

BiblioDem

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

Volume 14, Numéro 03 (Mars 2017)

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. Anaya C, Torrent C, Caballero FF, Vieta E, Bonnin Cdel M, Ayuso-Mateos J. **Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life.** Acta Psychiatr Scand 2016;133(5):386-98.

Analyse critique : Relation entre la réserve cognitive, la cognition, le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie dans les troubles bipolaires.

Synthèse

Il s'agit d'une étude espagnole multicentrique observationnelle ancillaire à un essai thérapeutique visant à évaluer l'impact de la réserve cognitive chez des patients bipolaires sur trois domaines : le fonctionnement cognitif, le fonctionnement psychosocial et la qualité de vie perçue par le patient. 224 patients bipolaires de type 1 ou 2 évoluant depuis 14,5 ans en moyenne, euthymiques depuis 3 mois, avec un retentissement fonctionnel de leur pathologie (correspondant à un score FAST (Functional Assessment Staging Tool) ≥ 18) ont été inclus entre 2009 et 2011.

L'évaluation de la réserve cognitive se faisait par trois mesures : l'estimation du QI pré-morbide via le subtest vocabulaire de la WAIS-III, le niveau d'éducation via le nombre d'années d'études et la réalisation professionnelle via l'échelle PRESCA-2, une échelle espagnole validée. La valeur de la réserve cognitive était établie par la moyenne des z-scores de ces trois paramètres. Le fonctionnement cognitif était évalué par une batterie neuropsychologique (testant l'attention, la vitesse de traitement, la mémoire de travail, la mémoire visuelle, la mémoire verbale et les fonctions exécutives), l'évaluation fonctionnelle par la moyenne au score FAST et l'estimation de la qualité de vie par le score SF-36. Des régressions linéaires multiples étaient effectuées pour rechercher un lien entre la réserve cognitive et ces trois paramètres.

Il n'y avait pas de différence significative entre les patients bipolaires de type 1 ou 2. Concernant la relation avec le fonctionnement cognitif, une corrélation était retrouvée avec les six domaines testés avec une plus forte corrélation ($r = 0,4$) pour la mémoire de travail, la vitesse de traitement et la mémoire verbale. Ainsi, une plus forte réserve cognitive était associée à de meilleures performances cognitives. Une plus forte réserve cognitive était également associée à un meilleur fonctionnement psychosocial évalué par la FAST ($\beta = 0,18$; $p = 0,004$). Enfin une plus forte réserve cognitive était associée à une meilleure qualité de vie sur la composante physique ($\beta = 0,16$; $p = 0,016$) mais avec une diminution de la qualité de vie sur la composante mentale ($\beta = -0,18$; $p = 0,004$). Les auteurs suggèrent que les patients avec un meilleur fonctionnement cognitif ont une meilleure connaissance de leur déficit et donc estiment leur qualité de vie plus basse sur la composante mentale.

Ces résultats suggèrent que la réserve cognitive joue un rôle important dans l'évolution et le pronostic des patients bipolaires et devrait être prise en compte dans la recherche sur les troubles bipolaires.

Commentaires

Cette étude est intéressante et suggère la prise en compte de l'état prémorbide pour expliquer des variations phénotypiques des patients bipolaires. Cependant elle comporte quelques limites. Cette étude est ancillaire à un essai randomisé et comportait donc des critères d'inclusion dépendants de l'étude princeps, ainsi les patients avec un score FAST < 17 étaient exclus ce qui limite la généralisation des résultats. Il n'y a pas de définition consensuelle de la réserve cognitive. Un des paramètres pour l'évaluer était la composante professionnelle qui correspond à un paramètre récent contrastant avec le QI et le niveau socioculturel. Ainsi l'activité professionnelle pourrait être influencée par la maladie elle-même.

Analysé par Adrien Julian, CMRR de Poitiers

Mots-clés : Cognition, Qualité de vie, Réserve cognitive

2. McKeith I, Taylor JP, Thomas A, Donaghy P, Kane J. **Revisiting DLB Diagnosis: A Consideration of Prodromal DLB and of the Diagnostic Overlap With Alzheimer Disease.** J Geriatr Psychiatry Neurol 2016;29(5):249-53.

Analyse critique : Revisite du diagnostic de démence à corps de Lewy: une considération de la démence à corps de Lewy prodromale et du chevauchement diagnostique avec la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Cet article discute le concept de démence à corps de Lewy (DCL) prodromale. Maladie à Corps de Lewy prodromale : Différents types de symptômes prodromaux sont rapportés par les patients DCL: symptômes précoces débutant 5-15 ans avant la démence (diminution de l'odorat, troubles du comportement en sommeil paradoxal, constipation, étourdissements au lever, incontinence urinaire, excès de salive, excès de transpiration), symptômes intermédiaires (épisodes confusionnels provoqués ou inexplicables, troubles psychiatriques de début tardif), symptômes tardifs (troubles cognitifs, hallucinations visuelles, syndrome parkinsonien). Ces symptômes sont communs avec ceux de la Maladie de Parkinson, ne permettant pas de différencier ces maladies à un stade précoce et il faut parler de « symptômes suggestifs d'une maladie à corps de Lewy prodromale ». Un biomarqueur doit être associé pour augmenter la spécificité vers une entité de « démence à corps de Lewy prodromale » Démence à corps de Lewy prodromale/prédéméntielle. Progression et validation : La définition de la DCL prodromale nécessite un biomarqueur à la fois valide dans les DCL typiques et atypiques. L'utilisation du Dat-scan paraît insuffisante car plus de 50% des DCL histologiques n'ont pas d'atteinte de la substance noire. D'autres biomarqueurs comme la scintigraphie myocardique au MIBG et l'immuno-marquage alpha synucléine dans des biopsies (glande salivaire, colon, peau) semblent plus sensibles mais cela reste à démontrer.

Sous-types de DCL prodromale – proposition d'une classification plus large : La DCL prodromale doit être suspectée seulement lorsque le profil clinique suggère une atteinte des fonctions supérieures. Les autres présentations cliniques sont indicatives soit d'une maladie à corps de Lewy prodromale, soit d'une maladie de Parkinson prodromale si présentation motrice. Les 3 sous-types suggérant une DCL prodromale sont :

- le variant avec troubles cognitifs légers (DLB-MCI) qui se présente généralement comme un MCI non amnésique à multiples domaines, possiblement associé à des troubles visuo-perceptifs précoces et attentionnels. La conversion de ces patients vers une DCL est plus fréquente, même que celle des MCI-amnésiques vers une MA. Le DLB-MCI correspond à la catégorie DSM-5 : « mild cognitive disorder with Lewy bodies. »

- la DCL à début confusionnel (DLB-del : delirium onset DLB) avec une confusion spontanée ou provoquée, apparaissant plusieurs mois ou années avant la démence (25% des cas DCL vs 7% des cas de MA).

- la DCL à début psychiatrique (DLB-psych) avec des troubles psychiatriques à début tardif (dépression ou psychose), typiquement réfractaires aux traitements avec une sensibilité adverse aux neuroleptiques et aux psychotropes. Ces patients présentent souvent déjà des troubles cognitifs et neurologiques légers.

Les critères de DCL prodromale nécessitent la présence d'un de ces syndromes accompagné d'au moins un biomarqueur de DCL (qui reste à définir). Ces critères doivent être testés sur une population de patients.

Commentaires

Cet article propose 3 tableaux cliniques (MCI-DCL, confusion, trouble psychiatriques à début tardif) à surveiller car à risque d'évolution vers une DCL.

Analysé par Frédéric Torny, CMRR de Limoges

Mots-clés : Démence à corps de Lewy, Diagnostique, Prodromal

3. Epelbaum S, Genthon R, Cavedo E, Habert MO, Lamari F, Gagliardi G, et al. **Preclinical Alzheimer's disease: A systematic review of the cohorts underlying the concept.** *Alzheimers Dement* 2017;13(4):454-467.

Analyse critique : Maladie d'Alzheimer préclinique : une revue systématique des cohortes sous-jacentes au concept

Synthèse

Cet article présente une revue de la littérature sur les cohortes qui étudient le concept d'Alzheimer prodromal (MA prodromale), notamment à partir des biomarqueurs cliniques, neuropsychologiques, sanguins et cérébraux. 51 études sont ainsi identifiées dont 22 transversales et 29 longitudinales, et 4 avec vérification neuropathologique.

Les critères choisis dans les études de cognition normale, de déclin cognitif et de maladie d'Alzheimer sont analysés. La Clinical Dementia Rating Scale (CDR) est la plus utilisée pour définir la cognition normale, le déclin cognitif et la démence. Parmi les tests neuropsychologiques, le MMS est le plus utilisé mais le test recommandé par les auteurs pour le diagnostic de MA prodromale est le Free and Cued Selective Reminding Test ou test de Grober et Buschke, à cause de sa sensibilité et de sa spécificité dans l'atteinte hippocampique. Une discussion très intéressante est faite autour de la cognition normale et du déclin cognitif. Des recommandations sont faites pour des études futures.

Commentaires

Important travail de l'équipe de Bruno Dubois sur le concept d'Alzheimer prodromal et son application en épidémiologie. Une des voies actuelle et future du traitement de la MA est la détection de la MA prodromale qui est le stade où le traitement anti-amyloïde ou anti-tau pourrait être efficace. Cependant, les malades ont très rarement recours au médecin à ce stade. Il est donc indispensable de traquer la maladie en population pour connaître le nombre de ces cas, indispensable à la planification des essais thérapeutiques et leur histoire naturelle avec des études épidémiologiques avec biomarqueurs.

Les auteurs ont une partie de discussion importante sur l'atteinte précoce de la vitesse et les fonctions exécutives dans la MA. Mais ils font remarquer avec raison que l'atteinte de ces fonctions n'est pas spécifique de la MA et se retrouve dans les démences d'autres causes. Peut-on en déduire que le processus pathologique de MA comme celui d'autres étiologies de démence se développe sur un cerveau préalablement fragilisé par le vieillissement ? Les auteurs ne le disent pas mais on peut vraiment le penser.

Il est dommage que les auteurs aient un peu ignoré les cohortes françaises avec biomarqueurs.

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer prodromale, MCI, Tests, Diagnostic, Épidémiologie

4. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, Coresh J, Green E, Gupta N, et al. **Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition**. JAMA 2017;317(14):1443-1450.

Analyse critique : Association entre les facteurs de risque vasculaire à « mi-vie » et une estimation des dépôts cérébraux d'amyloïde

Synthèse

L'étude ARIC-PET est une étude ancillaire de la cohorte Américaine ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) sur le PET amyloïde. Cette analyse se focalise sur 322 sujets ayant des données recueillies à l'inclusion en 1987 (visite 1, âge moyen 52 ans), avec examen clinique et évaluation des facteurs de risque vasculaires, et à la visite 5 (âge moyen 76 ans) où un PET amyloïde a été réalisé (durée médiane entre visite 1 et visite 5 : 23,5 ans). Cinq facteurs de risque vasculaires ont été analysés, à la visite 1 et à la visite 5 : tabagisme actuel, hypertension (tension artérielle \geq 140/90 ou prise d'un traitement), diabète (glycémie à jeun \geq 126 mg/dL ou non à jeun \geq 200 mg/dL ou traitement), obésité (IMC \geq 30), cholestérol élevé (\geq 200 mg/dL). Un score de risque vasculaire a été calculé aux visites 1 et 5 en additionnant le nombre de facteurs présents (étendue 0 à 5).

A la visite 1, 20% n'avaient aucun facteur de risque vasculaire, 38% avaient un facteur et 42% deux facteurs ou plus. A la visite 5, l'IMC, la prévalence d'hypertension et de diabète avaient augmenté, et le tabagisme et la cholestérolémie avaient baissé. L'analyse principale montrait que le score de risque vasculaire à la visite 1 (52 ans en moyenne) était fortement associé à la charge amyloïde 23 ans après. Le taux de positivité à l'amyloïde était de 31% chez ceux à 0 facteur vasculaire à la visite 1, contre 61% chez ceux qui avaient 2 facteurs vasculaires ou plus. Dans les modèles ajustés pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique, le niveau d'études et l'APOE4, l'odds ratio (OR) pour chaque augmentation d'un point de score vasculaire était de 1,41 (1,09 ; 1,83) ; l'odds ratio associé au fait de cumuler deux facteurs vasculaires ou plus à la visite 1 était de 2,88 (1,46 ; 5,69) par rapport à ceux n'ayant aucun facteur de risque vasculaire. En analysant les facteurs séparément, l'obésité à la visite 1 était le seul facteur significativement associé à la positivité à l'amyloïde (OR=2,06, IC 95% : 1,16, 3,65). Par contre, les facteurs vasculaires concomitants au PET à la visite 5 n'étaient pas associés à la charge amyloïde.

Commentaires

Ces données sont exceptionnelles de par la fenêtre temporelle d'étude, qui couvre la période de l'âge adulte (entre 50 et 70 ans) où il est probable que tout se joue en termes d'accumulation lésionnelle dans l'Alzheimer et qui a été très peu investiguée, en raison de la longueur de suivi nécessaire dans de telles études. On savait déjà que les facteurs de risque vasculaire étaient des facteurs de risque de démence lorsqu'ils étaient évalués vers quarante-cinquante ans (alors que les mêmes facteurs de risque mesurés chez le sujet âgé ont montré des associations inconstantes, car à cet âge-là, le vieillissement atteint toutes les fonctions physiologiques et les relations causales sont plus complexes à démontrer). Voici une confirmation forte avec une mesure objective de l'Alzheimer au moyen du PET amyloïde. La principale limite est l'absence de données de PET amyloïde à l'inclusion, au moment de l'évaluation des facteurs de risque vasculaires. Toutefois, à ces âges jeunes et dans une population sans atteinte cognitive, le risque de causalité inverse (qui serait lié à une modification des comportements à risque pour la santé vasculaire en raison d'atteintes cognitives) est probablement négligeable. Avec 300 sujets environ, l'étude manque aussi un peu de puissance (les interactions avec l'APOE4 ne sont pas significatives alors qu'on voit clairement, de manière qualitative, que les associations sont bien plus fortes chez les APOE4). Reste que ce résultat unique méritait d'être publié dans le JAMA et contribue à renforcer l'hypothèse vasculaire comme un des facteurs étiologiques potentiels de l'Alzheimer.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Amyloïde, Facteurs de risque cardiovasculaire, PET

5. Mok VC, Lam BY, Wong A, Ko H, Markus HS, Wong LK. **Early-onset and delayed-onset poststroke dementia - revisiting the mechanisms.** Nat Rev Neurol 2017;13(3):148-159.

Analyse critique : Démences post-AVC : mécanismes des troubles cognitifs précoces et tardifs.

Synthèse

Suite à un accident vasculaire cérébral (AVC), on peut identifier un déclin cognitif à 3 ou 6 mois, qui correspond à la démence post-AVC précoce et il existe un risque de déclin cognitif à distance, correspondant à la démence post-AVC tardive. Les auteurs proposent d'étudier leurs mécanismes pour envisager des actions préventives de la survenue d'une démence post-AVC tardive.

En excluant les patients ayant des troubles cognitifs avant l'AVC, la prévalence des troubles cognitifs post-AVC précoces est de l'ordre de 20%. Les facteurs de risque sont liés à l'AVC (localisation et sévérité, antécédents d'AVC), à l'individu (âge, niveau d'études), à son état cognitif, à la présence de facteurs de risque cardiovasculaires et à l'existence d'anomalies en neuro-imagerie (atrophie et modifications de la substance blanche).

Les auteurs proposent un modèle explicatif où interviennent les caractéristiques de l'AVC et la « résilience » cérébrale, c'est-à-dire la capacité du cerveau de compenser les agressions. Les AVC qui induisent des troubles cognitifs sont les infarctus extensifs, multiples ou les infarctus focaux touchant des zones stratégiques (thalamus, hippocampes et régions sous corticales frontales). La résilience cérébrale dépend deux facteurs : la réserve cognitive (liée à l'âge, le niveau d'études et le niveau de fonctionnement social, l'exercice physique...) et la réserve cérébrale (lésions chroniques telles que plaques amyloïdes, pathologie de la substance blanche, autres agressions chroniques).

La prévalence de troubles cognitifs post-AVC tardifs varie entre 4,4% à 24% selon les études. Le risque est 1,6 à 10,3 plus élevé qu'un sujet témoin. Les facteurs de risque sont les mêmes que pour les troubles cognitifs post-AVC précoces. Lors de troubles cognitifs post-AVC précoces, l'AVC est le facteur aigu et actif qui déclenche les troubles cognitifs. Dans les troubles cognitifs post-AVC tardifs, il y a 2 profils : des troubles cognitifs aigus déclenchés par une récurrence d'AVC (10 à 24%) et des troubles cognitifs plus insidieux, dont les deux contributeurs majeurs sont la pathologie amyloïde et la pathologie des petits vaisseaux.

La pathologie amyloïde semble contribuer davantage aux troubles cognitifs post-AVC précoces ou pré-AVC (30 à 50%) qu'aux troubles cognitifs post-AVC tardifs (20%). Les anomalies de la substance blanche (leucoaraiose, microbleeds et microlacunes) sont les meilleurs prédicteurs de troubles cognitifs post-AVC tardifs. Ils reflètent la pathologie des petits vaisseaux, souvent liée à l'hypertension artérielle, qui interrompt les connexions des circuits sous corticaux frontaux et entraîne un déclin cognitif, voir une démence.

Les progrès en prévention primaire ont montré leur efficacité par la réduction d'AVC et de démence au cours de ces 40 dernières années dans les pays riches. Les traitements aigus devraient prévenir les troubles cognitifs post-AVC précoces mais peu d'essais thérapeutiques ont mesuré les troubles cognitifs en tant qu'événement. La prévention de troubles cognitifs post-AVC tardifs devrait cibler les patients ayant une pathologie des petits vaisseaux sévère : ce ne fut pas le cas des études les plus connues (PROGRESS, PROFESS). 3e cause d'AVC après la maladie athéromateuse et l'embolisme cardiaque, la pathologie des petits vaisseaux explique 25% des AVC : c'est la moins bien connue et la moins étudiée.

Commentaires

Très intéressante revue, pistes pour la recherche sur les troubles cognitifs post AVC.

Analysé par Leslie Cartz-Piver, CMRR de Limoges

Mots-clés : Accident vasculaire cérébral, Troubles cognitifs, Prévention, Substance blanche

6. Oboudiyat C, Gefen T, Varelas E, Weintraub S, Rogalski E, Bigio EH, et al. **Cerebrospinal fluid markers detect Alzheimer's disease in nonamnesic dementia**. *Alzheimers Dement* 2017;13(5):598-601.

Analyse critique : Les biomarqueurs du LCR pour détecter une maladie d'Alzheimer dans les démences de présentation non-amnésique

Synthèse

Les taux de bêta amyloïde 1-42, de protéine tau totale et tau phosphorylée dans le liquide cébrospinal (LCS) ont une très bonne sensibilité et spécificité comme biomarqueurs pour identifier une maladie d'Alzheimer. Cependant, l'utilité de ces marqueurs pour des présentations non amnésiques de la maladie d'Alzheimer n'a pas été démontrée. Ces biomarqueurs ont été étudiés de façon rétrospective chez 19 patients autopsiés, dont neuf avaient un diagnostic d'aphasie progressive primaire (APP), 8 de démence fronto-temporale (DFT) et 2 de paralysie supranucléaire progressive (PSP). Le diagnostic post-mortem était maladie d'Alzheimer chez 9 patients et non Alzheimer chez 10.

Les biomarqueurs étaient divisés en quatre catégories de résultats : typique de maladie d'Alzheimer, non compatible avec Alzheimer, limite, et discordant (conflicting).

Les 6 patients avec LCS typique de maladie d'Alzheimer avaient une neuropathologie Alzheimer. Les deux patients avec LCS non compatible n'avaient pas de maladie d'Alzheimer. Deux patients avec une neuropathologie Alzheimer avaient un LCS limite, et un patient avec neuropathologie Alzheimer avait un résultat discordant.

Les huit patients sans neuropathologie Alzheimer étaient dans la zone limite ou discordant.

Discussion : ces résultats, portant sur un petit nombre de patients, semblent montrer qu'il n'y a pas de faux positifs des biomarqueurs MA. De même un petit nombre de patients seulement aurait été déclaré non MA à cause de résultats de biomarqueurs non typiques (peu de faux négatifs). Ces résultats montrent l'intérêt des biomarqueurs pour repérer la maladie d'Alzheimer dans des présentations non amnésiques, notamment aux fins d'inclusion dans les essais thérapeutiques.

Commentaires

Article intéressant car il n'est pas si fréquent d'avoir à la fois biomarqueurs et autopsies chez les patients. Sur ce petit échantillon l'intérêt des biomarqueurs de maladie d'Alzheimer se révèle important chez les patients se présentant comme des DFT ou APP : dans le doute il est clairement utile de les pratiquer, ne serait-ce que pour ne pas exclure systématiquement ces patients des essais cliniques.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Biomarqueurs du LCR, MA, DFT, PSP

7. Rokstad AM, Engedal K, Kirkevold O, Saltyte Benth J, Barca ML, Selbaek G. **The association between attending specialized day care centers and the quality of life of people with dementia.** *Int Psychogeriatr* 2017;29(4):627-636.

Analyse critique : Association entre la participation aux accueils de jours et la qualité de vie de patients déments.

Synthèse

Les auteurs ont cherché à étudier les bénéfices de l'accueil de jour en termes de qualité de vie chez des patients déments. Le design de l'étude est de type quasi-expérimental avec un groupe de patients bénéficiant d'accueil de jour (n=183) et un groupe de patients résidant sur un territoire en étant dépourvu (n=78). Les patients bénéficiant de l'accueil de jour étaient sélectionnés s'ils participaient au moins 2 fois par semaine et depuis au moins 1 mois. Les patients devaient avoir un MMSE ≥ 15 et un aidant proche. Les patients du groupe témoin étaient sélectionnés via des services à domicile. La qualité de vie (mesurée via la QoL-AD) est comparée transversalement entre les patients des 2 groupes. Dans l'analyse multivariée, les patients bénéficiant de l'accueil de jour rapportaient une meilleure qualité de vie. La qualité de vie était également globalement associée à un niveau d'études plus élevé, une meilleure autonomie fonctionnelle, et moins de symptômes dépressifs. La qualité de vie du patient rapportée par son aidant n'était pas associée au territoire (avec ou sans accueil de jour) mais à l'autonomie fonctionnelle, aux troubles du comportement et aux symptômes dépressifs. La qualité de vie était meilleure pour les patients bénéficiant d'accueil de jour parmi les anosognosiques. Aucune différence n'était rapportée parmi ceux ayant pleinement conscience de leurs troubles.

Commentaires

Malgré l'absence de randomisation, les groupes sont globalement comparables sur les principales caractéristiques cliniques et socio-démographiques (hormis le sexe et les ADL). Le taux de refus d'évaluation parmi les patients « témoin » de 43% est une limite majeure réduisant la généralisation de ces résultats. Cette étude ne contribue malheureusement pas à éclairer sur l'utilité et l'efficacité des dispositifs de répit : aucune étude rigoureuse n'existe sur le sujet.

Analysé par Clément Pimouquet, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Aidants, Démence, Qualité de vie

8. Russ TC, Hannah J, Batty GD, Booth CC, Deary IJ, Starr JM. **Childhood cognitive ability and incident dementia: the 1932 Scottish Mental Survey cohort into their tenth decade.** *Epidemiology* 2017;28(3):361-364.

Analyse critique : Capacité cognitive dans l'enfance et démence incidente : la cohorte 1932 Scottish Mental Survey dans sa dixième décennie.

Synthèse

L'objectif de cet article était d'analyser l'association entre les capacités cognitives pendant l'enfance et le risque de démence dans une étude de cohorte de plus de 35 000 hommes et femmes.

Tous les enfants nés en 1921 et allant à l'école en 1932 de la cohorte SMS1932 ont été tracés dans les dossiers de santé électroniques en Ecosse avec une technique de lien probabiliste. Les sujets décédés avant 65 ans ont été exclus. Les diagnostics de démence ont été établis à partir des codes ICD des dossiers de sortie d'hôpitaux, des certificats de décès et pour un sous échantillon des dossiers de soins primaires. Seules les démences à partir de 65 ans ont été prises en compte pour exclure les déments prévalents. Les capacités cognitives ont été mesurées vers 11 ans par le test de QI Moray House Test No 12. Les cas étaient censurés à l'âge de démence à la 1ère apparition dans les dossiers. Les sujets ne développant pas de démence étaient censurés à l'âge de décès ou à la fin du suivi (juin 2012). Des modèles de Cox ont été utilisés pour obtenir les risques relatifs (RR) et leurs intervalles de confiance pour l'association entre le QI à 11 ans et le risque de démence. Les individus ont été séparés selon 4 groupes de scores de QI (>115 ; 100-114,9 ; 85-99,9 ; <85). De plus, des modèles de Cox à effets mixtes multi-niveaux selon l'école et le département ont été réalisés, incluant également une mesure de position socioéconomique. Enfin, une pondération de probabilité inverse a été utilisée pour prendre en compte le biais de sélection possible de la relation entre les capacités cognitives pendant l'enfance et la survie jusqu'à 65 ans.

Parmi les 43 569 garçons et 42 951 filles initialement inclus dans SMS1932, 16 370 hommes et 16 097 femmes, suivis par le lien probabiliste, ayant une valeur de QI et non décédés avant 65 ans ont été inclus dans les analyses. Pendant le suivi (jusqu'à 26 ans de suivi), 1 231 hommes et 2 163 femmes ont développé une démence. Chez les hommes, il n'y avait pas de tendance linéaire significative entre le QI à 11 ans et le risque de démence (ptendance=0,44). Chez les femmes, le risque de démence augmentait significativement avec la diminution du score de QI à 11 ans (RR QI 100-114,9=1,18 (1,03-1,34) ; HR QI 85-99,9=1,32 (1,15-1,51) ; HR QI<85 =1,51 (1,29-1,76) par rapport à QI>115 ; ptendance<0,0001). Les résultats restaient similaires lors des analyses de sensibilité.

Les capacités cognitives mesurées par un score de QI chez l'enfant seraient donc associées au risque de démence après 65 ans avec un risque augmenté chez les filles ayant des scores de QI bas, mais pas chez les hommes.

Commentaires

Cette étude confirme que l'état cognitif tôt dans la vie a un impact sur le risque de démence. Ce travail comporte cependant plusieurs limites. La première est l'utilisation seule de données rapportées issues de dossiers médicaux et de certificats de décès pour poser le diagnostic de démence. Ces registres de santé manquent un certain nombre de cas. La démence étant sous diagnostiquée avec seulement 1 cas sur 2 diagnostiqué, il y a une forte sous-estimation du risque de démence. De plus, mis à part une prise en compte de l'école et du département de résidence des enfants, aucun facteur d'ajustement n'a été utilisé dans les analyses. Enfin, un fort nombre de sujets de la cohorte SMS1932 n'ont pas été retrouvés via le lien probabiliste (environ la moitié). Ces sujets peuvent avoir des caractéristiques différentes et donc l'analyse a pu être biaisée par leur absence.

Analysé par Leslie Grasset, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Capacité cognitive, Facteurs de risque précoces

9. Spinelli EG, Mandelli ML, Miller ZA, Santos-Santos MA, Wilson SM, Agosta F, Grinberg LT, Huang EJ, Trojanowski JQ, Meyer M, Henry ML, Comi G, Rabinovici G, Rosen HJ, Filippi M, Miller BL, Seeley WW, Gorno-Tempini ML. **Typical and atypical pathology in primary progressive aphasia variants.** Ann Neurol 2017;81(3):430-443.

Analyse critique : Maladie typique et atypique selon le variant d'Aphasie Primaire Progressive.

Synthèse

L'originalité de cet article dont l'auteure correspondant est tout de même M.L Gorno-Tempini est d'analyser les dossiers de 69 patients ayant une aphasie primaire progressive (APP) (ce qui est un chiffre très important) et ce cliniquement, cognitivement, en neuro-imagerie puis avec confirmation du diagnostic anatomo-pathologique. Ainsi les auteurs s'interrogent sur la possibilité d'identifier cliniquement des corrélations anatomo-cliniques. Le programme d'imagerie utilise des algorithmes prenant en compte atrophie de substance grise et de substance blanche. Les APP sont réparties cliniquement puis diagnostiquées anatomo-cliniquement en : 29 formes sémantiques : 86% avec présence de TDP et 14% de Tau (dont 7% de maladie de Pick) ; 25 aphasies non fluentes : 88% de Tau (dont 16% de maladie de Pick), 8% de TDP et 4% de MA ; 11 formes logopéniques : 100% MA et 4 formes mixtes : 50% de Tau et maladie de Pick, 25% de TDP et 25% de MA. Les patients présentant une forme sémantique, en lien avec la protéine Tau, ont davantage de symptômes extrapyramidaux, plus de signes dysexécutifs et une atrophie plus marquée en substance grise et blanche dans la région frontale et striatale. Les patients présentant une forme non fluente en lien avec la protéine TDP ont moins de signes moteurs et moins d'atrophie de la substance grise. Concernant la clinique, chaque situation est présentée et certaines données peuvent être soulignées, par exemple le seul patient qui avait une forme non fluente en lien avec une cause mixte MA et DCB était plus âgé que l'ensemble du groupe (74 ans). Toutefois le classement prédictif repose sur la combinaison clinique et imagerie. En combinant, mesure d'atrophie du blanc et du gris, la probabilité de distinguer DLFT en lien avec les protéines Tau et TDP est de 92,7%. En clair, la combinaison de la clinique, la neuropsychologie et l'imagerie permet de classer assez bien les sujets de vivo en ce qui concerne la nature biologique de leur maladie.

Commentaires

Il s'agit d'un article très dense de 40 pages. On trouve de façon intéressante des tableaux reprenant les résultats neuropsychologiques de tous les sujets. Il est présenté également les données anatomo-pathologiques des différentes séries de la littérature dont celles des lillois qui comportait 18 patients (Deramecourt et al. 2010). Dans cette série, 100% des formes llopéniques étaient des MA (comme dans cette série) mais TDP et Tau était également répartis dans les autres groupes : forme sémantique (50% de Tau et de TDP), aphasie non fluente (55% de TDP versus 45% de Tau). Ceci incite à être prudent quant à des conclusions définitives dans les petits groupes, un sujet suffisant à modifier grandement les résultats du groupe. Enfin, il faut bien comprendre l'intérêt d'identifier de novo les patients. Outre d'améliorer l'éventuel recrutement d'éventuels candidats à d'éventuels traitements, vérifier que ces sujets se distinguent « anatomiquement » peut permettre de comprendre les mécanismes intimes de la maladie, mécanismes différents selon la protéine concernée.

Analysé par Catherine Thomas Anterion, Lyon

Mots-clés : APP, Forme non fluente, Forme sémantique, Forme logopénique, DLFT, MA, Morphométrie

10. Gustavsson A, Green C, Jones RW, Forstl H, Simsek D, de Reydet de Vulpillieres F. **Current issues and future research priorities for health economic modelling across the full continuum of Alzheimer's disease**. *Alzheimers Dement* 2017 Epub.

Analyse critique : Problématiques actuelles et futures priorités de recherche pour la modélisation économique tout au long de la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

La recherche médicamenteuse dans la maladie d'Alzheimer s'est décalée depuis quelques années du traitement des premiers stades aux disease modifying treatments (DMT) qui doivent prévenir, stopper ou ralentir l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Les essais testant ces DMT ciblent le plus souvent des patients avec une susceptibilité génétique ou ayant des plaintes cognitives et requièrent des tailles d'échantillon souvent considérables et un suivi très long pour pouvoir mettre en évidence un différentiel dans l'évolution cognitive ou l'occurrence de la maladie. L'efficacité éventuelle d'un traitement peut également exister après la fin de l'essai et donc ne jamais être mise en valeur. De plus, en cas de résultats favorables, la mise sur le marché dépendra de la pertinence clinique pour les patients et pour la société. La modélisation économique combinant les données cliniques des essais et les données en vie réelle est donc particulièrement importante pour dépasser ces limites. Ce papier est un article d'opinion sur les enjeux de la modélisation économique prenant en compte tout le spectre de la maladie et se base sur une revue de littérature. Parmi les différents points discutés, il y a la simplification des modèles relative à la progression naturelle de la maladie d'une part en n'analysant qu'un seul domaine (la cognition) sans tenir compte de la fonction, du comportement ni de leur interdépendance. La catégorisation des stades (légère, modéré et sévère) se base sur des seuils discutables et non pertinents cliniquement. Enfin, les modèles se focalisant sur des indicateurs trop simplistes comme l'entrée en institution négligent la progression non linéaire de la maladie. La plupart des modèles ayant influencé les décisions politiques sont basées sur des données anciennes et de petits échantillons. Des données récentes basées sur des populations non sélectionnées sont nécessaires. Une autre limite importante est la modélisation de l'effet à long terme d'un médicament qui ne prend souvent pas en compte l'effet éventuel de l'efficacité résiduelle. L'incertitude des effets sur la mortalité influence probablement grandement l'analyse de la progression naturelle de la maladie. Par exemple, si les années de vie gagnées grâce à un traitement sont des années en bonne santé ou en mauvaise santé, cela influera sur les coûts de manière substantielle. Enfin, la question sur l'absence d'un critère d'évaluation faisant consensus pose toujours problème et les intérêts divergent selon les perspectives du payeur, du chercheur ou du clinicien. Par exemple, la qualité de vie est souvent réclamée par le payeur mais la validité des outils de mesure reste source de questionnement chez les déments. La même critique peut être faite sur l'aide informelle ou le fardeau de l'aidant.

Commentaires

Au-delà de la question de la modélisation économique, les auteurs soulignent les enjeux méthodologiques associés à la recherche clinique dans la maladie d'Alzheimer. Notamment, ils rappellent l'importance de données actualisées concernant l'évolution de la MA de la phase précédant la plainte cognitive jusqu'à la mort avec une analyse multi-domaines (cognition, dépendance..) ce qui est difficilement réalisable via les grandes cohortes populationnelles, les données médico-administratives ou les registres spécifiques. En conclusion, les auteurs suggèrent des collaborations internationales pour mettre en place des études de grande ampleur et au long cours.

Analysé par Clément Pimouquet, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Coût



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une **composante immune et la maladie d'Alzheimer**. L'analyse critique de cet article supplémentaire 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. Tosto G, Bird TD, Tsuang D, Bennett DA, Boeve BF, Cruchaga C, et al. **Polygenic risk scores in familial Alzheimer disease**. Neurology 2017;88(12):1180-1186.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Génétique, Prédiction