

BiblioDem

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

Volume 14, Numéro 06/7 (Juin/Juillet 2017)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 6

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

Les **bulletins sont archivés** sur les pages du Centre de Documentation de l'ISPED : http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx

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

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

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

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

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

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

Analyse critique (titre traduit, Synthèse, Commentaires)

Analysé par (lecteur de l'article)

Mots-clés

1. Cremer A, Soumare A, Berr C, Dartigues JF, Gabelle A, Gosse P, et al. **Orthostatic Hypotension and Risk of Incident Dementia: Results From a 12-Year Follow-Up of the Three-City Study Cohort.** Hypertension 2017;70(1):44-49.

Analyse critique : Hypotension orthostatique et risque de démence : résultats issus d'un suivi de 12 ans de la cohorte des 3 cités.

Synthèse

L'objectif de cette étude était d'investiguer la relation entre hypotension orthostatique (HO) et risque de démence chez la population générale âgée. L'étude se base sur les données de 7 425 sujets suivis pendant 12 ans, issus de la cohorte française des 3 cités, indemnes de démence à l'inclusion et dont les données de pression artérielle en position allongée et debout sont disponibles. L'HO est définie comme étant une baisse d'au moins 20 mm Hg de pression systolique ou 10 mm Hg de pression diastolique. Un modèle de Cox à entrée retardée a été utilisé pour étudier la relation entre HO et démence incidente. Les caractéristiques à l'inclusion ont montré que les sujets ayant une HO (≈13% de l'échantillon) étaient significativement plus âgés et plus enclins aux antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires. Les résultats principaux de l'étude ont montré que l'HO était significativement associée à un risque plus élevé de démence (HR 1,23 IC 95% [1,01 ; 1,51], p-value 0,045) ajustée sur : le centre, la présence du variant génétique ApoE4, le statut cognitif, la dépression, le niveau d'éducation, le diabète, l'hypertension et les antécédents cardiovasculaires. Ajusté sur ces mêmes variables, une tendance entre la sévérité de l'HO et le risque de démence a été observée : une HO considérée comme faible (baisse d'au moins 10 mm Hg de pression systolique ou 5 mm Hg de pression diastolique) ou sévère (baisse d'au moins 30 mm Hg de pression systolique ou 15 mm Hg de pression diastolique) étaient associées à un risque accru de démence (HR 1,23 p-value 0,009 et HR 1,57 p-value 0,004, respectivement).

Des analyses de sensibilité ont été réalisées avec 1) un modèle multiétats, pour prendre en compte le risque compétitif de décès et la censure par intervalle, confirmant les résultats des analyses principales et 2) un modèle de Cox pour étudier séparément la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer, qui n'a pas démontré d'association significative avec l'HO quelle que soit la maladie.

Commentaires

À la connaissance des auteurs, il n'existe actuellement aucune preuve significative pour soutenir la relation prospective entre HO et risque de démence, ce qui en fait une thématique de recherche innovante.

Cette étude démontre qu'en plus de l'hypertension, la variation de pression artérielle pourrait être associée à un risque plus élevé de démence, et potentiellement aider à l'identification des personnes à risque de développer une démence. Cependant ces résultats doivent être interprétés avec précaution. En effet, une des principales limites de cette étude repose sur le fait que l'échantillon n'est pas représentatif ; les résultats ne sont donc potentiellement pas applicables à la population générale. Par ailleurs, une seule mesure de l'orthostatisme a été réalisée, contrairement au consensus qui préconise une mesure répétée pendant 3 minutes. Le recueil des éventuels symptômes, indiquant une chute de pression artérielle lors du passage de la position allongée à debout, et la mesure de l'HO à différents suivis auraient pu être intéressants à étudier.

Analysé par Perrine André, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Cohorte, Démence, Hypotension

2. Jao YL, Loken E, MacAndrew M, Van Haitsma K, Kolanowski A. **Association between social interaction and affect in nursing home residents with dementia**. Aging Ment Health 2017 Epub.

Analyse critique : Association entre interaction sociale et affects chez les personnes âgées atteintes de démence et vivant en institution

Synthèse

Les interactions sociales associées à la présence d'affects positifs sont présentées ici comme fondamentales pour le bien-être des personnes. Qu'en est-il dans la démence, compte tenu de la présence de troubles cognitifs, fonctionnels, mais aussi des symptômes psycho-comportementaux comme l'apathie, l'agitation, l'agressivité...? Alors que certaines études montrent l'effet bénéfique des interactions sociales autour d'activités structurées sur les affects positifs comparativement aux temps libres ou aux moments des repas (Casey et al., 2014), d'autres soulignent la complexité de ces relations : les interactions sociales pouvant être sources tout à la fois d'affects positifs et négatifs (Jao et al., 2015 ; Gilmore-Bylovsky et al., 2015).

La relation entre interactions sociales non structurées et type d'affects a été étudiée à partir de mesures répétées auprès de 126 résidents atteints de démence. Deux questionnaires sur la passivité des participants (interactions avec les membres du personnel, de la famille, des autres résidents) et sur les affects (intérêt, plaisir, anxiété/peur, colère, tristesse) ont été complétés sur la base de séquences filmées de 20 minutes 2 fois par jour (matin et après-midi) pendant 5 jours.

Les résultats montrent une relation entre les interactions sociales et certains affects comme l'intérêt (quel que soit le niveau de fonctionnement cognitif) et le plaisir (en particulier chez les personnes avec les troubles cognitifs les plus légers), à un niveau intra et interindividuel. Certains affects sont plus fréquemment observés l'après-midi, en particulier l'intérêt et l'anxiété. Concernant les affects négatifs, le nombre d'interactions sociales a tendance à augmenter le niveau d'anxiété et de tristesse à un niveau intra-individuel mais pas interindividuel. Aucune relation n'a été trouvée avec la colère.

Les auteurs discutent les résultats au regard de la littérature qui montre tout autant l'impact des interactions sociales sur les affects positifs que négatifs, et ce, en fonction des traits de personnalité des personnes, du contexte d'interaction, de la qualité des relations, du moment de la journée, de la sévérité des troubles cognitifs... Ils discutent aussi des stratégies d'intervention visant à développer ou favoriser les interactions sociales positives, en particulier lorsque les interactions et activités sont structurées et personnalisées.

Commentaires

Cet article s'intéresse à une problématique qui préoccupe beaucoup, notamment au sein des institutions. Les pratiques actuelles valorisent les activités, les occupations, les interactions sociales, dans le but de ne pas laisser les personnes âgées seules, les stimuler, peut-être aussi pallier les représentations négatives de la vieillesse...

Les résultats de cet article et leur présentation illustrent assez bien cette ambivalence et possèdent un certain nombre de limites (pas de distinction dans le type et la qualité des interactions sociales, analyse séparée pour chaque affect,..., il aurait été intéressant de savoir quels étaient les affects les plus associés aux interactions sociales...). L'association des interactions sociales avec les affects positifs a tendance à être davantage mise en avant, même si celle avec les affects négatifs est discutée... Il est important de retenir que les interactions sociales ne sont pas nécessairement source de bien-être... Les analyses multi niveaux proposées ici sont intéressantes de ce point de vue. Chez un même individu, l'augmentation des interactions sociales est plutôt source d'anxiété et de tristesse. Le respect du rythme de chacun est important, tout comme le respect de ses choix et intérêts, y compris lorsqu'ils ne vont pas dans le sens des activités proposées. Les auteurs mettent en avant les activités structurées et leurs bénéfices pour favoriser les affects positifs... Oui, à condition de ne pas oublier de partir de ce qu'aime la personne, de ce qu'elle est, et de la façon dont elle fonctionne.

Analysé par Valérie Bergua, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Institution, Symptômes psychologiques et comportementaux

3. Liu G, Locascio JJ, Corvol JC, Boot B, Liao Z, Page K, et al. **Prediction of cognition in Parkinson's disease with a clinical-genetic score: a longitudinal analysis of nine cohorts.** Lancet Neurol 2017;16(8):620-629.

Analyse critique : Prédiction de la cognition dans la maladie de Parkinson avec un score clinico-génétique : une analyse longitudinale de neuf cohortes

Synthèse

Il s'agit d'une analyse longitudinale de 9 cohortes de suivi de la maladie de Parkinson (3200 patients avec 27022 visites de suivi) qui a permis de créer un algorithme de prédiction du déclin cognitif (défini par MMSE<25).

Une analyse bibliographique initiale avait permis de repérer 9 facteurs de risque de déclin cognitif dans la maladie de Parkinson: statut de la mutation GBA (responsable de la maladie de Gaucher), âge de début de la maladie, sexe, niveau d'études initial, MMSE ou MoCA initial, score UPDRS II (activités de la vie quotidienne), score UPDRS III (examen moteur), stade de Hoehn et Yahr et état dépressif initial.

Sept de ces facteurs (exclusion de l'UPDRS II et du stade de Hoehn et Yahr pour des raisons statistiques) ont été analysés dans six cohortes (« discovery population » à partir des cohortes HBS, PDBP, CamPaiGN, PICNICS, PROPARK, DIGPD) pour créer un score de risque cognitif qui a été validé dans 3 cohortes (« replication population » composée des études PPMI, PreCEPT et DATATOP).

Ce score clinico-génétique de prédiction de déclin cognitif dans la maladie de Parkinson a montré une bonne fiabilité (aire sous la courbe >0,85) pour prédire un déclin cognitif dans les 10 premières années de la maladie, à la fois sur un plan binaire (passage du statut cognition normale à démence) que sur un plan longitudinal (aggravation plus rapide du score MMSE ou MoCA dans le temps). Ce score est non invasif (pas d'inclusion de paramètres comme la ponction lombaire ou le PET-scan). Une version du score purement clinique (sans le statut mutation GBA) a aussi été créée mais est moins fiable.

L'utilisation de ce score dans les études de neuroprotection contre le déclin cognitif permettra de mieux stratifier les patients à risque et de réduire de 6 fois la population nécessaire pour l'étude (il faut 800 patients dans le groupe traité et 800 dans le groupe placebo pour une étude avec 80% de puissance alors que 137 patients à risque de déclin sélectionnés par ce score dans chaque groupe suffiraient).

Une utilisation de ce score en routine clinique est prématurée et nécessite une validation sur une population avec suivi prospectif par bilan neuropsychologique.

Commentaires

Ce score prédictif du déclin cognitif dans la maladie de Parkinson est probablement une bonne avancée pour le développement des études cliniques.

Analysé par Frédéric Torny, CMRR de Limoges

Mots-clés : Démence, Déclin cognitif, Maladie de Parkinson

4. Parbo P, Ismail R, Hansen KV, Amidi A, Marup FH, Gottrup H, et al. **Brain inflammation accompanies amyloid in the majority of mild cognitive impairment cases due to Alzheimer's disease.** Brain 2017;140(7):2002-2011.

Analyse critique : La neuro-inflammation est accompagnée d'amyloïde dans la majorité des cas de déficience cognitive légère due à la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Cette étude transversale est menée sur un échantillon cas-témoins constitué de 42 sujets à déficiences cognitives légères (MCI) et de 15 sujets témoins, âgés entre 50 et 85 ans et recrutés via des cliniques Démence/Mémoire ou par annonces dans le journal au Danemark. Les sujets témoins étaient appariés en fonction de l'âge.

L'objectif de l'étude consistait à tester l'hypothèse que l'activité microgliale (ou neuro-inflammation) serait présente chez les sujets MCI $a\beta+$ en régions corticales contrairement à des sujets MCI $a\beta-$ ou cognitivement sains. Pour cela, 3 groupes d'étude ont été définis : les MCI avec dépôts de bêta-amyloïdes ($a\beta+$), les MCI sans aucun dépôt de bêta-amyloïdes ($a\beta-$) et les sujets témoins cognitivement sains.

La présence de plaques amyloïdes a été évaluée à l'aide du traceur PET 11C-PIB (C-Pittsburg compound B) et les sujets présentant un rapport PiB image ≥ 1.5 étaient classifiés en $a\beta+$. L'activation microgliale a été quant à elle évaluée à l'aide du traceur PET 11C-PKK11195 et ce pour 6 régions corticales d'intérêt dans la maladie d'Alzheimer dans les deux hémisphères. A ces 6 régions observées s'ajoute un volume composite d'intérêt correspondant à la moyenne pondérée de 5 régions bilatérales combinées.

Vingt-six sujets parmi les MCI (61.9%) et 2 sujets témoins (16.7%) étaient $a\beta+$. La neuro-inflammation des différentes régions corticales et du volume composite a été comparée entre les 3 groupes (MCI $a\beta+$, MCI $a\beta-$, et témoins). Un effet de groupe significatif a été observé et les sujets MCI $a\beta+$ présentaient des niveaux de PKK11195 bien supérieurs aux deux autres groupes. Un effet de groupes était significatif [F (2,49) = 7,22, P = 0,0018]. Les comparaisons de groupes post hoc ont montré une liaison à PKK11195 élevée chez les sujets $a\beta+$ par rapport aux témoins (P=0,02) et les sujets $a\beta-$ (P \leq 0.001). Toutefois, 4 sujets MCI $a\beta+$ ne présentaient pas de neuro-inflammation microgliale.

Aussi, des corrélations significatives entre les niveaux d'amyloïde et d'inflammation ont été localisées dans le gyrus frontal inférieur droit et le gyrus temporal supérieur gauche. Cependant, il n'est pas exclu que d'autres pathologies aient pu influencer l'activité microgliale avec une distribution différente à celle de l'amyloïde.

Ces résultats représentent une preuve de soutien que la neuro-inflammation est une composante de la pathologie neurodégénérative dans la majorité des cas MCI en raison de la maladie d'Alzheimer et ce en mettant en évidence une prévalence élevée d'activation microgliale en phase prodromale de la MA chez les sujets MCI $a\beta+$ comparé aux deux autres groupes, vérifiant ainsi l'hypothèse posée.

Commentaires

Étude qui fait appel à des outils d'imagerie relativement sensibles aux différences faibles et qui, selon les auteurs, pourraient expliquer l'observation de telles différences entre les groupes en termes de neuro-inflammation, aspect qui n'avait jamais été observé jusqu'alors au vu d'anciennes études citées. Toutefois, l'aspect transversal est une limite de cette étude qui ne peut déterminer l'ordre temporel des deux pathologies et ne peut ainsi déterminer si la présence de neuro-inflammation chez les MCI $a\beta+$ est un facteur qui accélérerait le processus de démence ou au contraire jouerait un rôle protecteur dans la MA précoce. Les auteurs annoncent cependant que ces sujets vont être suivis pour un minimum de 2 ans, permettant de déterminer leur trajectoire d'inflammation.

Analysé par Maude Wagner, Isped

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, MCI, Neuroinflammation, PET

5. Teichmann M, Lesoil C, Godard J, Vernet M, Bertrand A, Levy R, et al. **Direct current stimulation over the anterior temporal areas boosts semantic processing in primary progressive aphasia.** *Ann Neurol* 2016;80(5):693-707.

Analyse critique : Effet positif de la stimulation directe sur les lobes temporaux, mesuré par l'amélioration de la production sémantique dans l'aphasie primaire progressive

Synthèse

L'intérêt de la stimulation transcrânienne dans l'aphasie primaire progressive (APP) reste débattue. Les auteurs rapportent une étude élégante concernant 12 patients âgés en moyenne de $66,8 \pm 2,1$ ans et ayant été scolarisés en moyenne $13,2 \pm 1$ ans, recrutés dans le même centre expert (La Salpêtrière), présentant tous une APP forme sémantique, avec des symptômes très homogènes dans la batterie de tests réalisée et une maladie évoluant en moyenne depuis $5,3 \pm 0,8$ ans. Ceux-ci ont subi trois sortes de stimulations de même durée, séparées par une semaine : excitatrice sur le pôle temporal gauche, inhibitrice sur le pôle temporal droit et une stimulation simulée (étude selon une méthodologie en crossover). Les patients étaient testés immédiatement après dans une tâche informatisée, type Palm Tree Test utilisant 104 items, 52 visuels et 52 verbaux, la moitié étant naturels et la moitié manufacturés. Les résultats principaux sont un effet positif de la stimulation pour les domaines les plus affectés. Les stimulations à gauche et à droite augmentent les performances dans le domaine verbal et notamment la stimulation inhibitrice (donc à droite) augmente la vitesse de production des items naturels et la vitesse de production et la qualité des réponses de l'interaction verbal x catégorie naturelle, probablement par la stimulation de voies calleuses.

Commentaires

Cette étude semble confirmer dans une étude au design ultra soigneux l'efficacité de la stimulation directe dans l'APP (ici, forme sémantique) et ce sur les pôles temporaux et a/ pour la stimulation excitatrice à gauche mais b/ également la stimulation inhibitrice à droite, et ce avec des améliorations de performances uniquement dans le domaine verbal, permettant en plus de discuter l'organisation des réseaux de connaissances sémantiques et l'hyper implication du pôle temporal gauche. Pour ce dernier point, l'article s'adresse à des hyper spécialistes et comporte des données d'imagerie très précises en sus des modifications de performances neuropsychologiques. Ce type d'étude va se généraliser et est évidemment appelé à se reproduire car s'il est maintenant avéré qu'il y a un effet positif possible de la stimulation dans l'APP comme dans l'aphasie vasculaire, il reste tout de même à préciser la cible, le type de stimulation, la durée et la fréquence selon le type d'APP, le délai d'évolution, les caractéristiques des individus et le mode évolutif (voire le type biologique) ainsi que l'effet proprement dit (quoi ?) et la durée de l'effet positif à attendre. Ceci souligne enfin la nécessité des centres de maladies rares qui permettent pour les études de recherche de constituer des échantillons « de grande taille ».

Analysé par Catherine Thomas Anterion, Lyon

Mots-clés : Aphasie primaire progressive, Stimulation transcrânienne, Thérapeutique

6. Visser PJ, Tijms B. **Brain Amyloid Pathology and Cognitive Function: Alzheimer Disease Without Dementia?** *Jama* 2017;317(22):2285-2287.

Analyse critique : Association entre élévation de l'amyloïde cérébrale et déclin cognitif ultérieur chez des sujets normaux

Synthèse

À partir des données d'ADNI, les auteurs ont comparé l'évolution de 243 sujets normaux et ayant un PET amyloïde normal à 202 sujets normaux ayant un PET positif (PET+). Les sujets étaient considérés normaux s'ils avaient un MMS compris entre 24 et 30, une CDR globale et mnésique à 0, et un test « Learning Memory Delayed Recall » normal selon les normes établies stratifiées sur le niveau d'études. Ils pouvaient avoir une plainte mnésique. Après 4 ans de suivi, les sujets PET+ ont un déclin plus important à une échelle neuropsychologique composite, au MMS (0,56 points (0,32-0,8) et à la CDR-SB (0,23 points) mais pas aux tests de mémoire.

Les auteurs concluent que les sujets normaux PET+ ont un déclin cognitif plus important et pourraient bénéficier d'une prévention secondaire par un traitement anti-amyloïde au stade préclinique.

Un éditorial associé souligne l'importance de ces résultats qui démontrent que l'accumulation d'amyloïde cérébrale chez les sujets âgés normaux n'est pas bénigne même si elle est très fréquente.

Commentaires

Un important travail sur ADNI qui démontre que l'accumulation d'amyloïde précède un déclin cognitif global. Il montre aussi que ce déclin est assez limité avec un demi-point de MMS sur quatre ans et un quart de point de CDR pour des sujets ayant en moyenne plus de 74 ans. Ces données sont essentielles pour les chercheurs qui souhaiteraient traiter l'amyloïde à un stade préclinique.

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Cognition normale, Cohorte



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. Chouraki V, Preis SR, Yang Q, Beiser A, Li S, Larson MG, et al. **Association of amine biomarkers with incident dementia and Alzheimer's disease in the Framingham Study**. *Alzheimers Dement* 2017 Epub.

Analysé par Sophie Pilleron, IARC/CIRC de Lyon

Mots-clés : Alzheimer, Biomarqueurs, Cohorte, Marqueurs sanguins

2. Li J, Ogronnik M, Devine S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. **Practical risk score for 5-, 10-, and 20-year prediction of dementia in elderly persons: Framingham Heart Study**. *Alzheimers Dement* 2017 Epub.

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

Mots-clés : Cohorte, Facteur de risque, Prédiction

3. Martiskainen H, Herukka SK, Stancakova A, Paananen J, Soininen H, Kuusisto J, et al. **Decreased plasma beta-amyloid in the Alzheimer's disease APP A673T variant carriers**. *Ann Neurol* 2017;82(1):128-132.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Amyloïde, Génétique, Marqueurs sanguins

4. Whitlock EL, Diaz-Ramirez LG, Glymour MM, Boscardin WJ, Covinsky KE, Smith AK. **Association Between Persistent Pain and Memory Decline and Dementia in a Longitudinal Cohort of Elders**. *JAMA Intern Med* 2017;177(8):1146-1153.

Analysé par Virginie Nael, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Déclin cognitif, Démence, Douleur