

BiblioDem

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

Volume 14, Numéro 05 (Mai 2017)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 8

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 signalés 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. Ding J, Sigurethsson S, Jonsson PV, Eiriksdottir G, Meirelles O, Kjartansson O, et al. **Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community**. *Neurology* 2017;88(22):2089-2097.

Analyse critique : Localisation des micro-hémorragies cérébrales, déclin cognitif et démence en population générale.

Synthèse

Les micro-hémorragies cérébrales (cerebral microbleeds, CMB), selon leur localisation, sont reliées à 2 maladies des petits vaisseaux différentes : la vasculopathie hypertensive (régions profondes) et l'angiopathie amyloïde cérébrale (CAA) dans les régions lobaires. L'objectif est d'analyser si le nombre et la localisation des CMB sont associés au déclin cognitif et à l'apparition d'une démence sur une période de 5 ans. Ce travail est mené sur la cohorte Age, Gene/Environment Susceptibility (AGES)-Reykjavik, échantillon de 5764 sujets vus en 2002 provenant d'une cohorte constituée en 1967. Les sujets ont eu une évaluation neuropsychologique et une IRM puis ont été suivis 5 ans plus tard. La cognition a été évaluée pour la mémoire par le California Verbal Learning test, pour la vitesse de traitement par le Digit symbol substitution test et le Stroop (partie dénomination des mots et couleurs), et pour les fonctions exécutives par l'empan inverse et le Stroop (interférence mots-couleurs). Un score composite moyennant les z-scores de chaque dimension a été obtenu. Le diagnostic de démence a été porté après une sélection multi-étapes menant à un diagnostic clinique.

Parmi les 2 602 participants, la prévalence des CMB était de 16,8%, dont 12% des sujets ayant une seule micro hémorragie, 2,6% en ayant 2 et 2,2% en ayant 3 ou plus. Les sujets ayant une CMB étaient plus âgés, plus souvent des hommes, hypertendus et porteurs de l'ApoE4. Chez les 437 sujets ayant une CMB, 71,2% des CMB étaient localisés en région lobaire, 13,3% étaient profonds ou mixtes et 15,5% étaient dans le cervelet. La présence de CMB profondes ou mixtes étaient associée à un déclin plus prononcé de la cognition dans les 3 fonctions analysées (mémoire, vitesse, fonctions exécutives). Les CMB mixtes étaient associées à un déclin de la mémoire et de la vitesse alors que les CMB lobaires n'étaient pas associées au déclin cognitif. Après 5 ans, 119 cas de démence (4,5%) étaient diagnostiqués dont 68,9% de maladie d'Alzheimer (MA) et 14,3% de démence vasculaire (DVasc). La présence de CMB profondes ou mixtes était associée à une plus grande incidence de DVasc, en particulier chez les sujets ayant 3 CMB ou plus ($p=0,006$). Les CMB lobaires (3 ou plus) tendaient à être plus fréquentes chez les MA ($p=0,09$) et DVasc ($p=0,02$).

Discussion : Les CMB mixtes et un nombre important de CMB, quelle que soit la localisation, sont associés à un déclin cognitif plus important. Les mécanismes restent à préciser mais les CMB refléteraient des dommages focaux du tissu cérébral et les dommages microstructuraux concomitants des tissus alentours. Ces dommages pourraient altérer les connexions de faisceaux corticaux et subcorticaux importants, essentiels aux processus cognitifs, conduisant à l'altération des réseaux neuronaux et au déclin cognitif. Le fait d'avoir plus de 3 CMB lobaires, probablement dus à la CAA, donnent un déclin plus rapide. Mais ces sujets avaient davantage de CMB et des hypersignaux de la substance blanche les plus volumineux, ce qui suggère que les dommages vasculaires et ischémiques de la CAA refléteraient les dommages vasculaires globaux.

Commentaires

Ce travail indique que les CMB seraient des indicateurs de la microvascularisation contribuant au déficit cognitif et souligne l'importance de la vasculopathie hypertensive et de la CAA dans la détérioration cognitive. Malgré des effectifs faibles, la contribution des CMB dans la DVasc est confirmée, même si la localisation des lésions semble privilégier une origine hypertensive. Peu de résultat sur la MA, sauf pour les CMB lobaires ce qui signerait une charge vasculaire générale trop importante. Ce travail indique que les facteurs vasculaires jouent un rôle non négligeable dans la détérioration cognitive et que leur gestion reste à l'ordre du jour.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Cohorte, Déclin cognitif, Démence, Imagerie vasculaire, IRM

Nous vous proposons de présenter une analyse commune aux deux articles suivants :

2. Jack CR, Jr., Wiste HJ, Weigand SD, Therneau TM, Knopman DS, Lowe V, et al. **Age-specific and sex-specific prevalence of cerebral beta-amyloidosis, tauopathy, and neurodegeneration in cognitively unimpaired individuals aged 50-95 years: a cross-sectional study.** *Lancet Neurol* 2017;16(6):435-444.

Analyse critique : Prévalence globale, par âge et par sexe de l'amyloïdose cérébrale, la tauopathie et la neurodégénérescence chez des sujets sans troubles cognitifs âgés de 50 à 95 ans : une étude transversale.

3. Schott, J.M., **Imaging the ageing brain: identifying early disease or opening Pandora's box?** *Lancet Neurol.* 2017;16(6):411-413

Analyse critique : Imagerie du cerveau : identification précoce de maladie ou ouvrir la boîte de Pandore ?

Synthèse

Les auteurs ont étudié 435 sujets âgés de 50 à 95 ans tirés au sort parmi les habitants de Rochester (Minnesota, USA) ayant accepté de passer trois examens d'imagerie : un PET amyloïde, un PET Tau et une IRM 3T. Ces sujets ne présentaient pas de troubles cognitifs diagnostiqués. Les sujets ont été classés en huit catégories selon la positivité des examens d'imagerie : A+/A- selon la positivité du PET Amyloïde ; T+/T- selon la positivité du PET Tau ; N+/N- selon la mesure d'une signature de neurodégénérescence par la mesure du cortex cérébral en IRM. La catégorie A-T-N- est la plus fréquente, mais elle ne représente que 37,9% des cas. La prévalence de cette catégorie diminue considérablement avec l'âge. La prévalence des autres catégories varie de 4,4% à 14,5% sans qu'on puisse réellement discerner une hiérarchie claire entre biomarqueurs. Parmi les 200 A-N-, 35 (17,5%) sont T+ ce qui pose le problème de l'entité SNAP définie selon la négativité des biomarqueurs amyloïde et de neurodégénérescence. Cependant, 11,3% des sujets sont A+T+N+ et ce nombre augmente considérablement avec l'âge passant de 1% à 65 ans à 22% à 80 ans. L'APOE 4 n'est associée qu'à A+/A-.

Commentaires

Pandore, la première femme, fut créée sur l'ordre de Zeus qui voulait se venger des hommes pour le vol du feu par Prométhée. Pandore avait une boîte mystérieuse que Zeus lui interdit d'ouvrir. Celle-ci contenait tous les maux de l'humanité, notamment la Vieillesse, la Maladie, la Guerre, la Famine, la Misère, la Folie, la Mort, le Vice, la Tromperie, la Passion, l'Orgueil ainsi que l'Espérance. Pandore céda à la curiosité qu'Hermès lui avait donnée et ouvrit la boîte, libérant ainsi les maux qui y étaient contenus. Elle voulut refermer la boîte pour les retenir ; hélas, il était trop tard. Seule l'Espérance, plus lente à réagir, y resta enfermée. Ainsi en étudiant les biomarqueurs chez des sujets sains, les auteurs montrent la grande hétérogénéité des profils, ce qui perturbe bien sûr les cliniciens et les auteurs ont peut-être ouvert une boîte de Pandore plus en faveur d'une convergence de mécanismes bien difficile à modéliser que d'une séquence physiopathologique de la maladie d'Alzheimer bien ordonnée. Cette remarquable étude est infaisable en France pour le moment en raison du manque de moyens financiers. Elle est limitée aux sujets sans troubles cognitifs. Il faut donc être prudent. Heureusement, l'espérance restée au bord de la boîte ne s'est pas envolée...

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Biomarqueurs, tau

4. Jutten RJ, Peeters CFW, Leijdesdorff SMJ, Visser PJ, Maier AB, Terwee CB, et al. **Detecting functional decline from normal aging to dementia: Development and validation of a short version of the Amsterdam IADL Questionnaire.** *Alzheimers Dement (Amst)* 2017;8:26-35.

Analyse critique : Détection du déclin fonctionnel du vieillissement normal à la démence : développement et validation de la version abrégée de l'Amsterdam-IADL-questionnaire

Synthèse

Contexte et objectifs. L'évaluation du fonctionnement dans la vie quotidienne est un élément clé du diagnostic de démence ainsi que du pronostic. L'objectif était de développer et de valider une version abrégée de l'A-IADL-Q.

Méthode. Cette étude a été réalisée sur 1355 sujets recrutés en consultations mémoire, incluant des sujets sans troubles cognitifs (N=104), des sujets avec seulement une plainte (N=219), des MCI (n=138), et des déments (N=894, dont 413 Alzheimer), pour lesquels les 70 items de l'A-IADL-Q étaient recueillis auprès d'un informant sur iPad. La sélection des items a été réalisée à partir des données manquantes, de la méthode IRT (item response Theory) et selon les retours des participants et des experts. Ont été évaluées : la consistance interne de la version abrégée, la concordance avec la version 70 items et la validité de construit (par rapport au MMSE et à la DAD).

Résultats. 30 items ont été sélectionnés sur des critères de pertinence, de redondance, de clarté, tout en préservant de bonnes qualités psychométriques (consistance interne 0,98, concordance avec la version originale 0,97, concordance avec le MMSE 0,72 et avec la DAD 0,87). Le score aux A-IADL-Q augmentait bien avec le niveau d'atteinte cognitive (normal, MCI et démence).

Discussion. Cette version abrégée de l'A-IADL-Q permet une évaluation fonctionnelle plus concise qu'avec la version originale, tant en préservant de bonnes qualités psychométriques.

Commentaires

L'échelle originale, relativement récente (2012), couvre avec ses 70 items, les principales IADL avec composante cognitive de la vie quotidienne, incluant une réactualisation intéressante des activités (ordinateur, carte bancaire, GPS...). Pour chaque item, une question filtre permet d'identifier si la personne est concernée par la tâche. Si tel n'est pas le cas, l'informant doit préciser la raison (cognitive, physique, autre raison ou jamais fait). Pour les tâches réalisées par la personne, l'informant doit répondre sur la perception d'une plus grande difficulté par rapport à avant selon cinq modalités de réponse.

Cette étude, méthodologiquement sérieuse, réalisée sur un échantillon conséquent de sujets, a permis de réduire de manière très significative la longueur et donc la durée de l'évaluation fonctionnelle (-10 min) tout en conservant ses qualités psychométriques.

Dans ce travail, les six groupes cognitifs étudiés sont bien différents sur le plan fonctionnel, les sujets normaux se distinguant particulièrement des autres groupes, y compris des personnes présentant une simple plainte. Si cette échelle était plus sensible aux difficultés précoces rencontrées en phase préclinique de la maladie, cet outil pourrait être utile pour mieux cibler les essais en stade précoce par exemple. Des études longitudinales doivent maintenant être menées pour étudier la sensibilité aux changements de cet outil, dans une perspective par exemple de monitoring de l'état fonctionnel des malades.

À noter cependant, la faible taille d'échantillon des sujets normaux, la sélection des sujets en consultation mémoire et le point de vue potentiellement biaisé de l'informant, pris comme unique source d'évaluation.

Analysé par Karine Pérès, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Déclin fonctionnel, Démence, IADL, MCI

5. Rawtaer I, Gao Q, Nyunt MS, Feng L, Chong MS, Lim WS, et al. **Psychosocial Risk and Protective Factors and Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia in Community Dwelling Elderly: Findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study.** J Alzheimers Dis 2017;57(2):603-611.

Analyse critique : Risque psychosocial et facteurs protecteurs pour l'incidence du trouble cognitif léger et la démence chez des sujets âgés vivant dans la communauté : Résultats de la Singapore Longitudinal Ageing Study (SLAS).

Synthèse

Des indicateurs d'isolement social ou de support social sont étudiés dans une population de sujets âgés en tant que facteurs de risque ou facteurs protecteurs vis-à-vis du déclin cognitif. Les mesures psychosociales inter-reliées telles que « vivre seul », « être marié », « le sentiment de solitude », « la satisfaction de vie », sont ici investiguées dans une même étude afin de déterminer leur effet propre à prédire le risque de troubles neurocognitifs de type légers ou majeurs.

Il s'agit d'une étude prospective en population, réalisée chez des sujets âgés de plus de 55 ans vivant à domicile, la Singapore Longitudinal Ageing Study (SLAS), avec un suivi pour l'incidence du MCI ou de la démence jusqu'à 8 ans. Sur les 2808 sujets recrutés à l'inclusion, les données de 1601 sujets sans troubles cognitifs ont été analysées.

Les variables psychosociales telles que - vie de famille et statut marital – sentiment de solitude ressenti et satisfaction de vie mesurée sur une échelle de Likert, ont été évaluées à l'inclusion. La présence de trouble cognitif, outre à l'inclusion, a été investiguée à deux suivis de 3 à 4 ans d'intervalle, au moyen du MMS, de la CDR, et d'une batterie de tests neuropsychologiques. Les cas incidents de MCI et de Démence ont été déterminés par un comité indépendant.

Les résultats montrent que 163 sujets sur 1601 sujets sans déficit cognitif à l'inclusion ont converti au cours du suivi en MCI-ou-Démence sur 5420 personnes-années de suivi, soit un taux d'incidence de 3,01 cas pour 100 personnes-années. En analyse univariée, les risques relatifs individuels des associations avec l'incidence du MCI-ou-Démence étaient significatifs pour les variables –vivre seul , - être marié et -être très satisfait de la vie. Ajustés sur des covariables socio-démographiques, de style de vie, de condition médicale chronique, et de statut APOE4, seules les variables –être marié et –être très satisfait de la vie restent significativement associées à un risque plus faible de développer les troubles cognitifs MCI-ou-Démence. Tandis que les variables -vivre seul ou -le sentiment de solitude n'étaient pas associées à un sur risque de MCI-ou-Démence.

Les auteurs concluent que -être marié -et -être très satisfait de la vie, sont des facteurs protecteurs indépendants vis-à-vis du risque de développer un MCI ou une Démence.

Commentaires

L'originalité de ce travail est de montrer un effet protecteur d'un facteur psychosocial tel que –être satisfait de la vie vis-à-vis des troubles neurocognitifs légers et majeurs. Cette étude est en faveur des interventions psychosociales chez les séniors pour leur santé cognitive.

Des limites à l'étude peuvent être pointées concernant la mesure des variables psycho-sociales. Bien que cela n'apparaisse pas clairement, il semble qu'une seule évaluation ait été réalisée à l'inclusion, l'évolution temporelle possible de ces variables n'ayant pas été prise en compte. Les auteurs mentionnent un suivi des sujets jusqu'à 8 ans, ce qui ne ressort pas, par contre avec le résultat décrit de 5420 personnes-années de suivi ($5420/1601=3,4$ ans). Il aurait été intéressant de connaître le nombre de cas de démence par rapport à l'ensemble des cas incidents de troubles cognitifs rapportés.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Facteurs protecteurs, MCI, Psychosocial

6. Reuben A, Caspi A, Belsky DW, Broadbent J, Harrington H, Sugden K, et al. **Association of Childhood Blood Lead Levels With Cognitive Function and Socioeconomic Status at Age 38 Years and With IQ Change and Socioeconomic Mobility Between Childhood and Adulthood.** *Jama* 2017;317(12):1244-1251.

Analyse critique : Association entre les niveaux de plomb sanguin dans l'enfance et la fonction cognitive et le statut socioéconomique à 38 ans, ainsi que le changement de QI et la mobilité socioéconomique entre l'enfance et l'adolescence

Synthèse. Dans les années 70-80, les niveaux d'exposition au plomb (Pb) étaient élevés en Nouvelle Zélande en raison des émissions liées aux gaz d'échappement. Dans une cohorte en population Néozélandaise d'enfants nés en 1972-73, les chercheurs ont analysé la relation à long-terme entre le taux de plomb sanguin dans l'enfance et le QI et le statut socio-économique à l'âge adulte. Contrairement à ce qui était observé dans d'autres cohortes, il n'y avait pas de gradient social pour l'exposition au Plomb dans cette cohorte (des niveaux élevés étaient observés dans toutes les couches sociales), ce qui permettait de s'affranchir en partie du biais de confusion lié aux facteurs socio-économiques.

Les taux sanguins en plomb ont été mesurés à l'âge de 11 ans sur un sous-échantillon de 565 sujets. Le QI (Wechsler Adult Intelligence Scale [WAIS] IV ; étendue 40-160) et le statut socio-économique (New Zealand Socioeconomic Index 06 [NZSEI-06] ; étendue 10-90) ont été évalués à 38 ans. Les relations entre les taux sanguins de Pb à 11 ans et le QI et le statut socio-économique à 38 ans ont été étudiées en ajustant sur le sexe, le QI de la mère et le QI et le niveau socioéconomique de l'enfant. Les taux sanguins de Pb étaient importants (étendue 4-31 µg/dL, avec ≈50% des enfants au-dessus du seuil d'exposition critique de 10 µg/dL) et indépendants du niveau socio-économique de la famille. Des niveaux plus élevés de Pb étaient significativement associés à un QI plus faible à l'âge adulte (-1,61 pts WAIS IV pour chaque augmentation de 5 µg/dL de Pb) et à un niveau socio-économique plus faible (-1,79 pts NZSEI-06 pour 5 µg/dL), indépendamment du niveau socioéconomique, du QI de la mère et de l'enfant. Les enfants avec des niveaux de Pb critiques (>10 µg/dL) avaient un déclin moyen de QI de 1,68 points entre l'enfance et l'âge adulte, alors que ceux ayant des niveaux inférieurs au seuil critique montraient une augmentation de QI de 1,22 points (différence 2,90 pts, $P < 0,001$). Une tendance similaire était observée avec le niveau socio-économique. Enfin, la diminution de QI expliquait 40% de la relation entre niveau de plomb et mobilité sociale descendante.

Commentaires. Élégante étude qui démontre l'impact à long terme des expositions aux métaux lourds dans l'enfance sur la cognition. Outre la longue durée de suivi, une force de l'étude tient dans un risque faible de biais de confusion résiduelle par le niveau socio-économique. Certes, la taille d'effet est petite mais équivalente à d'autres facteurs de risque connus (par ex le petit poids de naissance). En envisageant l'idée d'effets cumulatifs de différents polluants sur la santé cérébrale, ce résultat devient potentiellement préoccupant pour la santé publique. Heureusement, le plomb est aujourd'hui interdit dans l'essence dans beaucoup de pays. D'après le site internet du sénat français (senat.fr), « Les États-Unis sont les premiers à interdire le plomb dans l'essence, en 1975. La mesure s'impose, mais beaucoup plus tard, en Europe, qui devient à partir du milieu des années 80 le premier responsable des émissions de plomb dans l'atmosphère. Cette diminution prend d'abord la voie d'une réduction du pourcentage de plomb incorporé dans l'essence, grâce aux progrès des carburants et des moteurs (du maximum, dans les années 1960, qui était de 1,3 g de plomb par litre, on est passé à 0,63 g en 1970, puis à 0,15 g en 1995). La réduction passe ensuite par les mesures de prohibition, décidée d'abord de façon unilatérale dans certains pays d'Europe (pays du Nord, Allemagne) puis de façon collective, par une directive européenne et une norme fixée par les industriels. Les pratiques diffèrent cependant encore beaucoup selon les pays. Quatre pays ont une dérogation, normalement temporaire (Portugal, Espagne, Italie, Grèce). La commercialisation de l'essence sans plomb débute en France en 1990. La substitution totale est décidée par l'arrêté du 23 décembre 1999 et est appliquée en métropole depuis le 2 janvier 2000 (une dérogation existe cependant encore dans les DOM) ».

Analysé par Cécilia Samieri, Isped

Mots-clés : Déficit cognitif, Pollution

7. Tjia J, Hunnicutt JN, Herndon L, Blanks CR, Lapane KL, Wehry S. **Association of a Communication Training Program With Use of Antipsychotics in Nursing Homes**. JAMA Intern Med 2017;177(6):846-853.

Analyse critique : Association entre un programme de formation à la communication et l'utilisation d'antipsychotiques dans des maisons de retraite

Synthèse

Tjia et al rapportent les résultats d'une large étude quasi-expérimentale menée dans le Massachusetts durant 30 mois. L'objectif était d'étudier l'effet d'un programme de formation des intervenants en 4 modules basé sur la pyramide des besoins de Maslow (OASIS), dans les maisons de retraite (nursing homes) de l'état, sur le taux de prescriptions d'antipsychotiques atypiques utilisés pour le traitement des troubles psycho-comportementaux. 106 maisons de retraites volontaires sur 424 ont été recrutées pour participer au programme (avec invitation prioritaire des établissements à forts taux de prescription), les autres formant le groupe témoin.

La mise en place du programme s'est faite selon une approche de type « formation des formateurs », 3 à 4 personnes par établissement, dont un référent, ayant été formées en présentiel pendant 8 heures puis chargées de former l'ensemble des personnels médicaux, paramédicaux et support (personnel d'entretien...) au sein de leur établissement. Un système d'assistance par téléphone, de conférences internet, et de meetings régionaux durant les 6 mois suivants visait à optimiser l'éducation des équipes au sein des établissements. La période de suivi a été séparée en 4 tranches : les 5 trimestres précédant l'intervention correspondaient à la période de référence, le sixième trimestre était la période de formation, les trimestres 7 à 9 la période d'implémentation et le dixième trimestre la période de maintenance.

93 établissements sur 106 ont effectué la formation initiale en présentiel, 50% ont dispensé la formation concernant les 4 modules in situ. Les membres de l'équipe les plus souvent formés étaient les personnels infirmiers. Globalement, durant les 30 mois d'observation, les prescriptions d'antipsychotiques atypiques dans les établissements OASIS sont passées de 34,1% à 26,5% (-7,6%) et de 22,7% à 18,8% (-3,9%) dans les établissements témoins. L'analyse des tendances dans la prescription d'antipsychotiques au fil du temps a montré une diminution significativement plus rapide des prescriptions dans le groupe OASIS durant la phase d'implémentation (-1,2% ; IC95% -2,05% à -0,35% par trimestre dans les établissements OASIS contre -0,23% ; IC95% -0,47% à -0,01% dans les établissements témoins, P=0,03). Cette tendance n'était pas retrouvée durant la phase de maintenance.

Commentaires

Cette étude est riche d'enseignements. D'une part, elle confirme, avec la force d'une étude quasi-expérimentale menée à l'échelle d'un état américain entier, en utilisant le taux de prescription d'antipsychotiques atypiques comme marqueur, le bénéfice de programmes d'intervention visant à améliorer la prise en charge des patients âgés qui présentent des troubles psycho-comportementaux par le personnel d'établissements médicalisés. Bien que significative, la diminution des taux de prescription n'apparaît pas spectaculaire, ce qui ne préjuge toutefois pas de la portée réelle de l'intervention en termes de coûts pour le système de santé, de bénéfices indirects pour les patients (effets indésirables évités...) et/ou d'amélioration de la qualité de vie des résidents et des personnels. D'autre part, elle illustre les difficultés qu'il peut y avoir à implémenter ce genre d'intervention, à large échelle, de manière efficace et surtout durable (les bénéfices n'étant pas soutenus dans le temps), malgré les efforts faits pour former l'ensemble des intervenants (incluant par exemple le personnel d'entretien) ou pour stimuler la formation par les formateurs référents au sein des établissements. Les auteurs concluent d'ailleurs au caractère essentiel d'interventions « d'entretien » pour tenter de préserver le bénéfice sur le long terme.

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

Mots-clés : Intervention, Institution, Troubles neuropsychiatriques

8. Vemuri P, Knopman DS, Lesnick TG, Przybelski SA, Mielke MM, Graff-Radford J, et al. **Evaluation of Amyloid Protective Factors and Alzheimer Disease Neurodegeneration Protective Factors in Elderly Individuals.** JAMA Neurol 2017;74(6):718-726.

Analyse critique : Évaluation des facteurs protecteurs du dépôt d'amyloïde et de la neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer chez les sujets âgés.

Synthèse

Le dépôt de protéine amyloïde et la dégénérescence neuronale sont des éléments neuropathologiques cardinaux de la maladie d'Alzheimer (MA). L'objectif de cet article est d'identifier les facteurs protecteurs du dépôt d'amyloïde et de neurodégénérescence chez des sujets âgés. Les données proviennent de l'étude MCSA (Olmsted county, Minnesota) qui a inclus 942 sujets de 70 à 89 ans ayant un génotypage ApoE, une mesure des facteurs d'enrichissement intellectuel (niveau d'études, profession, activité cognitive à l'âge adulte), des facteurs de risque vasculaires et métaboliques, des maladies chroniques et une IRM et un PET PiB. Au moment de l'imagerie cérébrale, 737 sujets étaient cognitivement normaux, 174 avaient un MCI et 24 avaient un diagnostic de maladie neurodégénérative (18 MA, 1 parkinson, 1 démence vasculaire, 1 paralysie supranucléaire progressive et 3 démences difficiles à classer). La mesure des dépôts amyloïde était établie à partir du PET PiB et la neurodégénérescence à partir de l'épaisseur corticale de différentes régions cérébrales. Les sujets étaient ensuite classés en A+/A- ou N+/N- selon la présence/absence d'amyloïde ou de neurodégénérescence. Un âge élevé et la présence de l'ApoE4 étaient associés à davantage d'amyloïde. Être un homme et être porteur d'ApoE2 étaient associés à moins d'amyloïde. Être âgé, homme et porteur d'ApoE4 étaient associés à davantage de neurodégénérescence. Mais l'ApoE4 disparaissait après ajustement sur l'amyloïde, suggérant plutôt un effet indirect via le dépôt d'amyloïde qu'un effet direct sur la neurodégénérescence. Parmi les facteurs mesurés à l'âge adulte (midlife), la dyslipidémie était associée aux dépôts amyloïdes, et l'obésité, l'hypertension, le diabète et le tabac, ainsi que les maladies chroniques (présentes plus tard qu'à l'âge adulte) étaient associées à la neurodégénérescence.

Par conséquent, les facteurs jouant sur l'amyloïde et la neurodégénérescence sont différents, et hors les facteurs démographiques et la génétique, seule la dyslipidémie est associée à l'amyloïde et quelques facteurs de risque mesurés à l'âge adulte, mais pas les facteurs d'enrichissement intellectuel, sont associés à la neurodégénérescence.

Commentaires

Les auteurs, en accord avec le consensus actuel, indiquent que le dépôt amyloïde précède et précipite la neurodégénérescence et que seuls quelques facteurs mesurés en amont pourraient favoriser ces 2 processus. Le fait de ne pas trouver d'association entre amyloïde et des facteurs mesurés à l'âge adulte semble indiquer que ces facteurs sont des catalyseurs de la neurodégénérescence et pas de l'amyloïde, ce qui est une vision originale. Les sujets A-/N+, également appelés SNAP (Suspected Non-AD Pathology) pourraient bien sûr être des sujets engagés dans une autre voie (vasculaire par exemple) ou simplement ayant peu de facteurs de risque favorisant la voie amyloïde, celle-ci se développant plus tardivement. L'absence d'effet de la stimulation cognitive semble confirmer qu'elle serait protectrice essentiellement du déclin cognitif mais pas de la pathologie elle-même.

Analysé par Luc Letenneur, Inserm 1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Amyloïde, Facteurs de risque, Neurodégénérescence, tau



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une **composante immune et la maladie d'Alzheimer**. L'analyse critique de ces 4 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. Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A. **Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study**. Bmj 2017 Epub;357:j1648.

Analysé par Maude Wagner, ISPED

Mots-clés : Alzheimer, Cholestérol, Démence, Démence vasculaire, Génétique, Maladie de Parkinson

2. Campbell NL, Perkins AJ, Gao S, Skaar TC, Li L, Hendrie HC, et al. **Adherence and Tolerability of Alzheimer's Disease Medications: A Pragmatic Randomized Trial**. J Am Geriatr Soc 2017 Epub.

Analysé par Caroline Hyernard, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Donépézil, Rivastigmine, Traitement

3. Nichols LO, Martindale-Adams J, Zhu CW, Kaplan EK, Zuber JK, Waters TM. **Impact of the REACH II and REACH VA Dementia Caregiver Interventions on Healthcare Costs**. J Am Geriatr Soc 2017;65(5):931-936.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Aidants, Démence, Essais contrôlés randomisés, Intervention non médicamenteuse

4. Xiao S, Wang T, Ma X, Qin Y, Li X, Zhao Z, et al. **Efficacy and safety of a novel acetylcholinesterase inhibitor octohydroaminoacridine in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Phase II multicenter randomised controlled trial**. Age Ageing 2017 Epub:1-7.

Analysé par Jonathan Blaublomme, CMRR de Nice

Mots-clés : Gériatrie, Octohydroaminoacridine, Maladie d'Alzheimer, Traitement, Nouvelle molécule, Essai clinique de phase 2