

BiblioDem

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

Volume 14, Numéro 04 (Avril 2017)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 16

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

Plusieurs articles concernant la vitamine D et la cognition sont parus.

Nous vous proposons de présenter consécutivement trois analyses sur le sujet :

1. Feart C, Helmer C, Merle B, Herrmann FR, Annweiler C, Dartigues JF, et al **Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults.** *Alzheimers Dement.* 2017.

Analyse critique : Associations entre des concentrations faibles en vitamine D, le déclin cognitif et le risque de démence à long-terme chez les personnes âgées.

2. Amadiou C, Lefevre-Arbogast S, Delcourt C, Dartigues JF, Helmer C, Feart C, et al. **Nutrient biomarker patterns and long-term risk of dementia in older adults.** *Alzheimers Dement.* 2017.

Analyse critique : Profils de biomarqueurs nutritionnels et risque de démence au long cours chez la personne âgée.

Synthèse

Intro : Le rôle antioxydant et neuro-protecteur de plusieurs nutriments liposolubles a été démontré dans des études précliniques ; en particulier, en dehors de son rôle dans la minéralisation osseuse, la vitamine D a été associée à plusieurs mécanismes liés à la démence et à l'Alzheimer. Cependant, les études cliniques ou épidémiologiques sont discordantes quant à un lien significatif entre les nutriments liposolubles et les fonctions cognitives chez l'Homme. Ces deux études sont issues de la même cohorte, l'étude des 3 Cités à Bordeaux. L'objectif de la première étude était d'analyser l'association entre un statut déficient (<50 nmol/L) et carencé (<25 nmol/L) en vitamine D avec le déclin cognitif et le risque de démence. Dans la deuxième étude, les auteurs ont combiné le statut en vitamine D avec d'autres nutriments liposolubles pour rechercher l'existence de profils de biomarqueurs nutritionnels associés au risque de démence à long terme. Méthodes : La première analyse porte sur 916 participants de l'étude des 3 Cités Bordeaux âgés de 65 ans ou plus, non déments et avec une mesure du statut sanguin en vitamine D à l'inclusion et suivis pendant 12 ans. La deuxième analyse porte sur 666 sujets du même échantillon ayant eu un dosage sanguin de 22 marqueurs nutritionnels liposolubles à l'inclusion. Le diagnostic de démence a été posé en trois étapes lors d'une des 5 visites de suivi jusqu'à 12 ans après l'inclusion, selon les critères diagnostiques et étiologiques des DSM IV et NINCDS-ADRDA. Dans le premier papier, l'analyse statistique a consisté en des modèles de Cox et des modèles linéaires mixtes pour étudier les relations entre vitamine D et risque de démence et taux de déclin cognitif, respectivement. Dans le deuxième papier, l'analyse statistique a été réalisée en deux étapes : une analyse appelée PLS-Cox visant à déterminer des profils de biomarqueurs nutritionnels significativement associés au risque de démence, puis une régression multivariée de type Cox appliquée aux profils retrouvés avec deux modèles d'ajustement pour les facteurs de confusion principaux et secondaires identifiés. Résultats : L'insuffisance en vitamine D étaient très importante dans cet échantillon de sujets âgés, avec 60% de sujets en insuffisance (<50 nmol/L) et 24% de sujets carencés (<25 nmol/L). La première étude a identifié 177 cas de démence (124 cas d'Alzheimer) au cours des 12 ans de suivi. Dans les analyses multivariées, les participants avec une carence ou une insuffisance en vitamine D avaient un risque multiplié par 2 de développer une démence et un risque multiplié par près de 3 de développer une maladie d'Alzheimer (Hazard ratio (HR) =2,85, intervalle de confiance à 95% 1,37-5,97 ; HR=2,78, IC 95% 1,36-5,68, pour la démence et l'Alzheimer, respectivement) par rapport à ceux ayant un statut normal en vitamine D. Dans la seconde étude, sur les 666 participants, 110 diagnostics de démence ont été posés, dont 87 de type Alzheimer. Le premier profil de biomarqueurs nutritionnels liposolubles était associé à des taux de vitamine 25(OH)D, de caroténoïdes, et dans une moindre mesure de certains acides gras polyinsaturés (PUFA) diminués dans le plasma ; ce profil était fortement associé à un risque augmenté de démence. Les participants situés dans le dernier quintile de score associé à ce profil avaient un risque multiplié par plus de 4 de développer une démence dans les 12 années suivantes par rapport à ceux situés dans le premier quintile de score (HR =4,53, intervalle de confiance à 95% 1,99, 10,32), P de tendance <0.001 dans les modèles multivariés). Avec cette combinaison « délétère » d'un point de vue nutritionnel, le sur-risque de démence était plus important que celui conféré par une déficience seule en vitamine D (et près de deux fois plus important que celui associé à l'APOE4 !).

Conclusion : Dans cette cohorte, la déficience en vitamine D qui touche la majorité des personnes âgées apparaît très associée au risque de démence – a fortiori lorsqu'elle est associée à une déficience en d'autres nutriments liposolubles, en particulier les caroténoïdes (apportés par les fruits et légumes colorés) et les acides gras polyinsaturés (dont les omega-3 à longue chaîne apportés par le poisson gras).

Commentaires

Les réductions de risque associées aux déficiences en vitamine D et en d'autres nutriments liposolubles rapportées dans ces deux études sont très importantes (près de deux fois plus que le risque conféré par l'APOE4 !); avec un rôle de la vitamine D qui semble particulièrement importante pour l'Alzheimer – une spécificité relativement rare dans les études sur les facteurs de risque « généraux » que sont les facteurs nutritionnels. Bien sûr, il existe des études épidémiologiques discordantes avec ce résultat trouvé dans 3C (par exemple, pas d'association significative dans l'étude Framingham entre vitamine D et démence, ni dans la Uppsala Longitudinal Study suédoise – voir l'analyse de l'article de Olsson et al. ci-après). Attendons donc les résultats d'études d'intervention de large ampleur (par exemple, l'essai Américain VITAL qui teste la combinaison omega-3 + vitamine D sur le déclin cognitif pendant 5 ans chez plusieurs milliers de sujets).

Quant à la seconde étude, sa principale force est de s'intéresser aux profils de biomarqueurs nutritionnels plutôt qu'à un nutriment isolé, ce qui pourrait davantage refléter la complexité physiologique des interactions métaboliques de ces nutriments entre eux et avec le fonctionnement neuronal et cognitif. De plus, on note la qualité des deux paramètres principaux recueillis, à savoir le diagnostic de démence et le dosage biologique des nutriments liposolubles, malgré l'absence d'évaluation longitudinale de ce dernier, et l'absence de recherche de certains nutriments hydrosolubles dont le lien avec les démences est suspecté. De par la structure de l'étude, une possible causalité inverse ne peut être exclue, et le deuxième profil nutritionnel offre des résultats inattendus qui n'ont pas été discutés plus avant. Cette étude ouvre une approche plus exhaustive dans la recherche sur le lien entre qualité des nutriments et risque de démence.

Analysés par Claire Collins, Univ. Limoges, et Cécilia Samiéri, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Biomarqueurs, Cohorte, Démence, Facteurs de risque, Nutrition, Prévention

3. Olsson E, Byberg L, Karlstrom B, Cederholm T, Melhus H, Sjogren P, et al. **Vitamin D is not associated with incident dementia or cognitive impairment: an 18-y follow-up study in community-living old men.** Am J Clin Nutr 2017 ; 105(4):936-943.

Analyse critique : La vitamine D n'est pas associée au risque de démence ou aux troubles cognitifs : une étude en population chez des hommes âgés suivis 18 ans

Synthèse

L'objectif de cette étude était d'investiguer l'association entre vitamine D, exposition évaluée de 3 manières différentes, et risque de démence.

La vitamine D a été considérée soit par son niveau biologique (seuil pour identifier un statut satisfaisant : >75 nmol/L, ici 37% des participants avaient un statut satisfaisant), soit par son apport alimentaire (enquête diététique qui a porté sur 7 jours de recueil de l'alimentation), enfin, soit par un score de risque génétique (considération de polymorphismes associés aux concentrations circulantes de vitamine D). L'échantillon d'étude était composé exclusivement d'hommes, enrôlés dans la Uppsala Longitudinal Study (Suède), depuis 1991, et âgés de 71 ans en moyenne à l'inclusion. Ils ont été suivis 18 ans en moyenne (12 ans en médiane). Les effectifs variaient selon la mesure d'exposition entre 1182 (vit D circulante), 1101 (vit D alimentaire) et 1087 (score génétique) participants. Le diagnostic de démence a été porté par 2 gériatres indépendants, après un examen clinique ; 250 cas incidents ont été identifiés, dont 116 cas de Maladie d'Alzheimer (MA). Les analyses statistiques ont été ajustées sur l'âge, la saison du prélèvement sanguin, l'indice de masse corporelle, le niveau d'études, l'activité physique, le tabagisme, le diabète, l'hypertension, l'hypercholestérolémie, la consommation de compléments en vitamine D et d'alcool (et l'énergie ingérée dans le cas des analyses sur la vitamine D alimentaire). Les résultats montrent que :

- un statut circulant en vitamine D insatisfaisant n'est pas associé significativement au risque de démence ni de MA (RR=0,86, IC 95% 0,58-1,30 et RR = 1,19 IC 95% 0,67-2,12 pour les hommes avec un statut <50 nmol/L par rapport à ceux avec un statut >75 nmol/L pour la démence toute cause et la MA respectivement)

- l'apport alimentaire en vit D n'est pas associé significativement au risque de démence ni de MA (RR Tercile 1 = 0,94 IC 95% 0,65-1,35 et RR=0,97 IC 95% 0,57-1,65 par rapport au tercile 3 respectivement)

- le score génétique, associé aux concentrations circulantes de vit D, n'était pas associé significativement au risque de démence ni de MA (RR=1,04 IC 95% 0,91-1,19 et RR=0,96 IC 95% 0,79-1,18 respectivement).

Commentaires

Les méthodes employées dans cette analyse sont robustes et malgré tout, les résultats sont assez surprenants. Récemment, une revue systématique et méta-analyse (Sommer et al. BMC Geriatr 2017) a montré que les participants présentant une déficience en vitamine D (définie par une concentration inférieure à 25 nmol/L) ont un risque supérieur de démence, multiplié par 1,54 (IC 95% 1,19-1,99). De plus, Mokry et al. (Neurology 2016), qui avait déjà analysé des polymorphismes génétiques, a observé que ceux associés aux plus basses concentrations de vit D étaient aussi associés à un sur-risque de démence. Dans la cohorte Trois-Cités (articles analysés ci-dessus) les participants avec les plus basses concentrations de vitamine D étaient jusque trois fois plus à risque de développer une démence dans les 12 ans de suivi, que la vitamine D soit considérée de manière isolée ou dans le contexte d'un profil de nutriments. Pourtant, les résultats ne sont pas tous concordants puisque Karakis et al. ont observé en 2016 (J Alz Dis) dans la cohorte Framingham une absence d'association entre les statuts déficients en vitamine D et le risque de démence à 9 ans, alors qu'une association significative était observée entre de bas niveaux de vitamine D et de plus bas volumes hippocampiques (mesurés 1,8 ans après le statut biologique). Dans le travail présenté par Olsson, comme dans celui de Karakis, une limite majeure semble être l'absence d'ajustement sur l'ApoE4, sachant qu'une interaction entre statut en vitamine D et ApoE4 a été suggérée sur la cognition, et un niveau plus élevé en vitamine D chez les ApoE4+ a été observé (en partie en raison d'une absorption intestinale plus importante et une excrétion rénale plus faible de la vitamine D alimentaire). Dans l'analyse d'Olsson, on peut également discuter du seuil choisi pour identifier une déficience en vitamine D, seuil qui est également celui proposé par Littlejohns et al. (Neurology 2014) pour identifier un potentiel effet protecteur de la vitamine D sur le risque de démence.

L'impact de la déficience en vitamine D sur la santé cérébrale n'est donc pas encore bien compris aujourd'hui, mais, la prévalence de cette déficience étant forte chez les personnes âgées de plus de 65 ans (de 40 à 100% selon les auteurs en Europe et aux Etats-Unis), il semble pertinent en premier lieu de satisfaire ce besoin, et d'évaluer par la suite sa répercussion sur le risque de démence.

Analysé par Catherine Féart, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Génétique, Nutrition, vitamine D

4. Bennett DA. **Mixed pathologies and neural reserve: Implications of complexity for Alzheimer disease drug discovery.** PLoS Med 2017;14(3):e1002256.

Analyse critique : Pathologies mixtes et réserve neurale : implications sur la complexité de la découverte d'un traitement contre l'Alzheimer.

Synthèse

Ce court article (2 pages et demi) fait le constat que depuis le seul traitement approuvé contre la maladie d'Alzheimer (en l'occurrence, les inhibiteurs de la cholinestérase), plus de 450 essais cliniques ont échoué. Les études épidémiologiques en population ont montré la complexité du phénotype Alzheimer, complexité résultant de la démence mixte et de la réserve neurale. La fréquence de la maladie d'Alzheimer (MA) augmente avec l'âge, mais le vieillissement s'accompagne également de maladies chroniques pouvant altérer la cognition, comme par exemple les micro ou macro infarctus, l'athérosclérose, l'artériosclérose, les hypersignaux de la substance blanche, les corps de Lewy ou la présence de TDP-43. Par conséquent, pour la plupart des personnes âgées, les pathologies mixtes sont la cause la plus fréquente de démence Alzheimer. Certaines études estiment que ces pathologies représentent la moitié de la variance du changement de la cognition avant le décès. Mais il est clair qu'il existe des variations interindividuelles expliquant une part non identifiée de la variance restant à expliquer, facteurs individuels protégeant de la démence. Parmi ces facteurs, l'auteur pense à la réserve neurale. Le concept de réserve se réfère à la capacité d'un système physiologique à maintenir sa fonction malgré les dommages causés par une blessure ou une maladie. Ce concept a été évoqué il y a déjà 30 ans et il est maintenant établi qu'un tiers des sujets âgés sans démence ou MCI ont une pathologie Alzheimer, suggérant que ces personnes maintiennent une excellente cognition malgré l'accumulation de pathologies cérébrales. Le plus intéressant dans la réserve, c'est qu'elle peut se prêter à des interventions. Ces interventions pourraient réduire la charge vasculaire, ou jouer également sur d'autres facteurs modifiant des mécanismes non encore identifiés, mais il est improbable qu'elles jouent largement sur la pathologie Alzheimer.

Quelle implication de la complexité de la maladie dans la recherche de traitements efficaces ? On peut considérer qu'un tiers de la variance expliquée du déclin cognitif est dû à la pathologie Alzheimer. Pour un traitement visant à réduire la protéine amyloïde, il faut un essai suffisamment puissant pour détecter uniquement la fraction de sujets sur laquelle le traitement aura un effet, ce qui n'est pas le cas actuellement. Il pourrait être avantageux de considérer la réserve neurale comme un critère d'évaluation thérapeutique. Un traitement hypothétique qui ciblerait la réserve neurale pourrait être utilisé pour réduire n'importe quelle pathologie fréquente qui altère la cognition. Mais sa mise en place serait un réel défi vis-à-vis des agences de régulation. Bien que de nombreux écueils doivent encore être aplanis, la réserve neurale offre un nouveau paradigme dans le traitement et la prévention de la MA et des autres syndromes démentiels.

Commentaires

Ce papier offre une réflexion intéressante et frappée du bon sens, à savoir que la MA est multifactorielle et que cette dimension est actuellement mal prise en compte dans les essais thérapeutiques. La réflexion sur une nouvelle piste concernant la réserve neurale est attrayante, mais on reste un peu sur sa faim sur les possibilités de mener un essai permettant de tester cette hypothèse. L'auteur évoque brièvement qu'il faudrait mettre en place un essai de « quelques » milliers de sujets suivis au moins 4 ans, et dont le critère de jugement serait le taux de déclin cognitif. Cela reste un peu succinct, d'autant plus si on considère que la fenêtre d'intervention la plus adaptée serait bien en amont (aux environs de la cinquantaine) ce qui exigerait une durée de suivi rédhitoire. En lisant ce papier, me venait à l'esprit la mise en place de la « prévention universelle » qui semble adaptée contre les maladies cardiovasculaire et le cancer, à savoir une alimentation équilibrée, une activité physique, la gestion des facteurs de risque vasculaire, maintenir des activités stimulantes et être bien entouré. A moins de trouver un « traitement » plus original, agir sur la réserve neurale ne me paraît pas encore d'actualité.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Prévention, Réserve cognitive, Traitement

5. Burns JM, Johnson DK, Liebmann EP, Bothwell RJ, Morris JK, Vidoni ED. **Safety of disclosing amyloid status in cognitively normal older adults**. *Alzheimers Dement* 2017 Epub.

Analyse critique : Tolérance de la divulgation du statut amyloïde chez des sujets âgés cognitivement normaux

Synthèse

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'effet de la divulgation du statut amyloïde sur les symptômes d'anxiété et de dépression et sur le stress lié aux tests.

Pour cela, les données de 97 participants ont été analysées. Ces sujets cognitivement sains participaient à une étude clinique qui proposait une prise en charge par exercice physique pendant un an aux personnes ayant un niveau d'amyloïde élevé sur le Pet-scan. Dans cette étude une information sur la signification des résultats du Pet amyloïde était délivrée aux sujets, expliquant que le résultat correspondait à un facteur de risque de développer une maladie d'Alzheimer et non à une certitude d'avoir ou de développer la pathologie.

Il n'y avait pas de différence entre les groupes amyloïde élevé et non élevé, sur les symptômes dépressifs. Il existait un effet sur les symptômes d'anxiété au moment de l'annonce et sur le stress lié aux tests à 6 semaines et 6 mois mais ces effets restaient faibles. Une corrélation était montrée entre le stress lié aux tests et les symptômes dépressifs et anxieux initiaux. La divulgation du statut amyloïde semble donc être à faible risque psychologique.

Commentaires

Cette étude sur l'impact psychologique de la révélation du statut amyloïde chez des sujets cognitivement sains est très intéressante et répond bien à des questionnements actuels. En effet la recherche sur la prévention de la MA se développe beaucoup et l'impact éthique et psychologique est à prendre en compte. L'étude montre un faible retentissement psychologique de l'annonce du statut amyloïde, mais il faut rappeler que celui-ci était fait dans un contexte de recherche clinique. Les personnes avec syndrome dépressif ou anxieux étaient exclues et l'annonce du résultat était très encadrée avec plusieurs phases d'explication de la signification des résultats. De plus, il était proposé aux personnes ayant un niveau d'amyloïde élevé, un protocole de prise en charge. Tous ces éléments peuvent contribuer à la diminution de l'impact. Il est important de ne pas généraliser trop vite ses résultats à la population générale.

Analysé par Aurélie Mouton, CMRR de Nice

Mots-clés : Amyloïde, Anxiété, Pet

6. Charidimou A, Boulouis G, Gurol ME, Ayata C, Bacskai BJ, Frosch MP, et al. **Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy**. Brain 2017 Epub.

Analyse critique : Concepts émergents dans l'angiopathie amyloïde cérébrale

Synthèse

L'équipe de Steven Greenberg, pionnière dans le domaine de l'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) depuis plus d'une quinzaine d'années, propose ici une revue très complète axée sur la physiopathologie de la maladie. Les aspects cliniques et diagnostiques sont également abordés, brièvement, comme préambule pour rappeler les éléments essentiels à la compréhension des données et hypothèses mécanistiques.

La colonne consacrée aux troubles cognitifs, synthétise donc, sans en faire d'analyse critique, les données épidémiologiques (en population générale, association AAC modérée à sévère et troubles cognitifs, indépendamment de la survenue d'hémorragie cérébrale symptomatique, et déclin cognitif plus rapide) et neuropsychologiques (profil comparatif AAC/Alzheimer similaire sur le plan exécutif, mais distinct sur le plan mnésique avec une relative préservation chez les patients AAC) observées chez les patients qui présentent une AAC.

La dimension physiopathologique est en revanche analysée de manière très approfondie. Elle montre bien que dans l'AAC, l'hétérogénéité clinique et neuroradiologique (asymptomatique, microbleeds, hémorragies cérébrales lobaires, hémorragies méningées focales et hémosidérose...) est associée à une hétérogénéité histopathologique (atteinte capillaire / artériolaire prédominante, lésions focales / diffuses, lésions de l'intima-média / adventicielles) et probablement mécanistique. Parmi ces derniers, l'altération de fonctions vasculaires cérébrales essentielle, dont celles de drainage périvasculaire des fluides et peptides apparaît centrale.

Une dernière section synthétise les maigres données thérapeutiques, soulignant le danger des traitements anti thrombotiques et l'intérêt d'un contrôle strict de la pression artérielle.

Commentaires

Cette revue récapitule de manière très complète et abordable les données et hypothèses physiopathologiques les plus récentes concernant l'AAC. On regrettera toutefois que les auteurs aient pris le parti d'envisager l'AAC à travers un prisme très étroit, qui les conduit à essayer d'expliquer toutes les observations associées (troubles cognitifs, atrophie corticale, altération de réseaux neuronaux...) de manière largement déconnectée d'éventuelles lésions parenchymateuses de type Alzheimer. Ce qui est d'autant plus étonnant qu'à l'exception de quelques études neuropathologiques ou réalisées chez des patients qui présentent une forme génétique d'AAC, qui apportent des données intéressantes et parfois inattendues, la plupart des articles cités consistent en des études épidémiologiques et d'imagerie qui semblent se baser sur l'absence de troubles cognitifs pour éliminer une pathologie Alzheimer concomitante.

Analysé par Emmanuel Cognat, Centre de Neurologie Cognitive, CMRR Nord Île-de-France

Mots-clés : AVC, Angiopathie Amyloïde, Physiopathologie

7. Griep Y, Hanson LM, Vantilborgh T, Janssens L, Jones SK, Hyde M. **Can volunteering in later life reduce the risk of dementia? A 5-year longitudinal study among volunteering and non-volunteering retired seniors.** PLoS One 2017;12(3):e0173885.

Analyse critique : Le bénévolat permet-il de réduire le risque de démence ? Une étude longitudinale de 5 ans chez des aînés retraités bénévoles et non-bénévoles.

Synthèse

L'objectif de cette étude était d'examiner l'effet bénéfique du bénévolat à la retraite sur les plaintes cognitives auto-rapportées ainsi que sur la probabilité de se voir administrer un traitement médicamenteux contre la démence au cours de 3 suivis (2010, 2012 et 2014). Les 1 001 sujets de l'étude sont issus de la cohorte SLOSH, enquête longitudinale représentative de la population suédoise. La mesure du bénévolat était représentée par le nombre d'heures de bénévolat par semaine sur la base d'une question. Les sujets âgés (67,75 ans; ET= 1,68) ont ensuite été répartis en trois groupes: (1) bénévolat constant au cours des 3 suivis (N= 250); (2) bénévolat inconstant (c'est à dire 1 à 2 suivi(s) sur 3, N=220) ; (3) aucune participation au cours des 3 suivis (N=531). Les plaintes cognitives ont été mesurées à l'aide du questionnaire Il Psychosocial de Copenhagen (score : 0 'jamais ' à 4 'toujours'). La moyenne à l'inclusion étant de 1,80 (ET=0,68) et reste stable au cours du temps : 2012 (moy=1,81, ET=0,68) et 2014 (moy=1,81, ET=0,68). Les données des traitements médicamenteux contre la démence ont été récupérées à partir du registre national suédois des médicaments prescrits dans les pharmacies. Dans cette étude, ils se sont focalisés sur la probabilité d'être ou non sous traitement. En 2010, 18% étaient sous traitement contre 22% en 2012 et 2014. Les résultats montrent qu'indépendamment de l'âge, du niveau d'études, du revenu, de la santé auto-rapportée, du niveau d'exercice moyen par semaine et de la présence de maladie prolongée, les retraités s'engageant continuellement dans des activités bénévoles rapportent significativement moins de troubles cognitifs en 2012 ($b=-0,238$, $p<0,001$) et en 2014 ($b=-0,080$, $p<0,001$) comparativement aux retraités non bénévoles ou inconstants. En revanche, le bénévolat inconstant vs. constant n'était pas associé aux changements de plaintes auto-rapportées ni à la probabilité de prise de médicaments entre 2012-2014. De plus, le groupe bénévole constant avait un moindre risque de se voir administrer un traitement contre la démence au cours du temps, respectivement de 0,41 (95%IC [0.31 ; 0.54]) en 2012, et de 0.41 (95%IC [0.31; 0.53]) en 2014. Enfin, des analyses supplémentaires montrent que ces effets ne s'expliqueraient pas par une causalité inverse, à savoir : les plaintes cognitives et la prise de médicaments à l'inclusion n'influençaient pas significativement le nombre d'heures de bénévolat au cours du temps.

Commentaires

Cette étude confirme l'importance de l'activité bénévole sur la santé cognitive des retraités. Une des forces de l'étude est l'analyse de la causalité inverse montrant qu'il est peu probable que les difficultés cognitives auto-rapportées ou la prise de médicaments influencent le nombre d'heures de bénévolat. Ce travail comporte cependant des limites (certaines bien soulignées par les auteurs) et la discussion est peu élaborée. Par exemple, les plaintes auto-rapportées et la prise de médicaments ne sont pas les meilleurs indicateurs et sont par ailleurs peu nombreux. Il aurait fallu une évaluation neuropsychologique pour renforcer les résultats. Des paramètres cruciaux pour étayer les résultats et surtout en vue de proposer des pistes d'interventions ne sont pas évoqués. Je pense notamment aux caractéristiques permettant de différencier les bénévoles constants des inconstants (revenu, mobilité, décès d'un proche, éducation etc.) ainsi que les raisons et le type de bénévolat. De plus, l'effet bénéfique du nombre d'heures de bénévolat sur les plaintes tend à diminuer avec l'avancée dans le temps, ce qui peut suggérer que ce n'est pas tant le nombre d'heures qui importe mais simplement le fait de s'engager dans une activité qu'on affectionne. Enfin, les auteurs abordent des pistes intéressantes pour promouvoir le bénévolat ainsi que certaines barrières qui contraignent l'accès à ce dernier. Toutefois, attention à ne pas pousser au « suractivisme » !

Analysé par Catherine Grotz, Université de Liège

Mots-clés : Bénévolat, Démence, Plaintes cognitives, Retraite

8. Guo T, Noble W, Hanger DP. **Roles of tau protein in health and disease**. Acta Neuropathol 2017;133(5):665-705.

Analyse critique : Rôles de la protéine tau sur le plan normal et pathologique

Synthèse

Cet article est une revue très complète sur la protéine tau qui nous montre la complexité de cette protéine, tant sur le plan physico-chimique que sur ses multiples rôles et fonctions. Au-delà de son action stabilisatrice des microtubules axonaux, tau participe également à maintenir une intégrité structurelle, un transport axonal, une signalisation dans et entre neurones, tout en étant situé dans de multiples compartiments neuronaux ainsi que dans les espaces extracellulaires. Beaucoup de choses restent à comprendre, dont le pourquoi des 6 isoformes de la protéine, dont l'équilibre est essentiel sous peine de développement de taupathies. Tau interagit avec de nombreuses protéines amyloïdogéniques, comme l'alpha synucléine ou la huntingtine. Les relations avec les kinases (dont GSK3) et les phosphatases sont complexes, certaines étant délétères ou d'autres potentiellement favorables. Tau aurait des propriétés de transmission à la manière des prions, mais la taupathie induite dépendrait de la forme de tau utilisée. Le rôle de tau en milieu extracellulaire reste encore mal connu, et sa forme (oligomères ou agrégats) aurait des actions différentes, avec possiblement un rôle physiologique, mais aussi des aspects délétères en termes de propagation de la pathologie de neurones en neurones. Les traitements actuels s'orientent vers une immunothérapie, mais cibler la bonne séquence reste délicate et il est possible que les traitements désagrégeant tau puissent exacerber la taupathie en générant des produits solubles plus toxiques.

Commentaires

C'est un article très complet, qui montre la complexité de cette molécule du fait de son rôle physiologique intrinsèque, ce qui ne semble pas être le cas pour la protéine beta amyloïde. Trouver un traitement s'avèrera probablement très difficile en raison de la multi fonctionnalité de cette protéine, car perturber l'équilibre de son métabolisme risque d'être délicat à maîtriser. Article complet mais ardu à recommander pour savoir tout sur tau au plus tôt.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, tau

9. Kemp J, Philippi N, Phillpps C, Demuynck C, Albasser T, Martin-Hunyadi C, et al. **Cognitive profile in prodromal dementia with Lewy bodies**. *Alzheimers Res Ther* 2017;9(1):19.

Analyse critique : Profil cognitif dans la phase prodromale de la démence à corps de Lewy.

Synthèse

Des troubles cognitifs corticaux et sous-corticaux ont été trouvés dans la démence à corps de Lewy (DCL). En bref, ils concernent un dysfonctionnement visuo - constructif et exécutif, alors que la mémoire resterait relativement épargnée. Cependant, le profil cognitif des patients atteints de DCL prodromale reste mal illustré à ce jour.

37 patients avec DCL prodromale (67,2 ± 8,6 ans, dont 18 hommes, MMSE=27,4 ± 2) et 29 sujets témoins sains (68,8 ± 7,9 ans, dont 15 hommes, MMSE = 29,0 ± 0,9) sont inclus.

Une batterie neuropsychologique évaluant la mémoire, la vitesse de traitement, les fonctions exécutives, visuo-perceptives, visuo-spatiales et visuo-constructives, et le langage ainsi que la connaissance sociale a été administrée.

Par rapport aux témoins, les patients avaient des scores inférieurs sur un test de mémoire de reconnaissance visuelle (DMS-48; $P \leq 0,021$) et une diminution du rappel libre ($P \leq 0,035$), mais pas au rappel total au RLRI-16. La mémoire à court terme ($P = 0,042$) et la mémoire de travail ($P = 0,002$) étaient déficitaires chez les DCL. L'évaluation des fonctions exécutives n'a pas montré de ralentissement mais des performances inférieures chez les patients ($P \leq 0,049$). Pour l'évaluation des fonctions instrumentales, les résultats étaient mitigés. En effet, les patients avaient des scores plus faibles sur les tests linguistiques ($P \leq 0,022$), une apraxie pour la pantomime d'utilisation d'outil ($P = 0,002$) et l'imitation des gestes non significatifs ($P = 0,005$), ainsi que des capacités visuo-spatiales faibles ($P = 0,047$). La visuo-construction a également été entravée chez les patients. Cependant, les capacités visuo-perceptives ne diffèrent pas entre les groupes. Enfin, les capacités de théorie de l'esprit étaient plus faibles chez les patients ($P < 0,05$), mais leurs capacités de reconnaissance des émotions étaient similaires.

Cette étude présente le profil cognitif chez des patients atteints de DCL prodromale. Ces résultats sont conformes à la littérature sur la DCL. La performance est plus faible sur les tests exécutifs et visuo-constructifs. La mémoire (le rappel libre et la reconnaissance visuelle) et les déficits de la cognition sociale, ainsi que les capacités visuo-spatiales et praxiques sont affaiblies.

Commentaires

Intéressant pour la pratique neuropsychologique française (les tests échoués sont usités (rappels libres du RLRI-16, DMS-48, la copie de la figure de Rey, BREF, TMTA et B, empans, les fluences (Cardebat), les mimes d'action et les gestes abstraits de la batterie de F. Mahieux, DO80, la localisation des nombres de la VOSP, les Faux - Pas de la mini-SEA).

A noter que l'échec aux Faux-Pas est fortement corrélé aux déficits des fonctions exécutives !

Nous regrettons que l'échantillon soit faible et que les patients n'aient pu être comparés aux patients atteints de maladie d'Alzheimer et de Parkinson.

Analysé par Hélène Videaud, Centre Parkinson, service de neurologie, CHU de Limoges

Mots-clés : Cognition, Démence à corps de Lewy, MCI, Prodromal

10. Kryscio RJ, Abner EL, Caban-Holt A, Lovell M, Goodman P, Darke AK, et al. **Association of Antioxidant Supplement Use and Dementia in the Prevention of Alzheimer's Disease by Vitamin E and Selenium Trial (PREADViSE)**. JAMA Neurol 2017;74(5):567-573.

Analyse critique : Association entre utilisation de compléments antioxydants et la démence dans un essai de prévention de la maladie d'Alzheimer par la vitamine E et le sélénium (PREADViSe)

Synthèse.

À l'heure actuelle, les essais cliniques n'ont pas permis d'identifier un traitement "disease-modifying". Les recherches se tournent donc vers des essais d'intervention à visée préventive, notamment de prévention secondaire ciblant les personnes à haut risque de développer une démence. L'étude menée par Kryscio et al. s'est focalisée sur un des mécanismes impliqués dans les processus neurodégénératifs, le stress oxydant, en supplémentant des hommes avec de la vitamine E (400UI/j), du sélénium (200µg/j) ou une combinaison des 2, pendant une période de 6 ans (2002-2008) vs placebo. Initialement, l'essai d'intervention multicentrique (USA, Canada, Puerto-Rico, 130 sites différents) avait pour but d'étudier la prévention du cancer de la prostate avec ces compléments. Cet essai a été interrompu prématurément, en raison d'un manque d'efficacité mis en lumière par des analyses intermédiaires. Les participants ont donc arrêté la supplémentation, et ont été invité à poursuivre des examens, devenant ainsi participants d'une cohorte. Le suivi a débuté en 2008 auprès de 7540 hommes, qui ont eu des tests cognitifs annuellement jusque fin 2015. Les tests neuropsychologiques étaient administrés en face à face et par téléphone (Memory Impairment Screen, Telephone Interview for Cognitive Status modified, par exemple). Les cas incidents de démence ont été diagnostiqués par des neurologues et neuropsychologues suite aux basses performances aux tests, parfois à l'aide d'un examen clinique et en fonction des traitements médicamenteux déclarés.

Agés en moyenne de 67,5 ans à l'inclusion dans l'essai, les auteurs ont identifiés 325 (4,4%) cas incidents de démence, tous bras confondus, parmi 7338 participants. Dans les analyses multivariées, tenant compte notamment de l'âge, de l'ApoE4, de l'ethnie, du niveau d'études, et des performances cognitives initiales, aucune intervention n'était associée à un moindre risque de démence :

- bras vitamine E : HR=0,88, IC 95% 0,61-1,20
- bras sélénium : HR=0,83, IC 95% 0,61-1,13
- bras vitamine E + sélénium : HR=1,00, IC 95% 0,74-1,35

Commentaires

Cette étude est la première de cette envergure en prévention primaire. Les résultats négatifs s'expliquent en partie, selon les auteurs, par la faible incidence de la démence dans cet échantillon qui n'a enrôlé que 75% de l'effectif théorique à l'inclusion dans l'essai. Ensuite, cette faible incidence est peut-être aussi le signe d'un biais de classement, que les auteurs reconnaissent honnêtement, ainsi que des difficultés rencontrées dans le suivi des participants qui ont parfois refusé l'examen clinique.

Dans la littérature, une complémentation en vitamine E (2000UI/j, soit 5 fois la dose administrée dans cet essai) avait été associée à un moindre déclin des fonctions cognitives de patients Alzheimer légers à modérés (Dysken et al. JAMA 2014), mais, il est vrai que la plupart des essais d'intervention ciblant un nutriment particulier ou une combinaison de quelques nutriments sont pour la plupart négatifs. En cause probablement, les doses de nutriment administrées, loin des doses alimentaires, le niveau en ce nutriment à l'inclusion dans l'essai, la durée de l'intervention souvent courte, la fenêtre de la supplémentation, dans un processus pathologique lent et insidieux. Comme pour chaque nutriment étudié isolément dans la problématique de la MA, il est donc difficile de conclure avec conviction. Des essais plus pragmatiques, mimant un comportement alimentaire plutôt qu'une consommation spécifique en un nutriment isolé, semblent plus prometteurs pour apporter une preuve de concept : par exemple, suivre pendant 5 ans une alimentation de type méditerranéenne a été associée à un ralentissement du déclin cognitif (Valls-Pedret et al, JAMA Int Med 2015).

Analysé par Catherine Féart, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Essai clinique, Sélénium, Vitamine E

11. Papp KV, Rentz DM, Mormino EC, Schultz AP, Amariglio RE, Quiroz Y, et al. **Cued memory decline in biomarker-defined preclinical Alzheimer disease**. *Neurology* 2017;88(15):1431-1438.

Analyse critique : Déclin de la mémoire indicée dans la maladie d'Alzheimer préclinique définie par les biomarqueurs.

Synthèse

Les auteurs rapportent l'évolution sur 5 ans des performances mnésiques au test de Grober et Buschke version image (FCSRT), de 276 sujets âgés considérés normaux sur le plan cognitif en fonction des résultats de leur PET amyloïde et de leur IRM. La cohorte a été constituée à partir de 2010 dans le cadre de la Harvard Aging Brain Study. Les sujets étaient considérés normaux avec une CDR à 0, un MMS>25 et des performances normales au test de mémoire logique de Wechsler. 71 sujets ont été classés amyloïde positifs A+ (25,5%).

Dans les cinq ans après le PET amyloïde, les sujets A+ déclinaient plus rapidement sur le score aux trois rappels libres (RL) et aux trois rappels totaux (RT). Le déclin du RL était plus précoce et non associé à l'atrophie de l'hippocampe, alors que le déclin du RT était plus tardif, majoré en cas d'atrophie de l'hippocampe et davantage lié au déclin fonctionnel et au risque de démence.

Le déclin en mémoire indicée mesuré par le RT serait donc plus spécifique du passage à la maladie d'Alzheimer et de l'atteinte hippocampique.

Commentaires

Joli travail de KV Papp qui confirme l'intérêt du test FCSRT et du rappel total notamment pour le suivi de sujets à la phase prodromale de la maladie d'Alzheimer. Ce travail est aussi en faveur de la convergence de mécanisme (neurodégénérescence de l'hippocampe et accumulation amyloïde) pour aboutir à la maladie d'Alzheimer clinique.

Il est dommage que nous n'ayons pas plus de précisions sur la manière avec laquelle les sujets ont été sélectionnés (volontaires ?, sujets avec plaintes mnésiques ? échantillon représentatif ?). La sélection est probablement cruciale dans ce domaine.

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Biomarqueurs, Cohorte, Mémoire

12. Relkin NR, Thomas RG, Rissman RA, Brewer JB, Rafii MS, van Dyck CH, et al. **A phase 3 trial of IV immunoglobulin for Alzheimer disease.** *Neurology* 2017;88(18):1768-1775.

Analyse critique : Étude de phase III d'une immunothérapie anti-A β , avec anticorps majoritairement IgG issus de donneurs sains.

Synthèse

Les traitements disponibles pour lutter contre la maladie d'Alzheimer sont actuellement purement symptomatiques. L'hypothèse amyloïde, basée sur la dérégulation de la production et de la clearance des peptides A β , est une voie potentielle de développement de nouvelles thérapeutiques. L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une injection bimensuelle d'anticorps anti-A β pendant 18 mois chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée.

Il s'agit d'une étude de phase III, randomisée contre placebo, en double insu, réalisée sur 48 centres aux États-Unis et au Canada entre Décembre 2008 et Février 2013. Les patients inclus avaient un diagnostic de maladie d'Alzheimer légère à modérée (MMS entre 16 et 26), établi selon les critères NINCDS-ADRDA. Les immunoglobulines anti-A β , majoritairement IgG, étaient issues de donneurs sains. Le traitement était réalisé pendant 18 mois toutes les deux semaines, par injection de 0,2 ou 0,4 g/kg d'anticorps anti-A β ou de placebo (faible dose d'albumine). Le critère de jugement principal était basé sur l'évaluation de l'efficacité à 18 mois par les items de l'ADAS-Cog sur le plan cognitif et les items de l'ADCS-ADL sur le plan fonctionnel.

390 sujets ont été randomisés, 129 dans le groupe 0,4 g/kg, 138 dans le groupe 0,2 g/kg et 123 dans le groupe placebo. Le MMS médian était de 21,3 et la durée d'évolution médiane de 5,1 ans. Il n'existait pas de différence significative à 18 mois chez les patients traités versus placebo, à la fois sur le plan cognitif et fonctionnel. La tolérance était bonne avec uniquement un épisode d'œdème vasogénique asymptomatique chez un patient traité à la dose de 0,4 g/kg. Le taux sérique de peptide A β 1-42 était significativement diminué chez les patients traités. 61 patients ont bénéficié d'un PET amyloïde, la différence entre patients traités et placebo n'était pas significative.

Commentaires

Il faut souligner la qualité de cette étude de phase III sur le plan méthodologique : multicentrique, en double insu, contre placebo. Malheureusement, il s'agit de résultats décevants sur l'efficacité d'un traitement anti amyloïde. Cependant plusieurs éléments peuvent être discutés. Tout d'abord le choix des patients inclus : la toxicité des oligomères A β semble jouer des années avant le début des signes cliniques. Toute la complexité de ces études anti-A β est donc de réussir à sélectionner les patients à risque d'évolution vers une maladie d'Alzheimer et de les traiter précocement. Une durée d'évolution médiane de 5 ans et un MMS médian à 21 indiquent, dans cette étude, un processus pathologique à un stade déjà évolué. Le second élément important est l'action réelle des anticorps anti-A β de cette étude issus de donneurs sains. En effet, l'évaluation du PET amyloïde chez 61 patients n'a pas permis de mettre en évidence de différence significative de charge amyloïde entre patients traités ou non. De plus, ces immunothérapies anti-A β sont fréquemment marquées par la survenue d'ARIA, œdème vasogénique cérébral la plupart du temps asymptomatique. Seul 1 patient de l'étude a connu cet effet secondaire. La dose choisie était peut-être trop faible pour avoir un réel impact sur l'amyloïdopathie cérébrale.

Analysé par Guillaume Albaret, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Essai contrôlé randomisé

13. Resnick SM, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Ellenberg SS, Gill TM, Shumaker SA, et al. **Testosterone Treatment and Cognitive Function in Older Men With Low Testosterone and Age-Associated Memory Impairment.** *Jama* 2017;317(7):717-727.

Analyse critique : Traitement à la testostérone et fonction cognitive chez des hommes âgés avec des niveaux bas de testostérone et des troubles de la mémoire liés à l'âge.

Synthèse

L'essai Testosterone Trials (TTrials) est une série de 7 essais qui visait à évaluer l'efficacité d'un traitement d'un an à la testostérone chez des hommes âgés avec des niveaux faibles en testostérone. Entre 2010 et 2014, 788 hommes âgés de 65 ans avec des niveaux de testostérone <275 ng/dL ont été recrutés (les critères d'exclusion incluaient la présence de troubles cognitifs (MMSE<24) et d'une dépression sévère [PHQ-9 score ≥20]). La moitié des participants a été affectée à un traitement à la testostérone consistant en l'application quotidienne d'un gel (n=394), l'autre moitié appliquait un gel placebo (n=394). L'étude ancillaire sur la cognition s'est intéressée à un sous-groupe de 493 hommes avec des troubles de la mémoire associés à l'âge (n=247 traités, n= 246 placebo) définis comme présenter à la fois des plaintes subjectives de mémoire (score = 4 ou 5 sur au moins un item du MAC-Q) et des déficiences sur des tests de mémoire visuelle et verbale (score <performance de jeunes hommes -1 SD). Le critère de jugement principal était l'évolution moyenne de l'inclusion à 6 mois et à 12 mois du score au rappel retardé de paragraphe (histoire logique de Wechsler) chez les hommes avec troubles mnésiques. Les événements secondaires incluaient l'évolution de la mémoire visuelle (Test de Benton [BVRT]), de la fonction exécutive (Trail-Making Test B-A [TMT B-A]) et de la capacité spatiale (Card Rotation Test) – 3 versions de test utilisées pour minimiser les effets de pratique. Ces changements ont également été évalués parmi l'ensemble des hommes inclus dans TTrial, et parmi ceux « normaux » pour leur âge. Étaient également évalués de façon exploratoire, le rappel immédiat de la mémoire, les plaintes mnésiques subjectives et la fonction cognitive globale. Chez des hommes âgés avec un faible niveau de testostérone et des troubles mnésiques liés à l'âge, le traitement à la testostérone comparé à un placebo pendant un an n'était pas associé à une amélioration significative de la mémoire ou d'autres fonctions cognitives malgré un taux de testostérone restauré dans la plage normale de 500 à 800 ng/dL (légère amélioration de la fonction exécutive chez les traités à la testostérone vs placebo). De la même façon, aucune association significative du traitement à la testostérone avec aucun événement cognitif n'a été observée chez l'ensemble des hommes inclus dans TTrials ou parmi les « normaux » par sous-groupes d'âge.

Commentaires

Il s'agit d'un essai convaincant de par la taille de l'échantillon, la sélection de la population cible (hommes ≥ 65 ans avec des niveaux faibles de testostérone et des troubles de la mémoire), la durée de traitement et le large éventail d'événements cognitifs mesurés. Les résultats sont sans ambiguïté et montrent qu'un traitement à la testostérone n'améliore pas la fonction cognitive des hommes âgés. Néanmoins, il est possible que le mode d'administration du traitement (gel vs injection) ou sa formulation (hormone unique vs multiple hormones) ait limité l'effet du traitement hormonal. La durée du traitement pourrait également ne pas avoir été suffisante pour observer un effet bénéfique d'un traitement à la testostérone, mais les résultats concordant d'un petit essai conduit sur 3 ans ne supportent pas cette hypothèse.

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

Mots-clés : Cognition, Essai clinique

14. Snowden SG, Ebshiana AA, Hye A, An Y, Pletnikova O, O'Brien R, et al. **Association between fatty acid metabolism in the brain and Alzheimer disease neuropathology and cognitive performance: A nontargeted metabolomic study.** PLoS Med 2017;14(3):e1002266.

Analyse critique : Associations entre le métabolisme des acides gras présents dans le cerveau, la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer et les performances cognitives: une étude métabolomique non ciblée.

Synthèse

Cette étude porte sur 43 individus, un sous-échantillon de sujets dont la neuropathologie a été examinée en détail au décès en 1986 au sein de la cohorte américaine Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). Agés, au décès, entre 64 et 99 ans, l'autopsie classait 14 sujets comme cognitivement sains (groupe CN : control), 15 sujets Alzheimer asymptomatiques (groupe AS) qui présentaient des niveaux anormaux de tau et d'amyloïde dans le cerveau mais sans troubles cognitifs durant leur vie, et enfin 14 sujets Déments/Alzheimer (groupe AD) qui présentaient les neuropathologies de la maladie et des troubles de la mémoire durant leur vie. A l'aide de la chromatographie en phase liquide ou gazeuse-spectrométrie de masse, 4 897 mesures métaboliques ont été collectées dans des régions et des tissus cérébraux classiquement vulnérables dans la pathologie de la maladie, à savoir : le gyrus frontal moyen (MFG : middle frontal gyri), le gyrus temporal inférieur (ITG : inferior temporal gyri) ainsi que le cervelet (CB : cerebellum). Sur les 4897 mesures de métabolites caractéristiques, 113 ont été identifiés et des analyses plus approfondies ont été établies sur six acides gras insaturés annotés (UFAs) : acides oléique (OLA), linoléique (LA), linoléique (LNA), docosahexaénoïque (DHA), eicosapentaénoïque (EPA) et arachidonique (AA). L'abondance de ces six classes d'acides gras ont été comparées en fonction des trois régions cérébrales d'intérêt et du groupe d'appartenance.

Bien que l'échantillon de cette étude soit d'effectif réduit, les résultats obtenus suggèrent que les perturbations métabolomiques UFAs dans le cerveau sont étroitement liées à la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer. Dans les régions ITG et MFG, les sujets du groupe AD présentaient des niveaux d'EPA, LA, LNA, OLA, AA significativement plus faibles et des niveaux de DHA significativement plus élevés par rapport au sujets témoins. Dans la région CB, les niveaux d'EPA étaient plus faibles chez le groupe AD par rapport aux témoins.

De manière générale, dans la région MFG les niveaux d'OLA, LA, LNA et AA suivent les tendances suivantes : groupe CN > AS > AD. Dans la région MFG, les niveaux d'acides DHA suivent les tendances suivantes : AD > AS > CN. Concernant spécifiquement le DHA, les auteurs font l'hypothèse que ce type d'acides gras jouerait un rôle dans l'évolution de la maladie d'Alzheimer en modulant le dépôt de bêta-amyloïde dans le cerveau.

Commentaires

L'effectif de l'échantillon est faible mais ces résultats s'appuient sur des outils de mesures standardisés robustes et des données issues d'une cohorte bien caractérisée en métabolomique et vieillissement cérébral. Aussi, ces résultats appuient l'hypothèse que l'abondance des lipides polyinsaturés dans le cerveau représente un avantage majeur pour les fonctions cognitives en facilitant le phénomène d'endocytose. Ainsi, la rapidité du recyclage des vésicules synaptiques au niveau des neurones, joue le rôle de courroie de transmission à la synapse pour le message nerveux (cf. Pinot et al. Science, 2014). Selon les auteurs cette étude serait pionnière dans la démonstration de relations entre la sévérité de la maladie et les niveaux d'acides gras polyinsaturés mesurés dans les tissus cérébraux. De fait, de futures études sont attendues afin de valider ces résultats.

Analysé par Maude Wagner, ISPED

Mots-clés : Alzheimer, Nutrition

15. Voigt-Radloff S, de Werd MM, Leonhart R, Boelen DH, Olde Rikkert MG, Fliessbach K, et al. **Structured relearning of activities of daily living in dementia: the randomized controlled REDALI-DEM trial on errorless learning.** *Alzheimers Res Ther* 2017;9(1):22.

Analyse critique : Réapprentissage structuré des activités de la vie quotidienne dans la démence : l'essai contrôlé randomisé REDALI-DEM sur l'apprentissage sans erreur.

Synthèse

L'apprentissage sans erreurs (errorless learning) est une méthode d'optimisation de l'apprentissage qui structure les tâches à apprendre en plusieurs étapes, anticipe et corrige les erreurs éventuellement commises au cours du processus d'apprentissage.

Dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé et multicentrique, les auteurs ont comparé (en conditions écologiques) les effets d'un réapprentissage structuré sans erreurs (EL) et avec erreurs (TEL) sur la performance dans les activités quotidiennes chez des patients vivant à domicile et étant au stade léger à modéré de la maladie d'Alzheimer (MA). Le thérapeute sélectionnait deux tâches quotidiennes que le patient ne pouvait plus réaliser seul. Les tâches ont été évaluées à l'inclusion, réappries de la semaine 3 à 10 à raison de 9 sessions d'une heure (2 fois 30 min), puis réévaluées en semaine 11, 16 et 26, avec 2 sessions supplémentaires d'apprentissage d'une heure dispensées en semaines 19 et 20.

Le traitement EL (n=79) consistait à diviser l'exécution de la tâche en plusieurs étapes clés réalisées et expliquées par le thérapeute puis exécutées par le patient alors guidé verbalement. Le thérapeute devait si nécessaire exécuter et expliquer de nouveau l'étape jusqu'à sa réussite pour pouvoir passer à l'étape suivante. Pour le traitement TEL (n=71) le patient devait accomplir la tâche complète par lui-même sans reprendre ou souligner les erreurs et l'intervention du thérapeute survenait après 10 minutes avec dans l'ordre selon la nécessité : i) des questions ouvertes pour stimuler le patient, ii) un résumé de ce qui avait été accompli et un rappel de l'objectif à atteindre, iii) des instructions générales et iv) une explication des étapes de la tâche.

L'essai analysé en intention de traiter a démontré une amélioration des performances dans les tâches réappries pour les deux interventions mais sans supériorité de l'intervention EL comme attendu. Les interventions ont été très bien acceptées par les patients avec un maintien à 6 mois des performances mais sans transfert de performances dans les autres activités quotidiennes.

Commentaires

La mémoire explicite étant détériorée chez les patients MA, les erreurs commises lors de l'apprentissage ne sont pas reconnues en tant que telles, et étant non corrigées sont alors consolidées dans la mémoire à long terme. On pourrait ainsi s'attendre à une supériorité de l'EL au bénéfice des patients. Cette étude est un des rares essais randomisés réalisés en conditions écologiques et sur des tâches pertinentes du quotidien des patients. Une partie des études sur l'apprentissage sans erreurs chez les patients atteints de démence montre une supériorité de l'EL dans l'amélioration des performances des patients. Il apparaît cependant dans l'étude présente que les deux interventions décrites bien que distinctes s'avèrent toutes deux être des procédures structurées et ayant l'une comme l'autre optimisé le processus d'apprentissage des patients. Cette similitude pourrait expliquer la non supériorité de l'EL. Il reste également à déterminer si l'efficacité de l'apprentissage structuré repose sur les caractéristiques du patient ou celles de la tâche réapprie.

Le principal message de cette étude est que des personnes atteintes de MA à des stades léger à modéré ont la possibilité i) d'améliorer leurs performances dans certaines tâches, ii) de les maintenir, et ainsi améliorer leur qualité de vie au quotidien.

Analysé par Arlette Edjolo, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Essai contrôlé randomisé

16. Zhang S, Tomata Y, Sugiyama K, Sugawara Y, Tsuji I. **Mushroom Consumption and Incident Dementia in Elderly Japanese: The Ohsaki Cohort 2006 Study**. J Am Geriatr Soc 2017 Epub.

Analyse critique : Consommation de champignons et démence incidente chez les personnes âgées japonaises : étude de la cohorte Ohsaki 2006.

Synthèse

L'objectif de cette étude était d'investiguer la relation entre la consommation de champignons et le risque de démence incidente dans la population âgée japonaise. Les auteurs se sont appuyés sur les données de 13230 sujets, issus de la cohorte prospective Ohsaki, suivis sur une période de 5,7 ans et indemnes de démence au moment de l'inclusion. La démence était définie comme une atteinte cognitive modérée avec légère dépendance ou plus, selon les critères du système d'assurance du Japon. La consommation de champignons a été recueillie à l'inclusion par questionnaire de fréquence alimentaire et catégorisée comme suit: < 1 fois/semaine (faibles consommateurs), 1-2 fois/semaine et ≥3 fois/semaine (forts consommateurs). Un modèle de cox multivariable a été utilisé pour étudier la relation. Les caractéristiques à l'inclusion selon la catégorie de consommation de champignons suggèrent que les forts consommateurs ont généralement une meilleure santé et un mode de vie plus sain que les faibles consommateurs. Les résultats principaux ont montré une association inverse significative entre le risque de démence et la consommation de champignons, chez les forts consommateurs par rapport aux faibles consommateurs (HR 0,81 [0,69;0,95]) ajusté sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, l'IMC, les antécédents cardiovasculaires, le statut tabagique, l'alcool, le temps de marche par jour, le score de détresse psychologique et le volume de consommation des différents groupes alimentaires. Ajustée sur ces mêmes facteurs, la consommation de champignons 1 à 2 fois par semaine n'était pas significativement associée au risque de démence mais une tendance significative était observée lorsque les auteurs considéraient la consommation de champignons en tant que variable continue codée <1 fois, 1-2 fois et ≥3 fois/semaine, respectivement. Des analyses de sensibilité avec 1) la prise en compte du risque compétitif de décès et 2) en excluant les sujets ayant développé une démence dans les 2 premières années de suivi ont montrés des résultats similaires.

Commentaires

Cette étude est, à la connaissance des auteurs, la première à étudier la relation entre consommation de champignons et risque de démence. Le design longitudinal, le nombre important de sujets inclus et le faible taux de perdus de vue (<1%) représentent les points forts de cette étude. Bien que l'hypothèse de la causalité inverse soit limitée, la fenêtre temporelle de 5,7 ans reste relativement courte pour étudier l'effet d'une telle exposition sur la survenue du stade démentiel, avec l'hypothèse forte que le régime alimentaire reste stable tout au long du suivi. On ne peut également pas exclure le fait que d'autres facteurs confondants puissent en partie expliquer cette association tel que le revenu. Également, les champignons sont largement présents dans l'alimentation Japonaises (43% considérés comme forts consommateurs dans cette étude), ce qui n'est pas forcément transposable aux habitudes alimentaires d'autres pays. La cause de la démence aurait été intéressante à étudiée, en analyse secondaire, pour approfondir les résultats. Pour conclure, une association inverse significative est observée mais certaines limites incitent à une vigilance dans l'interprétation, et le mécanisme par lequel la consommation de champignon serait associée à un effet protecteur sur la démence reste cependant non élucidé.

Analysé par Perrine André, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Démence, Nutrition



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une **composante immune et la maladie d'Alzheimer**. L'analyse critique de ces 7 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. Cornelis E, Gorus E, Beyer I, Bautmans I, De Vriendt P. **Early diagnosis of mild cognitive impairment and mild dementia through basic and instrumental activities of daily living: Development of a new evaluation tool**. PLoS Med 2017;14(3):e1002250.

Analysé par Karine Pérès, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : ADL, Alzheimer, Evaluation fonctionnelle, IADL, MCI

2. Golub JS, Luchsinger JA, Manly JJ, Stern Y, Mayeux R, Schupf N. **Observed Hearing Loss and Incident Dementia in a Multiethnic Cohort**. J Am Geriatr Soc 2017 Epub.

Analysé par Virginie Nael, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Audition, Démence

3. Khondoker M, Rafnsson SB, Morris S, Orrell M, Steptoe A. **Positive and Negative Experiences of Social Support and Risk of Dementia in Later Life: An Investigation Using the English Longitudinal Study of Ageing**. J Alzheimers Dis 2017;58(1):99-108.

Analysé par Roxane Villeneuve, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Démence, Soutien social

4. Mountain G, Windle G, Hind D, Walters S, Keertharuth A, Chatters R, et al. **A preventative lifestyle intervention for older adults (lifestyle matters): a randomised controlled trial**. Age Ageing 2017 Epub.

Analysé par Laetitia Rullier, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Essai contrôlé randomisé, Personnes âgées, Soutien social

5. Skoog J, Backman K, Ribbe M, Falk H, Gudmundsson P, Thorvaldsson V, et al. **A Longitudinal Study of the Mini-Mental State Examination in Late Nonagenarians and Its Relationship with Dementia, Mortality, and Education**. J Am Geriatr Soc 2017 Epub.

Analysé par Caroline Giulioli, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Cognition, Démence, Personnes âgées

6. Verghese J, Lipton R, Ayers E. **Spatial navigation and risk of cognitive impairment: A prospective cohort study**. Alzheimers Dement 2017 Epub.

Analysé par Sophie Pilleron, IARC/CIRC de Lyon

Mots-clés : Troubles cognitifs, Orientation spatiale

7. Wang HX, MacDonald SW, Dekhtyar S, Fratiglioni L. **Association of lifelong exposure to cognitive reserve-enhancing factors with dementia risk: A community-based cohort study**. PLoS Med 2017;14(3):e1002251.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Réserve cognitive