

BiblioDem

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

Volume 14, Numéro 08/09 (Août/Septembre 2017)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 11

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. Arenaza-Urquijo EM, Bejanin A, Gonneaud J, Wirth M, La Joie R, Mutlu J, et al. **Association between educational attainment and amyloid deposition across the spectrum from normal cognition to dementia: neuroimaging evidence for protection and compensation.** *Neurobiol Aging* 2017;59:72-79.

Analyse critique : Association entre niveau d'études et dépôts de protéine Beta amyloïde du sujet normal au sujet dément : recherche de preuves en neuro-imagerie de la protection et de la compensation

Synthèse

Les auteurs ont étudié chez 140 sujets répartis en 3 groupes, (73 sujets cognitivement normaux, 44 MCI et 23 patients Alzheimer (MA)), la relation entre niveau d'études et dépôts de protéine Beta amyloïde mesurés par PET au Florbetapir et les éventuels mécanismes de protection ou compensation à travers la mesure du volume de substance grise ou du métabolisme du glucose mesuré par un PET au FluoroDesoxyGlucose (FDG-PET). La relation entre niveau d'études et charge amyloïde est différente dans les 3 groupes cognitifs : chez les sujets normaux, les sujets de haut niveau d'études ont une charge moindre en protéine Beta amyloïde comparés aux bas niveaux d'études ; dans le groupe MCI, à l'inverse, les sujets de haut niveau d'études ont une charge plus importante que les bas niveaux d'études et particulièrement dans les zones frontales pariétales et temporales ; aucune différence n'est retrouvée dans le groupe MA. Les auteurs ont ensuite spécifiquement étudié dans le groupe MCI la relation entre niveau d'études et volume de substance grise d'une part et métabolisme par FDG-PET d'autre part. Ils ont analysés cette relation sur le cerveau entier et dans les régions où les dépôts de protéine Beta amyloïde étaient plus importants chez les hauts niveaux d'études. Ils n'ont trouvé aucune relation avec le volume de substance grise mais les sujets de haut niveau d'études présentent un métabolisme plus important dans les régions associées à des dépôts de protéine Beta amyloïde notamment dans les régions frontales.

Commentaires

Selon de nombreuses données de la littérature, les sujets de haut niveau d'études présentent une meilleure tolérance aux lésions cérébrales induites par la maladie d'Alzheimer mais les mécanismes sous-tendant cette tolérance restent mal élucidés. Ce travail apporte un éclairage très intéressant en montrant d'un part une possible protection du niveau d'études sur les dépôts de protéine beta amyloïde dans une population cognitivement normale et la mise en place au stade de MCI de mécanismes de compensation par une activité métabolique plus importante dans les régions où les dépôts amyloïdes sont plus importants. Malgré une charge amyloïde plus importante, les sujets de haut niveau d'études maintiennent ainsi des performances cognitives équivalentes aux sujets de bas niveaux. Cette compensation semble être dépassée au stade MA. Comme le souligne les auteurs, il s'agit d'une étude transversale et d'une population recrutée à partir de cliniques de la mémoire, de nombreux biais sont possibles. La réplication de ce travail sur des données longitudinales permettra de confirmer ces résultats. Néanmoins, ce travail apporte des informations importantes. Tout d'abord, même si le niveau d'études peut représenter beaucoup de choses, nous voyons une nouvelle fois ici, que des facteurs de la première partie de notre vie peuvent impacter notre substrat cérébral à des âges avancés. L'éventuelle neuroprotection induite par le fait de faire des études, de faire travailler son cerveau dès les premières années est probablement la première pierre des défenses vis-à-vis des pathologies neurodégénératives. Et deuxièmement, les principaux mécanismes de compensation semblent être actifs au stade de MCI et moins au stade MA. S'il était encore nécessaire de le démontrer, cette population est probablement la meilleure cible pour évaluer les thérapies curatives.

Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Amyloïde, PET, Réserve cognitive

2. Chan D, Binks S, Nicholas JM, Frost C, Cardoso MJ, Ourselin S, et al. **Effect of high-dose simvastatin on cognitive, neuropsychiatric, and health-related quality-of-life measures in secondary progressive multiple sclerosis: secondary analyses from the MS-STAT randomised, placebo-controlled trial.** *Lancet Neurol* 2017;16(8):591-600.

Analyse critique : Efficacité d'un traitement par Simvastatine sur la cognition, les comorbidités psychiatriques et la qualité de vie des patients souffrant de sclérose en plaques secondairement progressive : analyses secondaires de l'essai de phase II MS-STAT.

Synthèse

Il existe à ce jour peu de traitements ciblant les formes progressives de sclérose en plaques (SEP) et aucun traitement de fond de la SEP n'a aujourd'hui démontré son efficacité pour prévenir ou ralentir l'évolution des troubles cognitifs liés à la maladie. L'essai clinique de phase II MS-STAT a évalué, contre placebo, l'efficacité d'un traitement quotidien par 80 mg de Simvastatine dans les formes secondairement progressives de SEP, pendant 2 ans. Les résultats sur le critère (radiologique) de jugement principal ont été publiés en 2014 avec une diminution significative du taux annualisé d'atrophie cérébrale de 43% chez les patients traités par Simvastatine. Concernant les critères de jugement secondaires, un effet positif statistiquement significatif (bien que léger) a été rapporté sur deux scores de handicap (EDSS et MSIS). Il n'y avait pas d'effets indésirables notables.

Le deuxième article, que nous présentons ici, rapporte l'analyse (prévue a priori) des critères de jugement tertiaires concernant l'évolution des performances cognitives, des comorbidités psychiatriques et de la qualité de vie. À l'inclusion les groupes Simvastatine et placebo étaient comparables sur l'ensemble des échelles utilisées. Après 2 ans de traitement, le groupe Simvastatine présentait 1,2 point de BREF en plus que le groupe placebo (IC 95% 0,2 – 2,3 ; +0,3 points dans le groupe traité et -0,9 dans le groupe placebo). Les patients traités rapportaient également 2,5 points de plus sur le sous-score physique d'une échelle de qualité de vie (SF-36 ; IC 95% 0,3 – 4,8). Aucun effet n'a été retrouvé sur les autres tests cognitifs (WAIS, PASAT, Birt Memory and Information Processing Battery, VOSP, Graded Naming test), ni sur les échelles psychiatriques (HDRS, NPIQ). Dans une analyse post hoc, les auteurs n'ont pas trouvé d'association entre l'évolution de la BREF sur 2 ans et l'atrophie du lobe frontale en IRM.

Commentaires

Cet article est très important dans le domaine car il est aujourd'hui considéré qu'aucun traitement pharmacologique n'est efficace sur les troubles cognitifs de la SEP, quelle que soit la forme évolutive, et ceci malgré la présence sur le marché de nombreux traitements de fond efficaces pour diminuer le taux annualisé de poussée et la progression du handicap physique. Cependant, les résultats de cette étude doivent être considérés avec prudence. En effet, il s'agit de l'analyse de critères de jugement tertiaires d'un essai de phase II. Aussi, l'absence d'effet du traitement sur les tests de vitesse de traitement de l'information (premier domaine cognitif atteint dans la SEP) et sur le déclin mnésique (alors que les tests de mémoire épisodique sont ceux qui déclinent le plus après deux ans dans cette étude) paraît surprenante. L'effet isolé retrouvé sur les fonctions exécutives pourrait ainsi n'être que le fruit du hasard, au milieu d'une large batterie de tests (par ailleurs mal adaptée à la SEP), alors que les auteurs n'ont pas tenu compte de l'inflation du risque alpha liée à ces comparaisons multiples dans leur analyse statistique. De plus, et bien que les statines soient connues au-delà de leur action hypocholestérolémiante pour être des molécules anti-inflammatoires, le rationnel pharmacologique expliquant l'efficacité d'un tel traitement pour ralentir l'atrophie cérébrale et la progression des handicaps physique et cognitif reste faible... Ces résultats doivent donc impérativement être confirmés par un essai de phase III.

Analysé par Vincent Planche, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Cognition, Essai clinique, Qualité de vie, Sclérose en plaques, Statines

3. Cheng HT, Lin FJ, Erickson SR, Hong JL, Wu CH. **The Association Between the Use of Zolpidem and the Risk of Alzheimer's Disease Among Older People.** J Am Geriatr Soc 2017;65(11):2488-2495.

Analyse critique : Association entre l'utilisation de Zolpidem et le risque de développement de maladie d'Alzheimer chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Synthèse

Introduction : Par leur impact sur le système nerveux central et leur effet sédatif, les benzodiazépines et apparentés ont souvent été suspectées de favoriser le développement de la maladie d'Alzheimer (MA). L'objectif de cette étude est d'évaluer l'association entre la consommation de Zolpidem et le développement de MA.

Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective menée à Taiwan, utilisant les données de l'assurance maladie. Les critères d'inclusions étaient un âge ≥ 65 ans et la prescription initiale d'au moins 7 jours consécutifs de Zolpidem. Les critères d'exclusion étaient l'existence de démence à l'inclusion et la consommation de Zolpidem ou autres benzodiazépines antérieure au début de l'étude. Les sujets inclus ont été ensuite regroupés en fonction de la dose définie journalière (DDJ) de Zolpidem 10mg sur une année (<28, entre 28 et 90, entre 91 et 180 et >180). Le critère de jugement principal était le diagnostic de maladie d'Alzheimer au cours du suivi, posé par un psychiatre ou un neurologue. Plusieurs facteurs confondants ont été pris en compte dans l'analyse statistique parmi lesquels l'âge, le sexe, l'existence de facteurs de risque cardio-vasculaires (HTA, diabète) et l'existence de dépression.

Résultats : 6 922 sujets ont été inclus entre Janvier 2002 et Décembre 2004 avec un suivi moyen de 6 ans, la moitié de « nouveaux consommateurs de Zolpidem » et l'autre moitié sans consommation de Zolpidem. L'âge moyen était de 72,1 ans. Les deux groupes étaient comparables, en dehors de l'utilisation de traitements anti parkinsoniens, plus importante dans le groupe non Zolpidem.

Au cours du suivi, 75 patients ont été diagnostiqués avec une MA, 43 (1,2%) dans le groupe Zolpidem, et 32 (0,9%) dans le groupe non Zolpidem. Le risque de développer une MA n'était pas plus élevé chez les sujets consommant du Zolpidem en comparaison aux sujets non Zolpidem (HR=1,35, IC 95% = 0,85-2,13). Néanmoins, le sous-groupe de consommateurs de Zolpidem > 180 DDJ sur une année étaient significativement plus à risque de développer une MA en comparaison au groupe consommant moins de 28 DDJ par année et aux non consommateurs (HR=4,18, IC 95% = 1,77-9,86 et HR=2,97, IC 95% = 1,61-5,49).

Conclusion : L'utilisation quotidienne prolongée de Zolpidem semble donc être un facteur de risque de développement de maladie d'Alzheimer.

Commentaires

Cet article pose une question importante, à laquelle plusieurs auteurs ont tenté de répondre. Malgré des conclusions séduisantes sur un sur-risque de développement de maladie d'Alzheimer chez les consommateurs chroniques de Zolpidem, il ne faut pas oublier que cette significativité est issue d'une analyse de sous-groupes sur une étude rétrospective. Un effet de causalité inverse n'est pas à exclure, à savoir la mise sous traitement de sujets débutant le processus démentiel.

Un autre élément important à noter est l'origine asiatique de l'ensemble des participants, avec des facteurs de risques cardio-vasculaires et des prédispositions génétiques différents des sujets caucasiens, rendant difficile l'extrapolation de ces résultats. Au final, ces résultats rappellent que la prescription des benzodiazépines doit être limitée dans le temps.

Analysé par Guillaume Albaret, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Benzodiazépines, Facteurs de risque

4. Craven CL, Baudracco I, Zetterberg H, Lunn MPT, Chapman MD, Lakdawala N, et al. **The predictive value of T-tau and A β 1-42 levels in idiopathic normal pressure hydrocephalus.** Acta Neurochir (Wien) 2017;159(12):2293-2300.

Analyse critique : Valeur prédictive des taux de T-tau et A β 1-42 dans l'hydrocéphalie à pression normale idiopathique

Synthèse

La sélection des candidats à la dérivation du liquide cérébro-spinal (LCS) dans l'hydrocéphalie à pression normale (HPN) et la prédiction de la réponse au traitement demeurent difficiles. Des travaux préliminaires ont montré la capacité des taux de peptide A β 1-42 et de tau totale (T-tau) dans le LCS à discriminer maladie d'Alzheimer et HPN, et suggéré que les patients avec des niveaux élevés de T-tau pourraient être de mauvais répondeurs à la chirurgie. Sur la base de ces données, Craven et al. se sont intéressés aux relations existant entre taux d'A β 1-42 et de T-tau, caractéristiques des patients et réponse à la chirurgie de dérivation sur une série rétrospective de 79 patients avec une HPN probable, dont une majorité a fait l'objet de prélèvements de LCS multiples (144 prélèvements de LCS). Sur cette série 70% étaient considérés comme répondeurs à la dérivation (amélioration sur au moins un des trois paramètres de la triade clinique évalués par le score à la WAIS, un test de marche sur 10 mètres et la fréquence des fuites urinaires) et 30% non répondeurs. Il n'existait pas de différence entre les deux groupes concernant la cooccurrence d'une maladie neurodégénérative. Les taux d'A β 1-42 et de T-tau présentaient une grande variabilité entre les sujets et le taux de T-tau était significativement plus bas en cas de prélèvement lombaire qu'intra-ventriculaire. Globalement les taux d'A β 1-42 et de T-tau apparaissaient comme de mauvais prédicteurs de la réponse thérapeutique avec des sensibilités de 81% et 79% pour T-tau et A β 1-42 et des spécificités de 33% et 25% respectivement.

Commentaires

Malgré des effectifs faibles et un caractère rétrospectif, cette série de patients avec une HPN traitée par dérivation est l'une des plus importantes sur laquelle ait été réalisée une analyse détaillée et critique de l'intérêt des dosages d'A β 1-42 et de T-tau dans cette pathologie. Il ressort de ce travail que ces marqueurs semblent de mauvais prédicteurs de la réponse thérapeutique, au moins tels qu'ils sont analysés dans ce travail. Quelques résultats périphériques sont toutefois intéressants, tels que le gradient dans les niveaux de T-tau entre les régions intraventriculaire et lombaire et la possibilité d'une amélioration après chirurgie de dérivation y compris chez les patients qui présentent en plus de l'HPN une maladie neurodégénérative (pas de différence dans l'association à une maladie neurodégénérative entre les deux groupes, dans les limites des faibles effectifs dans chaque groupe).

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

Mots-clés : Alzheimer, Biomarqueurs, Hydrocéphalie à pression normale, Pronostic

5. Derby CA, Katz MJ, Lipton RB, Hall CB. **Trends in Dementia Incidence in a Birth Cohort Analysis of the Einstein Aging Study.** JAMA Neurol 2017;74(11):1345-1351.

Analyse critique : Tendances de l'incidence de la démence dans une analyse de cohorte de naissance de l'Einstein Aging Study (EAS).

Synthèse

L'objectif de ce travail était de mettre en évidence une diminution de l'incidence de la démence à travers différentes cohortes de naissance de l'Einstein Aging Study (EAS) et d'examiner le lien avec les tendances de prévalence de maladies cardiovasculaires. Les participants âgés de 70 ans et plus inclus dans l'EAS entre 1993 et 2004 sans démence à l'inclusion ont été sélectionnés, soit 1348 participants utilisés dans les analyses. Le diagnostic de démence était basé sur le DSM-IV et revu pour ceux diagnostiqués avec une version plus ancienne. Un modèle de Poisson a été appliqué pour modéliser l'incidence en fonction de l'âge, du sexe, de l'ethnie, du niveau d'éducation et de la cohorte de naissance avec un point de changement pour identifier le moment de la diminution de l'incidence. Le modèle était ensuite ajusté sur les antécédents d'infarctus du myocarde, d'AVC et le diabète.

Parmi les 1 348 participants, 150 cas de démence ont été diagnostiqués au cours d'un suivi de 5 932 personnes-années. Les analyses ont mis en évidence un changement de pente pour les individus nés en 1929, avec une diminution de l'incidence après juillet 1929. Une diminution de la prévalence des infarctus et des AVC a été identifiée contrairement à une augmentation de la prévalence du diabète pour les personnes nées plus tardivement. Cependant, l'ajustement du modèle par les facteurs vasculaires n'a pas modifié les résultats obtenus avec une diminution significative de l'incidence de la démence parmi les individus nés après 1929.

Cette étude apporte un élément de preuve supplémentaire en faveur de la diminution de l'incidence de la démence.

Commentaires

Étude intéressante qui modélise la cohorte de naissance plutôt que la période comme fait habituellement et qui confirme la diminution de l'incidence chez les personnes nées plus récemment. Les facteurs vasculaires n'expliquent pas la diminution ce qui est en accord avec la littérature. Un travail approfondi afin de comprendre les déterminants de la baisse de l'incidence de la démence semble nécessaire pour avancer dans la prévention et le maintien de cette tendance.

Analysé par Leslie Grasset, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Facteurs vasculaires, Incidence, Tendances séculaires

6. Dupouy J, Ory-Magne F, Mekies C, Rousseau V, Puel M, Rerat K, et al. **Cognitive complaint in early Parkinson's disease: A pilot study**. Acta Neurol Scand 2017.

Analyse critique : Plainte cognitive au début de la maladie de Parkinson : une étude pilote

Synthèse

La prévalence de plainte cognitive chez les malades de Parkinson (MP) non déments est estimée entre 5,0% et 58,7%. Peu d'outils diagnostiques ont été validés dans la MP ou exclusivement sur la mémoire.

Objectif : développer une mesure spécifique pour identifier la plainte cognitive chez les MP.

Méthodologie : 5 échelles visuelles analogiques (EVA) évaluant mémoire, fonctions exécutives, orientation spatiale, attention et langage (manque de mot, pas de dysarthrie en raison des symptômes moteur) ont été administrées à 69 MP diagnostiqués d'évolution inférieure à 5 ans, âgés de moins de 75 ans et comparées à des témoins. La plainte cognitive est évaluée 2 fois, avec 1 mois intervalle. D'autres évaluations ont été passées comme UPDRS III, Hoehn et Yahr, PDQ -39 (qualité de vie), HAD, apathie (UPDRS partie I, LARS), somnolence (PSQI) et fatigue (FACIT) ; MATTIS (<136), FCSRT, figure de Rey (copie et rappel), codes WAIS-III, fluences littérales et catégorielles, TMTA et B, Stroop, empans, cubes (VOSP), VRT (Benton), dénomination (Exa Dé).

Résultats : Les EVA étaient significative pour la plainte des fonctions exécutives ($1,7 \pm 1,9$ vs $0,8 \pm 1,1$; $P < 0,001$), pour le langage ($2,3 \pm 2,5$ vs $1,0 \pm 1,3$, $P < 0,001$) et l'attention ($2,1 \pm 2,2$ vs $1,2 \pm 1,2$; $P < 0,01$). Les résultats étaient similaires et robustes à 1 mois.

Il n'y avait aucune relation entre la plainte et les résultats des tests neuropsychologiques.

Conclusions : la plainte cognitive est présente dès le début de la MP dans 3 domaines.

Commentaires

Le moins

- Les auteurs ne présentent pas le détail des résultats du bilan neuropsychologique.
- L'évaluation de la plainte reste trop vague : pour les fonctions exécutives (comment estimez-vous vos capacités d'organisation pour vos tâches quotidiennes ?) ou pour l'attention (comment estimez-vous vos capacités à vous concentrer au quotidien ?),
- Les auteurs suggèrent que les patients prennent « des médicaments » jouant sur la cognition.
- L'échelle n'est pas validée, le nombre de sujet est faible.

Le plus

- Absence significative de troubles thymiques, d'apathie, de fatigue, de somnolence.
- C'est un 1er outil de plainte subjective portant sur la cognition dans la MP et au stade débutant (bien que d'autres tentatives existent : questionnaire de plainte exécutive, M. Vial, mémoire d'orthophonie).
- Des projets de suivi longitudinal et d'EVA à un stade plus avancé sont suggérés par l'équipe.
- Cette approche me paraît intéressante pour l'éducation thérapeutique des troubles cognitifs.

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

Mots-clés : Maladie de parkinson, Plainte cognitive

7. Fleiner T, Dauth H, Gersie M, Zijlstra W, Haussermann P. **Structured physical exercise improves neuropsychiatric symptoms in acute dementia care: a hospital-based RCT.** *Alzheimers Res Ther* 2017;9(1):68.

Analyse critique : L'exercice physique structuré améliore la symptomatologie neuropsychiatrique dans la démence en unité de gériatrie aiguë : un essai hospitalier contrôlé-randomisé

Synthèse

L'étude porte sur l'implémentation d'un programme d'exercice physique structuré en service gériatrique aigu pour des patients présentant des stades de démence légers/modérés à modérément sévères. Dans le contexte d'un essai contrôlé-randomisé, le groupe intervention est amené à suivre un programme d'exercices physiques durant 2 semaines, à une fréquence de 3 fois/semaine, et d'une durée de 20 minutes, 4 fois/jour, tandis le groupe témoin est exposé à une situation simple de stimulation sociale par le biais de jeux de table (type jeux de cartes ou loto). L'effet de l'intervention est mesuré sur les variables neurocomportementales avec des proxys tels que l'échelle NPI, la Cohen Mansfield Agitation Inventory (CMAI) et une échelle d'appréciation globale du changement avec l'Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change (ADCS-CGIC). Les évaluations sont réalisées durant la semaine pré- et post-intervention.

L'intervention était composée d'exercices de renforcement musculaire (poids portés aux chevilles ou poignets), et des exercices d'endurance (utilisation d'appareil ergomètre).

Sur 224 patients déments éligibles, 85 sujets ont été sélectionnés et randomisés soit dans le groupe intervention/exercice physique (IG) soit dans le groupe témoin/stimulation sociale (CG). 82% ont mené l'essai jusqu'au bout (âge moyen 80 ans, 47% de femmes, et score de MMS moyen : 18,3). L'ensemble du groupe se caractérise par un niveau de sévérité de démence modéré, une intensité modérée de symptômes comportementaux et un bas niveau de symptômes psychotiques. Les résultats montrent une baisse globale significative des symptômes mesurés à la ADCS-CGIC. Comparativement au groupe témoin, le groupe intervention présente une amélioration plus importante et cliniquement significative pour les dimensions « d'agitation psychomotrice et émotionnelle », « labilité », et « agression verbale ». De même une interaction significative gpe X tps met en évidence dans le groupe intervention la baisse du sous score NPI « symptômes comportementaux », et du score « agitation verbale » à la CMAI, baisse cliniquement significative. Les groupes ne diffèrent pas sur la variable traitement (mesurée en dosage équivalent olanzapine et benzodiazépine). Concernant l'adhésion au protocole, les patients traités participent en moyenne 128 min/semaine au programme, tandis que la participation moyenne des patients témoins aux jeux de table est plus faible avec 105 min/semaine.

Les auteurs concluent que ce programme physique est applicable dans une unité de gériatrie aiguë, et surtout qu'il peut apporter un bénéfice en réduisant des symptômes neuropsychiatriques dans une population de patients majoritairement avec une démence modérée.

Commentaires

L'essai est intéressant et innovant. L'objectif de l'étude de la faisabilité du programme physique structuré n'est pas clairement énoncé mais retrouvé dans la discussion. Il semble effectivement qu'il y ait eu une bonne adhésion au programme, car les 18% d'attrition sont surtout des abandons dus à des sorties prématurées de l'hôpital en cours d'intervention. L'idée de proposer plusieurs horaires de séance dans la même journée est intéressante car le patient va pouvoir choisir le (les) moment le plus favorable pour lui. Plus de 50% des patients atteignent le seuil de 150 min/semaine d'exercice recommandé chez le sujet âgé (American College of Sports Medicine).

Quant à l'efficacité sur les symptômes comportementaux, l'amélioration de la preuve pourrait être recherchée dans les essais futurs, en montrant une réduction des psychotropes pour la gestion de ces troubles chez les patients.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Activité physique, Démence, Essai contrôlé randomisé

8. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. **Dementia prevention, intervention, and care**. Lancet 2017 Epub.

Analyse critique : Prévention de la démence, intervention et soins

Synthèse

Il s'agit d'un très vaste article de Synthèse, de plus de 45 pages, avec 665 références, qui comporte trois parties. La première partie s'intéresse aux données actuelles sur les possibilités de prévention de la démence, avec ce que l'on sait des facteurs de risque modifiables. Globalement, 9 facteurs sont identifiés, avec 35% de part attribuable au risque de démence, et donc une réduction d'autant si tous ces facteurs étaient maîtrisés. On retrouve les facteurs de risque vasculaires en milieu de vie (45-65 ans), le tabac, mais aussi ce qui est plus nouveau la perte auditive. Cependant tous les facteurs ne sont sans doute pas identifiés, et il en manque d'importants, comme le régime alimentaire et l'alcool. Les études de prévention sont ensuite rappelées de façon assez exhaustive, et les facteurs de risque de transition de normal à MCI et de MCI à démence sont étudiés un par un, ainsi que l'impact des études de prévention sur ces facteurs de risque. Les études de prévention multidomaine sont aussi rapportées, avec leurs résultats. Dans l'ensemble, les auteurs donnent quelques recommandations mais soulignent que les preuves d'efficacité des interventions, que ce soit nutrition, exercice physique, contrôle des facteurs de risque (sauf l'HTA) etc restent bien minces.

Une deuxième partie fait le point sur le diagnostic, sans nouveautés particulières en dehors des biomarqueurs du LCR, utilisés de façon variable selon les pays, et justifiés chez les patients jeunes et atypiques.

Une troisième partie, la plus importante, aborde la prise en charge, ou plutôt les prises en charge puisque la maladie, complexe, exige de s'occuper de différents aspects. L'article passe en revue les moyens d'agir (médicamenteux et non médicamenteux) dans différents domaines. Pour la cognition, le rôle des médicaments, même modeste, est rappelé et soutenu. Les thérapies de stimulation cognitive, au sens large, l'exercice physique, n'ont pas fait leurs preuves sur la cognition, mais pourraient apporter des bénéfices par ailleurs. Pour les symptômes neuropsychiatriques, une revue est faite symptôme par symptôme pour les plus fréquents et/ou gênants, avec un arbre décisionnel : les symptômes psychotiques, l'agitation, les symptômes dépressifs, les troubles du sommeil, l'apathie. L'aide aux aidants est ensuite abordée, puis un chapitre est consacré à la protection des personnes atteintes, avec les risques d'abus de faiblesse, de négligence, de mauvais traitements volontaires ou non de la part de l'entourage. La fin de vie et son accompagnement optimal font l'objet d'un long chapitre. Enfin, les modalités de soins à domicile, puis les technologies susceptibles d'être utilisées sont abordées, sachant que leur place n'est pas encore claire et qu'il faut rester prudent avant de recommander l'achat d'objets coûteux.

Finalement, 10 points clés, qui figurent en première page de l'article sont proposés par les auteurs. Nous les reproduisons ci-dessous.

Les 10 messages clés :

1. Le nombre de personnes ayant une démence augmente globalement

Mais l'incidence dans certains pays a diminué

2. Soyez ambitieux en matière de prévention

Nous recommandons le traitement actif de l'hypertension artérielle en milieu de vie (45–65 ans) et chez les sujets de plus de 65 ans sans démence pour réduire l'incidence de la démence. Les actions sur les autres facteurs de risque c'est-à-dire plus d'éducation dans l'enfance, exercice physique, maintien de l'implication sociale, réduire le tabac, améliorer les déficits auditifs, la dépression, le diabète, l'obésité pourraient potentiellement retarder ou éviter un tiers des cas de démences.

3. Traiter les symptômes cognitifs

Pour une cognition optimale, les personnes ayant une maladie d'Alzheimer ou une maladie à corps de Lewy doivent pouvoir bénéficier des inhibiteurs des cholinestérases (IchE) quel que soit le stade de la maladie, ou de la Mémantine dans les stades sévères. Les IchE ne sont pas efficaces dans les troubles neurocognitifs mineurs (Mild Cognitive Impairment).

4. Des soins personnalisés

Une bonne prise en charge de la démence doit couvrir les aspects médicaux, sociaux et les aides disponibles. Les soins doivent être ajustés aux besoins individuel et culturel uniques de chaque personne, de ses préférences et priorités, et devrait inclure l'aide aux aidants familiaux.

5. Soins aux aidants familiaux

Les aidants familiaux sont à haut risque de dépression. Des prises en charge efficaces, de type « STRategies for Relatives (START) or Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health

intervention (REACH) » réduisent le risque de dépression, traitent les symptômes et doivent être accessibles.

6. Planifier le futur

Les personnes atteintes de démence et leurs familles attachent de l'importance aux discussions sur leur futur et les décisions à prendre, y compris par d'autres. Les cliniciens devraient s'inquiéter dès le diagnostic de la capacité de leurs patients à décider dans différents domaines.

7. Protéger les personnes atteintes

Les personnes atteintes de démence et la société doivent se protéger des risques engendrés par la maladie, dont le fait de se négliger, la vulnérabilité (y compris à l'exploitation par d'autres), de mauvaise gestion financière, la conduite automobile, ou l'usage d'armes. L'évaluation et la prise en charge des risques à tous les stades de la maladie est essentielle, mais toujours en les mettant en balance avec le droit à l'autonomie des patients.

8. Traiter les symptômes neuropsychiatriques

La prise en charge des symptômes neuropsychiatriques tels que agitation, trouble de l'humeur ou symptômes psychotiques est habituellement psychologique, sociale et environnementale, les traitements pharmacologiques étant réservés aux symptômes les plus sévères.

9. Penser à la fin de vie

Un tiers des personnes âgées meurent avec une démence, il est donc essentiel que les professionnels des soins palliatifs y pensent, car les patients peuvent être incapables de décider des soins et traitements qu'ils veulent, ou exprimer leurs besoins et souhaits.

10. Technologie

Les interventions utilisant la technologie ont un potentiel d'aide aux soins mais ne devraient pas remplacer le contact humain.

Commentaires

Il s'agit d'un article utile à tous les acteurs de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Il peut faire l'objet de plusieurs réunions de discussions d'équipe, au vu de la diversité des sujets traités. La revue de littérature de chaque point examiné est bien faite, récente, pas forcément exhaustive ni totalement impartiale, mais les conclusions sont nuancées et sincères. Il ne parle ni de recherche ni de physiopathologie car ce ne sont pas ses objectifs, largement remplis par un autre article du Lancet en 2016, une somme également indispensable (Winblad, Lancet Neurology 2016 Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society).

Les 10 points clés sont particulièrement bien choisis, et permettent de mesurer le chemin qu'il reste à faire pour une prise en charge optimale des patients et de leurs familles. Dans la pratique quotidienne, en France, des progrès ont été faits sur le diagnostic, l'individualisation des soins, et surtout le développement des aides aux familles. Cependant, dans les domaines de la prévention, de l'anticipation des souhaits et besoins de la personne, de la protection de ces personnes vulnérables, sans parler de leur fin de vie, il nous semble que les bonnes pratiques se font encore largement attendre.

Cet article est remarquable par l'importance donnée aux personnes malades et à leurs familles. Il propose des pistes pour faire, et comment le faire au mieux. Il serait bien que toutes ces recommandations ne restent pas lettre morte.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR de Bordeaux

9. Mosconi L, Berti V, Quinn C, McHugh P, Petrongolo G, Varsavsky I, et al. **Sex differences in Alzheimer risk: Brain imaging of endocrine vs chronologic aging.** *Neurology* 2017;89(13):1382-1390.

Analyse critique : Différences de risque de maladie d'Alzheimer selon les sexes : Imagerie cérébrale du vieillissement endocrinien vs vieillissement chronologique.

Synthèse

Le sexe féminin est un facteur de risque majeur de la maladie d'Alzheimer (MA) sporadique, indépendamment du fait que les femmes vivent en moyenne plus longtemps que les hommes. Les changements endocriniens survenant à la ménopause sont proposés comme médiateurs de la relation entre genre féminin et risque augmenté de MA. Cette étude d'imagerie cérébrale propose d'étudier l'émergence de biomarqueurs précoces de la MA à différentes étapes de la transition endocrinienne.

Au total, 60 participants de 40-60 ans (42 femmes [15 pré-, 13 péri-, 14 post- ménopause] et 18 hommes appariés sur âge et niveau d'études), cognitivement normaux (MMSE \geq 27, CDR=0), et volontaires pour participer aux examens cliniques, IRM, FDG et PiB PET, ont été inclus.

Par rapport aux hommes, les femmes présentaient un métabolisme du glucose réduit au niveau du cortex frontal ; une charge amyloïde supérieure dans le cortex cingulaire postérieur/précunéus (PCC), le lobule fusiforme et le cortex frontal ; et des volumes de matière grise et de matière blanche réduits dans le PCC et dans les régions frontales, temporales et pariétales.

Des analyses post-hoc ont révélé que, chez les femmes, les effets étaient tirés par les groupes péri et post ménopause avec un effet graduel pré -> péri -> post.

Les patientes ménopausées possédant au moins un allèle ϵ 4 du génotype APOE accumulaient plus d'amyloïde dans le cortex frontal que tous les autres patients.

La combinaison du métabolisme du glucose et des volumes de substance blanche discriminaient de façon la plus précise les femmes des hommes (précision=90%) ; la charge amyloïde améliorait la discrimination femmes ménopausées (post)-hommes. Parmi les femmes, la combinaison métabolisme du glucose + charge amyloïde discriminaient post et pré ; l'un ou l'autre biomarqueur discriminait post et péri ; la charge amyloïde discriminait péri et pré.

Commentaires

Ces résultats renforcent les preuves mécanistiques croissantes que les changements métaboliques intervenant lors de la ménopause rendraient le cerveau des femmes plus vulnérable au développement de la MA. Des modèles animaux suggèrent que la régulation hormonale du métabolisme du glucose dans le cerveau disparaît pendant la phase de périménopause. Ce phénomène s'accompagne d'une transition énergétique vers le métabolisme des corps cétoniques/lipides et la dégradation de la substance blanche (carburant énergétique/source de lipides), favorisant le déclin de la plasticité cérébrale et l'accumulation de lésions de type Alzheimer.

Néanmoins, ce risque augmenté chez les femmes par rapport aux hommes n'est pas retrouvé dans toutes les études et reste controversé ; les mécanismes sous-jacents sont probablement complexes et multifactoriels. Les auteurs rapportent notamment une interaction entre le statut post-ménopause et le génotype APOE4 sur la charge amyloïde du cerveau en accord avec i) le fait que les femmes seraient davantage susceptibles aux effets du génotype APOE4, ii) le fait que le génotype APOE4 favoriserait principalement l'accumulation d'amyloïde dans le cerveau (suggérés dans d'autres études).

Des études supplémentaires, sur un plus grand échantillon, en population générale, incluant le recueil des niveaux hormonaux et un suivi longitudinal sont nécessaires pour i) évaluer les relations temporelles entre les biomarqueurs, ii) évaluer leur capacité à prédire le déclin cognitif et la MA, et iii) préciser la fenêtre optimale dans le vieillissement endocrinien pour une intervention préventive chez les femmes.

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

Mots-clés : Alzheimer, Biomarqueurs, Sexe

10. Neu SC, Pa J, Kukull W, Beekly D, Kuzma A, Gangadharan P, et al. **Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease: A Meta-analysis.** JAMA Neurol 2017;74(10):1178-1189.

Analyse critique : Le génotype de l'Apolipoprotéine E et le genre comme facteurs de risque de maladie d'Alzheimer : une méta-analyse.

Synthèse

Les auteurs ont évalué 27 études indépendantes afin d'évaluer si l'effet de l'Apolipoprotéine E (ApoE) était similaire chez les hommes et les femmes et si l'ApoE4 jouait un rôle dans le passage de l'état normal (N) à l'état Mild Cognitive Impairment (MCI) et de l'état MCI à l'état maladie d'Alzheimer (MA). Sur la tranche d'âge 55-85 ans, les hommes et les femmes au génotype ApoE ϵ 3 ϵ 4 avaient le même risque de développer un MCI ou une MA. En fonction de l'âge, le risque de MCI croît relativement linéairement chez les hommes avec l'âge. Le risque est plus élevé chez les femmes que chez les hommes entre 55 et 70 ans (OR=1,43 vs OR=1,07), puis se stabilise, voire diminue au-delà chez les femmes. Le risque de démence est relativement similaire entre hommes et femmes avant 75 ans et devient nettement plus élevé au-delà (OR = 4,37 vs 3,14).

Les mécanismes sous-jacents à ces différences pourraient être liés aux changements physiologiques associés à la ménopause et à la perte d'œstrogène qui commence autour de 51 ans. Le fait que le risque de MCI est plus élevé à des âges jeunes chez les femmes suggère que les traitements soient initiés plus précocement, en particulier chez les porteurs d'un allèle ApoE4.

Commentaires

Ces résultats sont différents de ceux montrés par Farrer et coll en 1997 qui montraient un effet maximum de l'ApoE4 autour de 60-65 ans alors que ces travaux montrent un pic autour de 73-80 ans. Les auteurs considèrent que la sélection de l'échantillon de Farrer provenant de sujets vus à l'hôpital ou de banque de cerveaux serait à l'origine de ce résultat. Toutefois, les études sélectionnées pour ce travail sont issues d'ADNI, d'essais cliniques et d'autres études spécifiques qui ne sont pas non plus très représentatives de la population générale, et portent sur des populations assez spécifiques (Religious Orders Study, NIA LOAD family study, NIA Genetics of AD data storage site...).

Il est peut-être encore prématuré de cibler une thérapeutique différenciée chez les femmes plus jeunes pour réduire la conversion vers le MCI sur la base de ces résultats. Mais ce résultat reste à rapprocher de l'article de Mosconi et coll analysé dans ce bulletin.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Apolipoprotéine E, Facteurs de risque, Méta-analyse, Sexe

11. Sutin AR, Stephan Y, Terracciano A. **Facets of Conscientiousness and risk of dementia**. Psychol Med 2017;1-9.

Analyse critique : Facettes du trait conscienciosité et risque de démence

Synthèse

La conscienciosité est un trait de personnalité (une des cinq dimensions du modèle Big Five) protecteur d'évènements de santé défavorables et notamment de démence. Sur la base d'un échantillon de 11 181 sujets (âge moyen = 66 ans) issus de la Health and Retirement Study suivis pendant six ans (suivis téléphoniques tous les deux ans), cette étude propose d'identifier quelles facettes du trait conscienciosité sont les plus protectrices d'une atteinte cognitive (avec ou sans démence).

Les six facettes du trait conscienciosité (self-control ; ordre ; industriousness (grande rigueur au travail) ; traditionalisme ; vertu ; responsabilité) sont mesurées au moyen d'une échelle en 24 items (quatre items pour chaque facette). Le statut cognitif (normal ; atteinte cognitive sans démence ; démence) est défini sur la base du score obtenu au Telephone Interview for Cognitive Status (test de performance cognitive en 27 points).

L'association entre les facettes du trait conscienciosité et le risque de démence est modélisée à l'aide d'un modèle de Cox ajusté sur l'âge, le sexe, l'ethnie et l'éducation.

Les facettes self-control, industriousness et responsabilité sont associées à une probabilité de démence diminuée, avec ajustement sur les variables sociodémographiques (si les six dimensions sont incluses simultanément dans le modèle, seules les dimensions industriousness et responsabilité restent significatives). Lorsque des variables de santé sont ajoutées au modèle (obésité, diabète, hypertension, activité physique et tabagisme), les dimensions self-control, vertu et responsabilité sont associées à une probabilité diminuée de démence.

La même démarche analytique est réalisée avec l'événement trouble cognitif sans démence et révèle que toutes les dimensions sont significativement associées à une probabilité diminuée de trouble cognitif (excepté lorsque les six facettes sont incluses dans le modèle simultanément : l'association significative perdure seulement pour les facettes self-control, industriousness et responsabilité).

La perception de contrôle sur soi-même, mais aussi la rigueur et l'énergie dédiées au travail ainsi que la tendance à être responsable sont des traits de personnalité protecteurs face au déclin cognitif.

Commentaires

Cette étude s'intéresse à un sujet passionnant : l'impact de la personnalité sur le vieillissement cognitif. Elle présente l'avantage d'avoir un large échantillon de sujets. Cependant, le suivi de six ans est peut-être un peu court pour conclure à une relation de causalité entre un trait de personnalité (supposé pré morbide, pourtant mesuré seulement deux ans avant l'évaluation cognitive) et la survenue de la démence (absence de démarche diagnostique). La concomitance des mesures peut également nous faire penser à l'hypothèse selon laquelle la démence modifie la personnalité. Pocnet (2011) rapporte que des modifications de la personnalité pourraient exister cinq ans avant le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Robins Whalin (2011) rapporte dans une revue de la littérature une association entre la démence et une réduction du trait conscienciosité en comparaison de la personnalité pré morbide.

Analysé par Camille Ouvrard, INSERM U1219

Mots-clés : Alzheimer, Démence, Personnalité, Troubles cognitifs