

## BiblioDem

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

Volume 14, Numéro 01 (Janvier 2017)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 7

La **veille bibliographique** est réalisée chaque semaine à partir de la base de données bibliographique PubMed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) qui répertorie la littérature scientifique internationale.

Les **bulletins sont archivés** sur les pages du Centre de Documentation de l'ISPED : [http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR\\_HTML\\_BIBLIONET.aspx](http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx)

 **BiblioDem**, la base de données cumulative est disponible : <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>

**Mots-clés.** Chaque référence a été indexée, les termes retenus permettent d'interroger la base **BiblioDem**. (<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>)

Les articles et analyses présentant un intérêt pour la **cohorte Memento** sont signalisés comme tels.

**Accès aux documents** (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les textes des articles présentés sont disponibles en format pdf sur demande à : [Coralie Thore](#)

**Format des références** (liste présentée par ordre alphabétique d'auteur)

Auteur(s). **Titre.** Source.

**Analyse critique** (titre traduit, Synthèse, Commentaires)

**Analysé par** (lecteur de l'article)

**Mots-clés**

1. Boccardi V, Baroni M, Smirne N, Clodomiro A, Ercolani S, Longo A, Ruggiero C, Bruni AC, Mecocci P. **Short-Term Response is not Predictive of Long-Term Response to Acetylcholinesterase Inhibitors in Old Age Subjects with Alzheimer's Disease: A "Real World" Study.** J Alzheimers Dis 2017;56(1):239-248.

**Analyse critique :** La réponse à court terme aux inhibiteurs de la cholinestérase n'est pas prédictive de la réponse à long terme chez les sujets Alzheimer âgés : une étude dans la vraie vie.

### Synthèse

Les auteurs se proposent d'évaluer l'effet des traitements inhibiteurs de la cholinestérase en distinguant un effet initial mais aussi l'effet tardif à long terme. L'étude est rétrospective et longitudinale. Elle a concerné 628 sujets italiens dont 444 femmes, âgés de plus de 65 ans ayant bénéficié d'un traitement et d'un suivi d'au moins 3 ans. L'échantillon a été divisé en jeunes âgés (young old) et en plus âgés (old old) soit les sujets ayant un âge inférieur ou égal à 75 et supérieur à 76 ans. Les sujets les plus âgés avaient un plus faible niveau d'études, un début plus tardif et une durée moindre de la maladie, et un score de MMS plus élevé (et des ADL/IADL plus basses) à l'inclusion, sans distinction selon le genre. Le traitement le plus utilisé était le donepezil (62, 1%) puis la rivastigmine (32%). Pendant le suivi, 15,8% des patients ont reçu en plus de la mémantine. On a distingué la réponse initiale au traitement par deux mesures du score au MMS et des scores d'ADL et d'IADL. La réponse au traitement était admise lorsque le MMS à 3 mois était identique ou augmenté. La perte de points étant estimée à 1,5 à 3,3 points par an, les auteurs ont retenu comme variable attendue de progression de la maladie une perte de 2 points/ an. Dans le groupe de répondeurs, il y avait davantage de femmes, des sujets plus jeunes, avec un plus haut niveau d'études et un déficit plus important au moment de l'inclusion. Sur un suivi au long cours, les sujets considérés comme non répondeurs à la phase initiale, ont en fait eu une perte de points annuelle au MMS moindre que les sujets répondeurs : 1 point versus 1,6 ( $p < 0,0001$ ). Dans le groupe des sujets les plus âgés, les sujets non répondeurs ont eu une perte de points au MMS et dans l'échelle fonctionnelle moindre que les sujets répondeurs ( $p < 0,0001$ ) après 3 ans d'observation. Ces résultats remettent en cause le fait d'arrêter un traitement avec une mauvaise réponse initiale notamment chez les sujets les plus âgés.

Les auteurs soulignent que cette étude confirme que les sujets jeunes sont plus souvent répondeurs initiaux mais que l'évolution de leur maladie est plus rapidement défavorable et plus rapide que les sujets de plus de 75 ans, qui ont tendance à ne pas répondre initialement, voient en fait leur maladie évoluer plus favorablement sous traitement.

### Commentaires

Cet article part finalement d'un constat clinique : quoiqu'on en dise, certains patients bénéficient des anticholinestérasiques et certains plus que d'autres. Le point principal est qu'une réponse à 3 mois est un mauvais prédicteur évolutif. Attention toutefois à ne pas conclure que plus jeune, plus malade, meilleur répondeur initial, l'avenir est sombre et ne justifie pas de traitement. Ceci souligne la nécessité de mener des études soigneuses dans l'inclusion des patients notamment en termes d'âge. Il reste à revoir peut-être aussi la 1ère mesure, ici à 3 mois (temps des essais thérapeutiques surtout), le temps de 6 mois étant souvent le plus courant lors du suivi... et d'autres facteurs qui ne figurent pas ici comme les changements autres dans l'accompagnement : introduction d'aides à domicile (oui/non), admission en accueil de jour (oui/non) etc dont il y a fort à parier qu'elles étaient plus nombreuses pour les old old. Enfin, le poids des symptômes comportementaux et des traitements éventuels (antidépresseur, anxiolytique, hypnotique etc.) devrait aussi être étudié. La vraie vraie vie (real real world), c'est la prise en charge globale... En conclusion, bonne idée mais le focus de l'âge ne suffit probablement pas à identifier les différentes réponses des sujets aux traitements.

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

**Mots-clés :** Inhibiteurs cholinestérase, Prédiction

2. Clemmensen TH, Busted LM, Soborg J, Bruun P. **The family's experience and perception of phases and roles in the progression of dementia: An explorative, interview-based study.** Dementia (London) 2016 Epub.

**Analyse critique :** L'expérience et la perception des stades et des rôles de la famille dans la progression de la démence. Une étude exploratoire à partir d'entretiens.

### **Synthèse**

Cet article examine comment les parents proches d'une personne atteinte de démence affrontent les « épreuves » de la vie quotidienne dès les premiers signes de la maladie jusqu'à 6 mois après l'entrée en institution. Un modèle de stades est développé à partir d'entretiens semi-dirigés avec 14 parents (enfants, conjoints) de 8 familles. Les données ont été soumises à une analyse de contenu thématique qui montre une progression de la démence du point de vue de la famille en 3 stades. Ces stades allaient des petits changements aux adaptations de la vie quotidienne jusqu'à la perte de la gestion de la vie quotidienne.

L'analyse identifie deux archétypes de parents qui sont éprouvés différemment au cours des 3 stades : le parent protecteur (refuse le diagnostic, les aides externes, compense, assume les responsabilités quotidiennes et la continuité des identités du malade, « cache », s'épuise) et le parent décisif (initie les décisions, les actions dès le début de la maladie, est souvent rejeté par la famille, « dévoile » l'épuisement du parent protecteur, décide l'institutionnalisation).

### **Commentaires**

Analyse intéressante sur la dynamique familiale face à la démence, abordant :

- les expériences, les conflits internes et externes au cours de la progression de la maladie selon les stratégies d'adaptation des parents (protecteur ou décisif).
- les rôles, protecteurs ou décisifs, remplis et non choisis par les membres de famille (inconscients)
- le poids et les différents types de fardeaux : ex : culpabilité du parent décisif, rôle de bouc émissaire, sentiments d'incertitudes quant à la bonne décision (au stade 3).
- le type de pertes : ex : « perte des souvenirs collectifs » quand le parent protecteur ne compense plus, la famille ne sera plus la même (utile au psychologue pour accompagner les familles !)

Limites : Taille de l'échantillon assez faible, biais de recrutement, pas de modèle théorique, pas d'échelles... le terme « coping » n'est pas utilisé ...

**Analysé par Hélène Videaud, centre parkinson, service de Neurologie CHU Limoges**

**Mots-clés :** Aidant, Comportement, Démence

3. Dean DC, 3rd, Hurley SA, Kecskemeti SR, O'Grady JP, Canda C, Davenport-Sis NJ, Carlsson CM, Zetterberg H, Blennow K, Asthana S, Sager MA, Johnson SC, Alexander AL, Bendlin BB. **Association of Amyloid Pathology With Myelin Alteration in Preclinical Alzheimer Disease.** JAMA Neurol 2017;74(1):41-49.

**Analyse critique :** Association de la pathologie amyloïde avec l'altération de la myéline dans la maladie d'Alzheimer préclinique.

### Synthèse

Les études IRM montrent une diminution de volume et une altération de la microstructure de la substance blanche dans la maladie d'Alzheimer. L'accumulation de Béta-amyloïde et protéine tau hyperphosphorylée pourrait être responsable de l'altération de la myéline et des oligodendrocytes producteurs de myéline.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la relation entre les biomarqueurs (A $\beta$ 42, Tau, Ptau181, sAPP $\beta$ ) dans le liquide cérébro spinal (LCS) et les anomalies structurelles de la substance blanche évaluées par des nouvelles techniques IRM (taux de relaxation longitudinal R1 et transverse R2, fraction d'eau de la myéline : « myelin water fraction » MWF). Cette étude a été réalisée chez 71 participants (19H/52F), asymptomatiques (MMS>27), âgés en moyenne de 61,6 ans, présentant un risque génétique de maladie d'Alzheimer (39% porteurs d'au moins 1 allèle apoE  $\epsilon$ 4, 76% avec antécédent parental de maladie Alzheimer).

Résultats :

- Des modifications diffuses de la myéline (diminution R1, R2 et MWF) ont été retrouvées en lien avec l'âge dans l'ensemble de la substance blanche, en particulier dans les régions cérébrales de myélinisation tardive (région frontale, genou du corps calleux).
- Les mesures de relaxométrie (diminution R1, R2 et MWF) étaient négativement associées aux biomarqueurs LCS (Ttau et Ttau/a $\beta$ 42, Ptau181 et Ptau181/a $\beta$ 42, sAPP $\beta$  et sAPP $\beta$ / a $\beta$ 42) dans les zones préférentiellement atteintes par la maladie d'Alzheimer (temporo pariétales).
- Une interaction biomarqueurs et âge a été observée entre MWF et Ptau181/a $\beta$ 42 suggérant que des niveaux élevés de Ptau181/a $\beta$ 42 augmente la diminution de la fraction d'eau de la myéline MWF avec l'âge.

Discussion :

Les anomalies de la substance blanche sont précoces dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer et pourraient jouer un rôle physiopathologique important. Des études montrent que la protéine basique de la myéline, composant majeur de la myéline, se lie à la protéine A $\beta$  et inhibe la formation de fibrilles A $\beta$ , jouant un rôle de régulation des dépôts d'A $\beta$ 42 et de la formation des plaques amyloïdes. Les anomalies de la substance blanche pourraient précéder la pathologie amyloïde et tau en lien avec l'âge et des facteurs génétiques (ici ApoE  $\epsilon$ 4), et être aggravées par la pathologie amyloïde.

Dans cette étude, une forte association existe entre anomalies de la myéline et taux de sAPP $\beta$ . Les protéines qui précèdent la formation d'A $\beta$ 42, incluant celles issues du clivage de la protéine précurseur amyloïde par la  $\beta$ -secrétase dont résulte des peptides précurseurs d'amyloïde plus solubles (sAPP $\beta$ ) pourraient stimuler l'altération de la myéline.

### Commentaires

Les principales faiblesses de cette étude sont le faible échantillon, la faible proportion d'hommes et la sélection des patients (à risque) qui limite la généralisation des résultats. Cette étude permet de s'interroger sur le rôle de la myéline et des peptides précurseurs de l'A $\beta$  (sAPP $\beta$ ) dans la maladie, et des nouvelles techniques IRM comme biomarqueur.

**Analysé par Frédéric Torny, CMRR de Limoges**

**Mots-clés:** Amyloïde, IRM, Marqueurs LCS

4. Gauthier S, Feldman HH, Schneider LS, Wilcock GK, Frisoni GB, Hardlund JH, Moebius HJ, Bentham P, Kook KA, Wischik DJ, Schelter BO, Davis CS, Staff RT, Bracoud L, Shamsi K, Storey JM, Harrington CR, Wischik CM. **Efficacy and safety of tau-aggregation inhibitor therapy in patients with mild or moderate Alzheimer's disease: a randomised, controlled, double-blind, parallel-arm, phase 3 trial.** Lancet 2016.

**Analyse critique** : Efficacité et tolérance d'un inhibiteur de l'agrégation de tau chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer (MA) légère à modérée. Un essai de phase III randomisé contrôlé en double insu et groupes parallèles. Lancet 2016

### **Synthèse**

Cet essai thérapeutique a été mené chez 891 MA avec un MMS de 14 à 26, comparant trois groupes parallèles : un groupe avec 125 mg de Leuco-méthylthioninium (LMTM, semblable au bleu de méthylène), un groupe avec 75 mg de LMTM et un groupe témoin avec 4 mg de LMTM supposé ne pas avoir d'action thérapeutique, mais permettant le maintien du double insu en raison de la coloration bleue des urines provoquée par le LMTM. Le suivi était de 15 mois. L'essai est globalement négatif sur les deux critères de jugement principaux (cognition avec l'ADAS Cog et fonction avec l'ADCS-ADL). En analyse secondaire préséparée, chez les sujets en monothérapie (sans traitement concomitant avec les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase), les sujets traités par le LMTM ont une évolution significativement meilleure que l'ensemble du groupe témoin. Cependant, les témoins en monothérapie à 4 mg de LMTM ont aussi une évolution significativement meilleure que ceux traités par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (laCh) et/ou la mémantine.

### **Commentaires**

Encore un résultat très décevant en phase III dans la MA après un essai phase II positif avec la même indication. Et cette fois avec un anti-tau ! A mon avis, l'interaction observée avec la prise ou non d'laCH est soit due au hasard, soit à une moindre agressivité de la maladie chez les sujets non traités par les laCH. Il est étonnant de noter que le Lancet ait accepté une discussion aussi longue pour un résultat en analyse secondaire.

**Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux**

**Mots-clés** : Maladie d'Alzheimer, Médicament, Pronostic, Thérapeutique

5. Kantarci K, Lowe VJ, Boeve BF, Senjem ML, Tosakulwong N, Lesnick TG, Spychalla AJ, Gunter JL, Fields JA, Graff-Radford J, Ferman TJ, Jones DT, Murray ME, Knopman DS, Jack CR, Jr., Petersen RC. **AV-1451 Tau and beta-Amyloid PET Imaging in Dementia with Lewy Bodies**. Ann Neurol 2017;81(1):58-67.

**Analyse critique** : TEP tau (18F-AV1451) et amyloïde (11C-PIB) dans la Maladie à Corps de Lewy

### Synthèse

Le but de cette étude était d'évaluer l'apport de la TEP tau (essentiellement) mais également de la TEP amyloïde (à un moindre degré) dans l'aide au diagnostic de la Maladie à Corps de Lewy (MCL), notamment dans le diagnostic différentiel avec la maladie d'Alzheimer (MA).

19 sujets atteints de MCL, 19 sujets atteints de MA et 95 sujets témoins ont été inclus dans cette étude.

En ce qui concerne la Tep amyloïde, les sujets atteints de MCL présentaient une fixation supérieure aux sujets témoins (SUVr global 1,56 vs 1,29), et les sujets atteints de MA présentaient une fixation supérieure aux sujets atteints de MCL et aux sujets témoins (SUVr global 2,52).

En ce qui concerne la Tep tau, après correction des comparaisons multiples, les sujets atteints de MCL ne présentaient pas de différence significative de fixation comparativement aux sujets témoins. Par contre, en l'absence de correction des comparaisons multiples, ils présentaient une augmentation de la fixation tau au niveau du cortex occipital et du cortex temporal inférieur et latéral ( $p < 0,001$ ). Les sujets atteints de MA, présentaient une importante augmentation de la fixation tau, de façon diffuse (mais respectant les aires primaires), comparativement aux sujets atteints de MCL et aux sujets témoins ( $p < 0,05$ , après correction des comparaisons multiples). La fixation la plus importante se situait au niveau du cortex temporal (interne) et du cortex pariétal.

### Commentaires

Article très intéressant, qui se lie facilement. La méthode y est bien décrite.

On y comprend rapidement l'intérêt de l'imagerie amyloïde tau et amyloïde dans le diagnostic de la MCL et son diagnostic différentiel avec la MA

Les auteurs concluent que l'analyse de la fixation tau au niveau du cortex temporal interne est une clé dans le diagnostic différentiel entre MCL et MA : si hyperfixation = MA, si normofixation = MCL.

En analyse de sous-groupes, 8 sujets atteints de MCL présentaient une fixation augmentée à la TEP amyloïde. Ce sont également ces mêmes sujets qui présentaient la fixation tau la plus forte au niveau des cortex occipital et temporal inférieur et latéral. Les auteurs avancent que ces sujets ont probablement une démence d'origine mixte (MA et MCL).

Bien sûr, ces résultats sont prometteurs mais attendent confirmation par une cohorte plus grande.

**Analysé par Marie Meyer**, Médecine Nucléaire, CHU de Bordeaux

**Mots-clés** : Amyloïde, Maladie à Corps de Lewy, PET, Tau

6. Koric L, Guedj E, Habert MO, Semah F, Branger P, Payoux P, Le Jeune F, group Cs. **Molecular imaging in the diagnosis of Alzheimer's disease and related disorders**. Rev Neurol (Paris) 2017;172(12):725-734.

**Analyse critique** : Imagerie moléculaire dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer et pathologies apparentées

### **Synthèse**

L'article fait un état des lieux des techniques d'imagerie moléculaire actuellement disponibles dans le champ des démences (métabolisme cérébral, perfusion, neurotransmission (DatScan, SPECT, MIBG SPECT), imagerie amyloïde) et propose des recommandations (collaboration entre la fédération nationale des CMRR et le Groupe Neurologie de la Société Française de Médecine Nucléaire) pour leur utilisation en pratique clinique usuelle pour l'aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des pathologies apparentées.

### **Commentaires**

L'article est très intéressant pour le clinicien en proposant, à la fois un rappel synthétique des résultats attendus des profils métaboliques en fonction des pathologies et de leurs éventuelles atypies cliniques, et des recommandations sur les indications de ces techniques en fonction des pathologies ou du profil clinique, ainsi qu'un arbre décisionnel sur l'imagerie moléculaire à préconiser en cas de déclin cognitif progressif associée à une imagerie structurale non contributive.

NB : il est en revanche tout de même dommage que les initiales définissant les centres mémoires soient mal enregistrées dans la liste des co-auteurs (CMMR au lieu de CMRR)...

**Analysé par Renaud David**, CMRR de Nice

**Mots-clés** : Alzheimer, Démence, Imagerie, Revue

7. Zhan X, Stamova B, Jin LW, DeCarli C, Phinney B, Sharp FR. **Gram-negative bacterial molecules associate with Alzheimer disease pathology**. *Neurology* 2016;87(22):2324-2332.

**Analyse critique** : Maladie d'Alzheimer et bactéries Gram négatives : une association possible ?

### Synthèse

Le rôle du peptide amyloïde dans la maladie d'Alzheimer reste inconnu. Plusieurs études ont mis en évidence la capacité de certaines bactéries à produire de façon physiologique des équivalents amyloïdes, comme constituant de biofilm par exemple. Les auteurs de cet article ont également prouvé, sur modèle animal, que l'injection de lipopolysaccharides (LPS), constituant de la membrane externe des bactéries GRAM-, suivie d'une phase d'anoxie cérébrale, était capable d'induire la formation de peptides amyloïdes, soulevant de nouveau un lien potentiel entre maladie d'Alzheimer et micro-organismes pathogènes. L'objectif de cet article est d'établir si la maladie d'Alzheimer est associée ou non à la présence, de façon intracérébrale, de bactéries Gram négatives (GRAM-).

24 cerveaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer, issus d'une biobanque de l'université de Davis en Californie, ont été examinés et comparés à 18 cerveaux de patients témoins, indemnes de troubles cognitifs. Plusieurs analyses ont été réalisées : protéiques par Western Blot et immuno histochimie, et génétiques par PCR. L'analyse par Western Blot de la protéine K99 d'Escherichia coli a mis en évidence un taux significativement plus élevé de cette protéine en intracérébral chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. L'étude par immunohistochimie du LPS a montré, chez tous les patients Alzheimer et tous les sujets témoins, une localisation de ce marqueur membranaire bactérien au niveau des neurones, de la microglie, des oligodendrocytes et de leurs précurseurs. Chez les patients Alzheimer, le LPS était également présent au niveau des plaques amyloïdes. La réalisation de PCR a permis de repérer, dans tous les cerveaux, la présence d'ADN d'Escherichia coli ainsi que de matériel génétique semblant correspondre à des souches de Shigella.

Cette étude sur cerveau humain a donc permis de mettre en évidence, par Western Blot, immunohistochimie et PCR, la présence de bactéries GRAM- dans le tissu cérébral de patients atteints de maladie d'Alzheimer mais également d'individus sains. La colocalisation du LPS avec les plaques amyloïdes renforce l'idée de l'intervention de micro-organismes pathogènes dans la cascade amyloïde et la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

### Commentaires

La découverte de pathogènes dans le cerveau de patients atteints de maladie d'Alzheimer, mais aussi dans le cerveau de sujets sains, bouleverse nos idées en émettant l'hypothèse d'un possible « microbiote intracérébral ». Cette étude est très intéressante, et peut être mise en lien avec de nombreux travaux actuels associant infections et maladie d'Alzheimer.

Sa principale force est l'utilisation de pièces anatomopathologiques de cerveaux humains. Bien entendu l'échantillon reste limité, rendant difficile les extrapolations, mais ces études sur pièces humaines sont suffisamment rares pour être soulignées. L'utilisation de différentes approches de détection bactérienne, protéique et génétique, renforce la validité des résultats.

Nous pourrions néanmoins regretter l'absence d'informations cliniques des patients ayant donné leur cerveau (sévérité de la maladie, âge de début, cause du décès...) à la faveur de descriptions précises des techniques d'histologie et d'immunohistochimie parfois difficile à appréhender.

**Analysé par Guillaume Albaret, CMRR de Bordeaux**

**Mots-clés** : Agent infectieux, Alzheimer, Amyloïde





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. Drees RM, Chattat R, Diaz A, Gove D, Graff M, Murphy K, Verbeek H, Vernooij-Dassen M, Clare L, Johannessen A, Roes M, Verhey F, Charras K, Taskforce IsH. **Social health and dementia: a European consensus on the operationalization of the concept and directions for research and practice**. Aging Ment Health 2017;21(1):4-17.

**Analysé par Camille Ouvrard**, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

**Mots-clés** : Démence, Outil d'évaluation, Relations sociales

2. Edmonds EC, Eppig J, Bondi MW, Leyden KM, Goodwin B, Delano-Wood L, McDonald CR. **Heterogeneous cortical atrophy patterns in MCI not captured by conventional diagnostic criteria**. Neurology 2016.

**Analysé par Aurélie Mouton**, CMRR de Nice

**Mots-clés** : Epaisseur corticale, IRM, MCI

3. Wachinger C, Salat DH, Weiner M, Reuter M. **Whole-brain analysis reveals increased neuroanatomical asymmetries in dementia for hippocampus and amygdala**. Brain 2016;139(Pt 12):3253-3266.

**Analysé par Maude Wagner**, Isped

**Mots-clés** : Alzheimer, Biomarqueurs, Hippocampe, Imagerie, IRM