diagnostiques) sans médecin et sans psychologue dont le poids financier dégagé permettra de payer un, deux ou trois examens paracliniques pour classer mieux les étiologies supposées du déclin cognitif. On rappelle que si on a beaucoup progressé, le pourquoi du comment des différentes étiologies, leurs associations et conflits d'intérêts éventuels restent nébuleux et que dans les consultations de mémoire, il y a des malades à accompagner tant bien que mal en fonction de leurs symptômes cognitifs, comportementaux et psychosociaux. La science oui, trois fois oui. Mais le principe de réalité des malades et de leur déclin avéré ou supposé est aussi là.

Analysé par Catherine Thomas-Anterion, Lyon

Mots-clés : Alzheimer, Démence, Diagnostic, PET

2. Callahan CM, Boustani MA, Schmid AA, LaMantia MA, Austrom MG, Miller DK, et al. **Targeting Functional Decline in Alzheimer Disease: A Randomized Trial.** Ann Intern Med 2016.

Analyse critique : Cibler le déclin fonctionnel dans la maladie d'Alzheimer : un essai randomisé

Synthèse

Les auteurs ont testé une prise en charge de thérapie occupationnelle à domicile sur une longue durée (2 ans) en complément d'une prise en charge collaborative entre centres de soins primaires et secondaires assurés par une IDE coordinatrice versus uniquement cette prise en charge optimisée. Le groupe de patients témoins est donc loin de bénéficier d'une prise en charge usuelle. L'intervention a consisté en des séances à domicile dirigées par un « occupational therapist » avec l'objectif de mobiliser les capacités fonctionnelles et d'éduquer la dyade patient/aidant. Trois cycles d'intervention devaient être exécutés : le 1er : 8 sessions de 1h30 chaque semaine pendant 4 mois ; à chaque visite, le professionnel introduit une nouvelle tâche. Le 2ème cycle est articulé autour de 8 sessions chaque mois pendant 8 mois. Le 3ème cycle est composé de 8 visites au cours de la deuxième année. Au total, chaque dyade reçoit 24 sessions par 1 ou plus ergothérapeute(s) et un assistant. La formule ressemble au fonctionnement des ESA (équipes spécialisées Alzheimer) avec les assistants de soins en gériatrie qui ne participent pas à l'évaluation ni à l'élaboration du plan de soins.

L'indicateur principal était la fonction mesurée par l'ADCD-ADL. 180 patients ont été inclus (91 dans le groupe intervention et 89 dans le groupe témoin, le MMSE moyen était de 19 et l'âge moyen inférieur à 80 ans). Sur 2 ans, les processus de soins ne différaient pas (consommation d'anti-démence, d'antidépresseur, consultations spécialiste...). Les principales activités travaillées étaient les transferts (66,5% des visites), la mobilité, le levé.

A 2 ans, il n'y avait aucune différence au niveau de l'autonomie, de l'activité physique (mesurée avec SPPB), de la sarcopénie (SPSM), des troubles du comportement (NPI), de l'état de santé ou de l'anxiété. Il n'y avait aucune différence non plus aux temps intermédiaires à part pour la sarcopénie à 6 mois.

Commentaires

Difficile de tirer des conclusions de cet essai, même si le suivi est plutôt bon (plus de 60% à 2 ans), la taille d'échantillon est limitée et les patients du groupe témoin bénéficient déjà d'une prise en charge optimisée ayant montré une efficacité sur la qualité de vie et les troubles du comportement dans un essai précédent (en comparaison avec une prise en charge usuelle). Il n'y a pas de critères d'inclusion spécifiques en dehors de ceux usuels pour ce type d'essai, donc chaque patient répondant à ces critères a pu être inclus indépendamment de ses besoins ou des besoins ressentis par le clinicien. L'absence de ciblage des patients requérant un soutien à domicile a pu contribuer à l'inefficacité de cette stratégie. Enfin, le rationnel expliquant le choix du contenu des séances est trop succinctement expliqué.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Déclin fonctionnel, Essai contrôlé randomisé

3. Donovan NJ, Okereke OI, Vannini P, Amariglio RE, Rentz DM, Marshall GA. **Association of Higher Cortical Amyloid Burden With Loneliness in Cognitively Normal Older Adults.** JAMA Psychiatry 2016;73(12):1230-1237.

Analyse critique : Association d'une charge amyloïde corticale supérieure au sentiment de solitude chez des personnes âgées « cognitivement normales ».

Synthèse

Il s'agit d'une analyse transversale de 79 personnes âgées (≥ 65 ans) de la Harvard Aging Brain Study, cognitivement normales (selon les scores aux tests Clinical Dementia Rating, Wechsler Logical Memory et Mini-Mental State Examination). Le sentiment de solitude a été déterminé à partir de 3-items de l'UCLA Loneliness Scale : fréquence d'apparition du sentiment d'isolement, d'exclusion et de manque de compagnie (échelle de 1-jamais à 4-souvent, étendue du score total 3-12). La charge amyloïde corticale, marqueur cérébral de la Maladie d'Alzheimer (MA), a été mesurée par tomographie par émission de positons Pittsburgh Compound B (PiB-PET).

L'association entre la charge amyloïde corticale et le sentiment de solitude a été étudiée au travers de modèles de régression linéaire et logistique, ajustés sur l'âge, le sexe, le génotype apolipoprotéine E (ApoE), le statut socioéconomique (score Hollingshead sur l'éducation et la profession), la dépression (Geriatric Depression Scale (GDS)), l'anxiété (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) et le réseau social. L'interaction entre la charge amyloïde et ApoE sur le sentiment de solitude a été testée.

L'échantillon d'analyse comportait 43 femmes et 36 hommes de moyenne d'âge 76 ans. Le score moyen de solitude était de 5,3 (étendue 3-10). Peu de sujets apparaissaient « dépressifs » (8% avec GDS > seuil de 11), ou « anxieux » (6% avec HADS > seuil de 8). Après ajustement sur l'ensemble des facteurs de confusion, la charge amyloïde a été significativement associée au sentiment de solitude ; comparé aux sujets dans le groupe amyloïde-négatif, ceux du groupe amyloïde positif (32%, distribution PiB > 1,2) avait 7,5 fois plus de risque d'expérimenter un sentiment de solitude (IC 95% [1,7-34,0], $p=0,01$). Un score GDS supérieur et un âge plus jeune étaient également significativement et indépendamment associés au sentiment de solitude. Les associations entre PiB et solitude étaient plus fortes chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ du génotype ApoE (28% de l'échantillon, p interaction= $0,01$).

Commentaires

Il s'agit d'une belle étude menée au sein d'une population en relativement bonne santé, qui s'appuie sur des instruments de mesures validés et qui met en avant le sentiment de solitude comme un symptôme psychosocial précoce de la maladie d'Alzheimer, indépendamment du statut dépressif.

Il est intéressant de noter que le sentiment auto-déclaré de solitude est ici non corrélé à la mesure objective du réseau social (4 domaines : le participant vit seul ? a des visites mensuelles de proches ? est membre d'un groupe / communauté ? a des activités religieuses ?), et on peut se demander si l'auto-perception plus largement ne serait pas un marqueur précoce de la maladie d'Alzheimer.

Ces résultats méritent d'être répliqués dans d'autres études avec des échantillons de grande taille et un design longitudinal, pour étudier notamment (i) le sens causal de la relation charge amyloïde – solitude car des changements cérébraux précoces peuvent prédisposer au sentiment de solitude qui peut lui-même promouvoir l'accumulation d'amyloïde cérébrale (effets circulaires au cours du temps ?) (ii) l'association de ce potentiel marqueur préclinique avec le risque de développer une MA dans le temps.

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

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, PET, Solitude

4. Kantarci K, Lesnick T, Ferman TJ, Przybelski SA, Boeve BF, Smith GE, et al. **Hippocampal volumes predict risk of dementia with Lewy bodies in mild cognitive impairment.** Neurology 2016.

Analyse critique : Le volume hippocampique prédit le risque de démence à corps de Lewy dans le MCI

Synthèse

160 patients MCI ont bénéficié initialement d'une IRM 3T avec mesure du volume hippocampique puis ont été suivis sur 2 ans en moyenne (0,7-8,1 ans). 20 patients (13%) ont évolués vers une démence à corps de Lewy probable (DCL) et 61 patients (38%) vers une maladie d'Alzheimer (MA). Le groupe de patients ayant progressé vers une MA avait une fréquence plus importante de femmes et de porteurs APO E4 par rapport au groupe ayant progressé vers une DCL. Il avait aussi un score globale à la Mattis en moyenne plus bas par rapport au groupe ayant progressé vers une DCL avec un MMS similaire.

Les types de MCI étaient répartis de la façon suivante : 89 MCI amnésique single-domain (56%), 34 MCI amnésique multiple-domain (21%) et 37 MCI non amnésique (23%). La moitié des patients MCI ayant progressé vers une DCL étaient des MCI non amnésique et la majorité des patients (69%) MCI ayant progressé vers une MA étaient des MCI amnésiques. Des caractéristiques cliniques de DCL (syndrome parkinsonien, hallucinations, fluctuations, troubles du comportement en sommeil paradoxal) étaient présentes chez la majorité des patients MCI ayant évolué vers une DCL (95%) avec pour certains 2 signes ou plus (80%) ou 3 signes ou plus (45%) dès l'évaluation initiale. Peu de patients MCI ayant progressé vers une MA (11%) avaient 1 signe clinique de DCL et aucun n'en avait 2 à l'évaluation initiale.

Le volume hippocampique était plus petit dans le groupe ayant évolué vers une MA que dans le groupe ayant évolué vers une DCL. La majorité des patients MCI ayant évolué vers une DCL (85%) avaient un volume hippocampique normal et la majorité des patients MCI ayant évolué vers un MA (61%) avaient une atrophie hippocampique. Pour un patient MCI avec un volume hippocampique normal, le risque d'évolution (modèle compétitif) vers une MA était de 0,56 et vers une DCL de 4,22 (après ajustement sur le type de MCI).

Les atteintes cognitives non-amnésiques (en particulier attention et visuo-spatiales) augmentent le risque de DCL chez le MCI. Cependant une atrophie hippocampique peut être présente chez certains de ces patients qui sont alors à la fois à risque de développer une DCL et une MA.

Commentaires

Les principales limitations de cette étude sont le faible effectif et l'absence de vérification autopsique du diagnostic. Ce travail montre clairement que la distinction des patients MCI à risque de MA et DCL ne peut pas être faite uniquement sur le type de MCI. Cette étude suggère qu'un volume hippocampique normal augmente le risque de DCL (par rapport au risque de MA) dans les MCI.

Analysé par Frédéric Torny, CMRR de Limoges

Mots-clés : Alzheimer, Démence à corps de Lewy, Volume hippocampique

5. Lampela P, Tolppanen AM, Tanskanen A, Tiihonen J, Lavikainen P, Hartikainen S, et al. **Use of antimentia drugs and risk of pneumonia in older persons with Alzheimer's disease.** Ann Med 2016:1-25.

Analyse critique : Utilisation de médicaments anti-démentiels et risque de pneumonie chez la personne âgée atteinte de la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Les malades d'Alzheimer (MA) sont plus sujets aux pneumonies et plus à risque de décéder d'une pneumonie. Une récente étude a montré un risque de pneumonie plus élevé chez les patients sous Donepezil par rapport à ceux sous Rivastigmine.

La présente étude avait pour objectif de comparer le risque de pneumonie associé à l'utilisation d'inhibiteurs de la cholinestérase (formes orale et transdermique de la Rivastigmine et la Galantamine) et la Mémantine chez des patients atteints de MA diagnostiqués cliniquement entre 2005 et 2011 en Finlande incluses dans la MEDALZ-study.

L'analyse a porté sur 65 481 patients pour lesquels un seul médicament a été prescrit.

Les résultats ont montré que le risque de pneumonie était plus élevé chez les utilisateurs de Rivastigmine (HR=1,14 ; IC95% 1,06-1,23) et de Mémantine (HR = 1,59 ; IC95% 1,48-1,71) comparés à ceux sous Donepezil. Quand les auteurs ont distingué la forme orale et transdermique de la Rivastigmine, seule la forme transdermique était significativement associée à un risque de pneumonie plus élevé (HR : 1,15 ; IC95% : 1,04-1,27) alors que l'association avec la forme orale n'atteignait pas la significativité même si le HR suggère un risque plus élevé (HR : 1,08 ; IC95% : 0,98-1,19).

L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la cholinestérase et de Mémantine était également associée à un risque de pneumonie plus élevé (HR : 1,25 ; IC95% : 1,17-1,35).

Les auteurs expliquent ces résultats comme plus lié à la sévérité de la MA ou les comorbidités qu'aux caractéristiques même des médicaments.

Commentaires

C'est une étude bien construite, méthodologiquement rigoureuse. Cependant, je n'ai pas été convaincue par la discussion. Les auteurs n'ont pas d'information concernant la sévérité de la MA ou d'autres symptômes associés comme les troubles du comportement (ils le soulignent d'ailleurs dans les limites).

D'autres études prenant en compte la sévérité de la maladie ou d'autres comorbidités sont nécessaires pour mieux comprendre ces résultats. Néanmoins, cette étude a l'avantage d'attirer l'attention sur la susceptibilité des malades d'Alzheimer à d'autres pathologies.

Analysé par Sophie Pilleron, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Inhibiteurs cholinesterase

6. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, Faul JD, Levine DA, Kabeto MU, et al. **A Comparison of the Prevalence of Dementia in the United States in 2000 and 2012.** JAMA Intern Med 2016.

Analyse critique : Une comparaison de la prévalence de la démence aux États-Unis en 2000 et 2012

Synthèse

Les auteurs ont comparé les données de prévalence de la démence dans un échantillon représentatif de la population américaine dans le cadre de l'enquête nationale HRS (Health and Retirement Study) en 2000 (10 546 sujets) et 2012 (10 511 sujets).

Le diagnostic de démence est porté par un algorithme validé identique dans les deux vagues d'enquête basé sur les performances cognitives, les IADL et l'avis d'un informant si disponible. Le taux de participation est identique et très élevé (88-89%) dans les deux études.

La prévalence de la démence passe de 11,6% à 8,8% soit une baisse de 24% ce qui est considérable. La prévalence des sujets classés "Cognitive Impairment no Dementia" (CIND) baisse également de 21,2% à 18,8%. Cette baisse est en partie expliquée par la progression du niveau d'études, mais l'impact des facteurs de risque vasculaires est nul puisqu'ils augmentent notablement en 10 ans (l'obésité des américains passe de 23 à 35% dans la même période et le diabète des sujets âgés de 9 à 21% !). Les auteurs ont aussi pris en compte l'évolution des revenus, de la structure sociale de la population. C'est la première étude confirmant cette baisse avec un échantillon représentatif d'une nation.

Commentaires

Très important résultat même si la sélection de l'échantillon n'est pas clairement présentée. Les taux de participation étant identiques, on est conforté dans l'idée que la démence, et probablement la maladie d'Alzheimer, recule. Près de 25% en dix ans c'est considérable ! Va-t-on vers un triomphe non planifié, un de plus, S'agit-il d'une conséquence des progrès de l'hygiène au XXe siècle ? Pourquoi pas...

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Prévalence

7. Lemstra AW, de Beer MH, Teunissen CE, Schreuder C, Scheltens P, van der Flier WM, et al. **Concomitant AD pathology affects clinical manifestation and survival in dementia with Lewy bodies.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016.

Analyse critique : La pathologie concomitante d'une composante Alzheimer affecte les manifestations cliniques et la survie dans la démence à corps de Lewy (DCL)

Synthèse

L'objectif de l'étude (111 sujets DCL [critères McKeith 2005] avec biomarqueurs LCR, issus de l'Amsterdam Dementia Cohort) est d'évaluer l'impact de la présence d'anomalies biologiques caractéristiques de l'Alzheimer (Tau, amyloïde β 1-42 avec étude du ratio Tau/A β 42 dans le LCR) sur le cours des démences à corps de Lewy (présentation clinique, déclin cognitif, taux d'entrée en EHPAD, survie). Les données de 82 participants ont été collectées de manière longitudinale (suivi moyen de 1,65 année). Les sujets avec un profil Alzheimer sur les biomarqueurs du LCR (DCL/AD+) (n=42, 38%) avaient un déficit cognitif mnésique plus marqué, plus de manifestations hallucinatoires, un risque de mortalité plus important et un risque d'institutionnalisation plus marqué que les individus DCL sans biomarqueurs Alzheimer (DCL/AD-). À l'inclusion, les sujets DCL/AD+ étaient également plus âgés et avaient une plus grande fréquence de l'allèle ApoE4. Les biomarqueurs LCR pour l'Alzheimer pourraient donc, pour les auteurs, constituer un marqueur pronostique dans la DCL.

Commentaires

Les conclusions des auteurs étaient déjà rapportées dans plusieurs études antérieures pour lesquelles la composante Alzheimer était évaluée soit post-mortem, soit à partir d'imagerie amyloïde (PiB-PET). Dans la présente étude, les participants étaient à un stade peu avancé de la pathologie (MMSE autour de 23/30), ce qui est intéressant pour évaluer l'impact précoce de la composante Alzheimer sur le cours des DCL. Au niveau français, un outil comme la BNA (Banque Nationale Alzheimer) devrait permettre plus facilement d'attribuer le double diagnostic AD+DCL, ce qui peut être intéressant, à terme, dans les stratégies de prise en charge, notamment si des traitements modificateurs du cours de la maladie parviennent à atteindre la commercialisation. Dans la présente étude, cependant, certains paramètres n'étaient pas pris en compte dans l'analyse, comme les traitements médicamenteux associés qui peuvent impacter les résultats présentés.

Analysé par Renaud David, CMRR de Nice

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Démence à corps de Lewy, Tau

8. Liu-Ambrose T, Best JR, Davis JC, Eng JJ, Lee PE, Jacova C, et al. **Aerobic exercise and vascular cognitive impairment: A randomized controlled trial.** Neurology 2016.

Analyse critique : Exercice aérobie et troubles cognitifs vasculaires : Un essai contrôlé randomisé.

Synthèse

Les auteurs de cet article ont réalisé un essai contrôlé randomisé en simple aveugle visant à produire des éléments de preuve concernant l'efficacité d'un programme d'entraînement d'exercice aérobie de 6 mois sur les fonctions cognitives chez des personnes âgées avec des troubles cognitifs vasculaires ischémiques sub-corticaux légers (SIVCI). L'essai comprenait 2 phases : 6 mois d'intervention puis 6 mois de suivi. L'intervention (AT) consistait en des sessions de 60 minutes dont 40 minutes de marche, 3 fois par semaine. Le groupe témoin (CON) n'a reçu que des conseils d'éducation à la santé. Les participants sont des adultes ayant un diagnostic clinique de SIVCI (présence de maladie ischémique des petits vaisseaux et syndrome cognitif selon les résultats aux MMSE et MoCA). Les critères principaux étaient les scores à l'ADAS-Cog, l'EXIT-25 et l'ADCS-ADL et les critères secondaires les fonctions exécutives et les capacités cardiovasculaires, le niveau d'activité physique et des marqueurs physiologiques. Les analyses ont évalué les différences entre les 2 groupes (AT et CON) en fonction des critères choisis en utilisant des modèles mixtes. 70 participants ont été randomisés avec 35 sujets dans chaque groupe. L'âge moyen dans les 2 groupes était d'environ 74 ans. A 6 mois à la fin de l'intervention, seule une différence de changement des performances à l'ADAS-Cog a été retrouvée chez le groupe AT (différence=1,7 ; p=0,02). Après les 6 mois de suivi, cette différence a diminué et n'était plus significative. Pour l'EXIT-25 et l'ADCS-ADL, une faible différence non significative a été retrouvée à 6 mois mais plus à 12 mois pour l'EXIT-25. Pour les critères secondaires, des différences significatives entre les 2 groupes ont été retrouvées pour le test de marche (6MWT) et la tension sanguine diastolique en faveur du groupe AT mais ces effets n'ont pas persisté à 12 mois. L'adhérence des sujets aux exercices du groupe AT était de 68%. Cet essai prouve de concept suggère que l'activité aérobie peut être bénéfique à la fonction cognitive et réduire le risque cardiovasculaire chez des adultes avec un léger SIVCI.

Commentaires

Essai intéressant même s'il échoue à montrer un effet de l'activité aérobie sur la cognition sur le long terme. L'ADAS-Cog n'est peut-être pas assez sensible au changement pour montrer une différence sur 6 mois. L'essai ne montre pas non plus d'effet sur les fonctions exécutives et les ADL. De plus, l'activité physique 3 fois par semaine à une intensité de 60-70% de réserve de fréquence cardiaque n'est peut-être pas assez intense pour montrer d'avantage d'effet.

Analysé par Leslie Grasset, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Essai contrôlé randomisé, Troubles cognitifs

9. Luck T, Then FS, Schroeter ML, Witte V, Engel C, Loeffler M, et al. **Prevalence of DSM-5 Mild Neurocognitive Disorder in Dementia-Free Older Adults: Results of the Population-Based LIFE-Adult-Study.** Am J Geriatr Psychiatry 2016.

Analyse critique : Prévalence du trouble neurocognitif mineur d'après le DSM-5 chez les personnes âgées non démentes : résultats de la cohorte LIFE-Adult-Study.

Synthèse

Le « trouble neurocognitif mineur » miNCD est une nouvelle entité introduite par le DSM-5. Cette étude a pour objet de décrire le miNCD et de le comparer au « Mild Cognitive Impairment » MCI dans une population âgée non démente.

LIFE-Adult-Study est l'étude observationnelle d'une cohorte de 10 000 personnes âgées de 40 à 79 ans, résidents de Leipzig en Allemagne, suivies entre août 2011 et novembre 2014. Ces personnes ont consenti au recueil de leurs données démographiques et leurs antécédents médicaux, puis elles ont été évaluées par une échelle de dépression, un questionnaire diagnostique de troubles mentaux d'après DSM-4, et un entretien à la recherche d'une plainte cognitive, d'un déclin cognitif et/ou d'une perte d'autonomie (ADL). Six domaines cognitifs ont été explorés grâce à une batterie cognitive complète CERAD, une épreuve TMT-A et TMT-B et une épreuve de cognition sociale (« reading the mind in the eyes »). Suite à ce bilan, les sujets non déments ont été classés en miNCD et maNCD selon le DSM-5. Les critères de MCI ont aussi été appliqués à cette population.

Le groupe d'étude était composé de 1 080 sujets âgés de 60 à 79 ans : 44,7% femmes et 55,3% hommes, d'âge moyen 69,7 ans. 222 (20,3%) étaient miNCD. Il n'y avait pas de différence entre les hommes et les femmes mais la prévalence augmentait avec l'âge : 14% à 60-64 ans ; 18% à 65-69 ans ; 23% à 70-74 ans ; 25% à 75-79 ans. Les domaines les plus déficitaires étaient l'apprentissage et la mémoire (38%) et les troubles de la cognition sociale (26%). 66% avaient un déficit dans un seul domaine (25% apprentissage et mémoire, 21% troubles exécutifs, 18% cognition sociale, 9% langage, 17% attention, 10% visuoperceptifs) et 34% dans deux domaines ou plus. 237 (22%) des sujets remplissaient les critères de MCI, dont 65% étaient limités à un domaine (17% MCI amnésique, 48% MCI non amnésique) et 36% avaient un déficit multidomaine (23% MCI multidomaine amnésique et 13% MCI multidomaine non amnésique).

Tous les sujets miNCD étaient inclus dans les cas de MCI. À l'inverse, 15 sujets MCI ne répondaient pas aux critères miNCD car une cause psychiatrique (dépression majeure ou schizophrénie) ne pouvait pas être exclue, d'après l'échelle CES-D (Center of Epidemiologic Studies Depression scale). Ainsi le taux de recouvrement des diagnostics miNCD et MCI était très élevé : 98,6%.

Commentaires

Étude intéressante sur l'application en population générale des critères de la nouvelle entité « trouble neurocognitif mineur » miNCD d'après le DSM-5. La prévalence du miNCD accroît avec l'âge. Les critères MCI sont plus larges car ils n'excluent pas une possible cause psychiatrique.

Analysé par Leslie Cartz-Piver, CMRR de Limoges

Mots-clés : Dépression, MCI, Prévalence, Trouble cognitive

10. Pegueroles J, Vilaplana E, Montal V, Sampedro F, Alcolea D, Carmona-Iragui M, et al. **Longitudinal brain structural changes in preclinical Alzheimer's disease**. *Alzheimers Dement* 2016.

Analyse critique : Changements longitudinaux de la structure cérébrale en phase préclinique de la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

L'étude porte sur 98 sujets cognitivement sains et âgés de plus de 55 ans lors de leur inclusion dans la cohorte américaine Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). L'objectif était d'évaluer directement les changements de la structure du cerveau sur 2 ans de suivi à l'aide de mesures d'IRM et notamment du logiciel FreeSurfer à partir duquel la visualisation de l'amincissement, de la préservation ou de l'épaississement au cours du temps de zones spécifiques du cortex cérébral sont identifiables. Différents stades précliniques de la maladie définis à partir des niveaux de bêta-amyloïde (A β) et tau présents dans le liquide cébrospinal ont été comparés. Parmi les 98 sujets, 59 sujets ne présentaient pas des niveaux anormaux de protéines A β ou Tau et ont été classés en « stade 0 » (i.e. A β - et Tau-), 28 en « stade 1 » (A β +/Tau-) et 11 en « stade 2/3 » (A β +/Tau+). Afin de tenir compte de l'impact potentiel de la durée des stades sur les résultats, des analyses complémentaires ont été effectuées uniquement chez les sujets qui sont restés dans un même stade tout au long du suivi, appelés stade 0 plus* (n=24), stade 1 plus* (n=8) et stade 2 plus* (n=7).

Les résultats de cette étude montrent que la dynamique corticale en phase préclinique de la MA suit bien une trajectoire longitudinale en deux phases à travers les différents stades. Les sujets stade 0 étaient associés à une atrophie corticale progressive, ce qui reflète vraisemblablement les changements au cours du vieillissement normal. En stade 1, une atténuation des taux d'atrophies cérébrales a été observée à travers les hémisphères cérébraux, à l'exception des régions temporales médiales. Et au contraire, les sujets en stade 2/3 ont montré une atrophie accrue dans les régions temporopariétales, en particulier dans les lobes temporaux médians. Les changements débutent par l'épaississement cortical pathologique dans certaines zones liées à l'accumulation de bêta-amyloïde et évoluent vers l'atrophie une fois que l'effet synergique toxique de tau prédomine. Ces résultats ont des implications directes dans les essais cliniques chez des sujets ayant une MA préclinique, tant dans l'utilisation de l'IRM comme marqueur d'efficacité que dans la sélection des sujets.

Commentaires

Cette étude longitudinale apporte de beaux résultats et une meilleure compréhension des changements cérébraux à différents stades préclinique de la MA en s'appuyant sur des outils de mesure standardisés et des données issues d'une cohorte bien caractérisée en biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer. Les principales faiblesses restent le faible effectif du groupe de stade 2/3 (n=11) ainsi que l'évaluation indirecte de l'amylose cérébrale et de la pathologie neurofibrillaire à travers des biomarqueurs du liquide cébrospinal qui ne peuvent évaluer la topographie des anomalies.

Analysé par Maude Wagner, Isped

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

11. Skrobot OA, Attems J, Esiri M, Hortobagyi T, Ironside JW, Kalaria RN, King A, Lammie GA, Mann D, Neal J, Ben-Shlomo Y, Kehoe PG, Love S. **Vascular cognitive impairment neuropathology guidelines (VCING): the contribution of cerebrovascular pathology to cognitive impairment.** Brain 2016.

Analyse critique : Critères neuropathologiques de troubles cognitifs vasculaires : contribution de la pathologie cérébrovasculaire au déficit cognitif

Synthèse

L'objectif de cette étude était d'établir des critères neuropathologiques de déficit cognitif vasculaire.

Les critères proposés ont été établis après discussion et avis de 9 neuropathologistes suite à une analyse de la littérature. Des définitions ont été précisées pour les lésions cérébrales à évaluer, les techniques utilisées ont été précisées ainsi que les régions cérébrales d'intérêt.

Ces critères étaient reproductibles.

Les 9 neuropathologistes ont analysés les tissus cérébraux selon les recommandations proposées, en aveugle de la clinique. 113 cerveaux ont été étudiés venant de personnes ayant fait un don du cerveau et ayant eu un bilan neuropsychologique dans l'année précédant le décès. Les critères d'exclusion étaient la présence d'une pathologie neurologique autre que vasculaire.

Une analyse de régression multiple a permis de corrélérer les lésions et les régions associées à un déficit cognitif (démence ou trouble cognitif mineur). 7 lésions étaient prédictives d'un déficit cognitif vasculaire : artériolosclérose, dilatation des espaces périvasculaires, angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) leptoméningée, perte myélinique, microinfarctus, infarctus lacunaires et larges. Le modèle retenu basé sur la présence d'au moins un infarctus large, AAC leptoméningée occipitale modérée/sévère et artériolosclérose modérée/sévère dans la substance blanche occipitale montrait une sensibilité de 54,2 % et une spécificité de 86,2 %. Ce modèle permettait d'estimer le risque que la pathologie cérébrovasculaire contribue au déficit cognitif (le risque augmente avec le nombre de critères présents).

Commentaires

Cet article est très intéressant puisqu'il propose des critères anatomopathologiques de troubles cognitifs vasculaires, pour lesquels il n'y a pas, à ce jour de consensus largement accepté. La méthode repose sur un groupe d'experts qui a dans un premier temps défini les analyses pertinentes en combinant et améliorant ce qui était proposé dans la littérature.

Cependant le modèle proposé est légèrement décevant puisqu'il apparaît peu sensible. Certaines des lésions vasculaires n'avaient pas été mises en évidence sur les cerveaux étudiés et n'ont donc pas été prises en compte dans le modèle. Il faut rappeler aussi que ce modèle est basé sur des cerveaux ne présentant pas de pathologie neurodégénérative associée. Ce travail semble donc être une bonne base de réflexion pour définir et valider des critères neuropathologiques de troubles cognitifs vasculaires sur de plus larges cohortes.

Analysé par Aurélie Mouton, CMRR de Nice

Mots-clés : Anatomopathologie, Trouble cognitif



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une **composante immunitaire 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. Burke SL, O'Driscoll J, Alcide A, Li T. **Moderating risk of Alzheimer's disease through the use of anxiolytic agents**. Int J Geriatr Psychiatry 2016.

Analysé par Karine Pérès, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Antidépresseur, Anxiété

2. Itzhaki RF. **Herpes and Alzheimer's Disease: Subversion in the Central Nervous System and How It Might Be Halted**. J Alzheimers Dis 2016;54(4):1273-1281.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, HSV1, Prévention

3. Ryan NS, Nicholas JM, Weston PS, Liang Y, Lashley T, Guerreiro R, Adamson G, Kenny J, Beck J, Chavez-Gutierrez L, de Strooper B, Revesz T, Holton J, Mead S, Rossor MN, Fox NC. **Clinical phenotype and genetic associations in autosomal dominant familial Alzheimer's disease: a case series**. Lancet Neurol 2016.

Analysé par Adrien Julian, CMRR de Poitiers

Mots-clés : Alzheimer, Génétique