

## BiblioDem

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

Volume 14, Numéro 10 (Octobre 2017)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 9

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](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. Gonneaud J, Arenaza-Urquijo EM, Mezenge F, Landeau B, Gaubert M, Bejanin A, et al. **Increased florbetapir binding in the temporal neocortex from age 20 to 60 years.** *Neurology* 2017;89(24):2438-2446.

**Analyse critique :** Augmentation du marquage par florbetapir-PET dans le néocortex temporal de 20 ans à 60 ans

### Synthèse

Cette étude est menée sur un échantillon de 203 sujets âgés entre 20 à 90 ans lors de leur inclusion dans l'étude Imagerie Multimodale de la Maladie d'Alzheimer à Stade Précoce (IMAP) (Caen, France, 2010-2016). Les participants ont été scindés en trois groupes : (i) 76 sujets cognitivement normaux âgés de 20 à 60 ans (dont 57 sujets âgés de 20-50 ans), (ii) 57 sujets cognitivement normaux âgés de plus de 60 ans et (iii) 70 sujets diagnostiqués MCI (n=40) ou Alzheimer (n=30). Tous les participants ont effectué une imagerie florbetapir-PET qui a été utilisée comme résultat principal.

L'objectif de l'étude consistait à étudier le processus de l'amylose au début et au milieu de l'âge adulte en se concentrant sur des individus âgés de moins de 60 ans et en utilisant des analyses voxelwise afin d'explorer le cerveau dans sa globalité. Les changements de cette tranche d'âge ont été comparés aux changements observés chez les sujets plus âgés (>60 ans) présentant ou non des déficiences cognitives. Pour cela, des analyses de régression multiple voxelwise ont été effectuées. Les effets du génotype APOE ont également été testés dans les régions montrant une augmentation liée à l'âge.

Dans le groupe des 20-60 ans, le peptide amyloïde (A $\beta$ ) augmentait avec l'âge dans les régions temporales bilatérales, y compris le néocortex temporal moyen et s'étendait au gyrus angulaire gauche (p<0.001). En utilisant un seuil moins conservateur, cette augmentation s'étendait aux pôles temporaux, au cortex temporal supérieur et inférieur, au gyrus para-hippocampique, à l'hippocampe antérieur, au putamen gauche et au gyrus frontal inférieur et moyen gauche (p<0.001).

En limitant l'analyse aux individus de moins de 50 ans, une augmentation de liaison de florbetapir-PET (linéaire, très lente et hautement significative) reste observée avec l'âge dans la partie postérieure du gyrus temporal moyen gauche et, avec un seuil moins conservateur, s'étendait au gyrus angulaire (p<0.001) et à l'ensemble du gyrus temporal moyen bilatéral (p<0.001). Cela suggère que l'augmentation observée chez les 20-60 ans n'était pas tirée par les individus les plus âgés. Aussi, les patients MCI et AD ont montré de plus hauts niveaux de dépôts A $\beta$  dans tout le cortex, comparé aux groupes des 20-60 ans et les sujets âgés cognitivement sains, l'augmentation étant la plus significative dans les régions frontales médiales et latérales. Dans l'ensemble, l'APOE4 ne modifiait pas les résultats.

Cette étude suggère donc que, en plus du fardeau de l'A $\beta$  reconnu dans la maladie d'Alzheimer et qui débiterait pré-cliniquement au-delà de 50 ans dans les régions frontales et pariétales médiales, une augmentation très lente et progressive de dépôts aurait lieu dès 20 ans, et ce principalement dans le néocortex temporal. Ainsi, une première phase précoce de l'accumulation d'A $\beta$  se limiterait principalement au néocortex temporal et resterait probablement non associée à la positivité ou au risque accru de maladie d'Alzheimer (mais peut-être associée à un léger déclin de la mémoire), tandis que la seconde phase commencerait à 50/60 ans chez certains individus, caractérisée par une accumulation plus rapide et plus étendue, directement liée à la positivité de l'A $\beta$  et associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer.

### Commentaires

De beaux résultats basés sur des outils de tomographie précis et utilisés uniformément pour chaque participant. Une étude novatrice qui s'intéresse au processus de l'amylose dans une tranche de vie précoce de 20-60 ans en explorant différentes parties de cerveau et nous offrant ainsi une meilleure connaissance sur les dynamiques de l'amylose depuis l'âge adulte. Cependant, bien que la seconde phase (chez les >60 ans) peut paraître en partie indépendante de la première (chez les 20-60 ans) et que l'augmentation temporelle précoce n'ait pas un effet sur l'accumulation ultérieure d'A $\beta$  pathologique dans le processus de démence, les auteurs mettent en exergue la nécessité d'étendre cette investigation à des études longitudinales et, si possible, sur de plus grands échantillons d'individus.

**Analysé par Maude Wagner, Isped – Bordeaux**

**Mots-clés :** A beta, Alzheimer, Imagerie, PET

2. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, Coker LH, Coresh J, Davis SM, et al. **Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort.** JAMA Neurol 2017;74(10):1246-1254.

**Analyse critique :** Associations entre les facteurs de risque vasculaires à mi-vie et la démence incidente à 25 ans dans la cohorte ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)

### Synthèse

L'objectif de ce papier est d'évaluer les relations entre facteurs de risque (FDR) vasculaires à mi-vie et risque de démence incidente sur 24 ans de suivi, en faisant l'hypothèse que ces associations seront plus fortes chez les participants de race noire (27% de l'échantillon) et chez les porteurs de l'ApoE4 (30% de l'échantillon).

Cette étude est réalisée dans la cohorte ARIC aux États-Unis, chez plus de 15 000 participants de 44 à 66 ans à l'inclusion. Les FDR sont évalués à la visite 0 (en 1987-89) ; 3 visites de suivi espacées de 3 ans chacune sont ensuite réalisées puis une visite 15 ans après. Le diagnostic de démence est porté soit sur l'évaluation lors de la dernière visite pour les participants revus (41% seulement), soit par interview téléphonique (TICS), interview d'un informant, données d'hospitalisation ou certificat de décès. L'analyse est réalisée par un modèle de Cox. Sur les 24 ans de suivi 1 516 cas de démence ont été identifiés (9,6%). Les FDR associés à la survenue de démence étaient : race noire, âge, éducation, ApoE4, tabac, diabète, pré-HTA et HTA. Outre l'âge, les risques relatifs les plus élevés étaient retrouvés pour l'ApoE4 (RR=1,98) et le diabète (RR=1,77). Ni le cholestérol total, ni les fractions lipidiques n'étaient associés à une augmentation de risque. Le risque associé à l'IMC (pour les obèses) n'était pas significatif sur l'analyse globale ; un léger sur-risque était noté uniquement chez les sujets de race caucasienne.

L'analyse selon la race montrait un effet plus fort de l'ApoE4 et du tabac chez les caucasiens. Il n'y avait pas de différence d'effet des FDR selon ApoE4. L'effet des FDR était un peu plus fort chez les plus jeunes (44-54 ans), mais de façon significative uniquement pour l'éducation et le diabète.

### Commentaires

Ce papier montre une augmentation du risque de démence associée à des FDR vasculaires mesurés à mi-vie. Même si l'importance des FDR vasculaires dès la mi-vie a déjà été rapportée dans quelques études, ce papier confirme cette relation sur une très grande population, avec des risques relatifs assez élevés pour le diabète notamment (RR=1,77). À noter qu'outre l'HTA, il existait un sur-risque même chez les pré-HTA (participants ne remplissant pas les critères d'HTA mais avec valeurs de systolique et/ou diastolique  $\geq 120/80$  mmHg) avec des risques proches de ceux de l'HTA (RR=1,31).

Les auteurs ne proposent pas vraiment d'explication sur l'effet plus fort de l'ApoE4 chez les blancs par rapport aux noirs, mais d'autres études ont déjà retrouvé une absence d'effet de l'ApoE4 chez les noirs. Une des limites du papier est de ne pas avoir un suivi de tous les participants, avec plus de la moitié non revus à la dernière visite ; pour ces non revus les diagnostics reposent notamment sur des données d'hospitalisation ou de décès, avec toutes les limites liées au sous-diagnostic des démences en population. De plus l'estimation des dates de diagnostic et des dates de censure utilisées dans l'analyse est très critiquable ; les auteurs proposent cependant plusieurs analyses de sensibilité confirmant leurs résultats.

Ces résultats sont importants à rappeler car ils représentent de réelles possibilités de prévention, dès la mi-vie. Les risques plus élevés chez les sujets les plus jeunes renforcent encore l'importance de cette prévention suffisamment tôt dans la vie. À noter que dans cette population des plus jeunes les résultats ont été obtenus avec des cas de démence avant 80 ans, donc relativement jeunes.

**Analysé par Catherine Helmer, CMRR de Bordeaux**

**Mots-clés :** Démence, Facteurs vasculaires, Hypertension

3. Kivimaki M, Luukkonen R, Batty GD, Ferrie JE, Pentti J, Nyberg ST, et al. **Body mass index and risk of dementia: Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals**. *Alzheimers Dement* 2017.

**Analyse critique** : Indice de masse corporelle et risque de démence : analyse de données individuelles de 1,3 millions de personnes

### Synthèse

Les relations entre indice de masse corporelle (IMC) et risque de démence sont complexes, un plus fort IMC étant jugé facteur de risque de démence, à l'âge adulte, et facteur protecteur à un âge plus avancé. Les auteurs ont donc cherché à éclaircir ce lien, en utilisant les données de 39 études de cohortes, rassemblant 1 349 857 personnes non démentes à l'inclusion. L'IMC était enregistré à l'inclusion et le diagnostic de démence était relevé dans les registres des systèmes de santé.

Pour l'augmentation de 5kg/m<sup>2</sup> d'IMC, le risque de démence était de 0,71 (IC 95% 0,66-0,77) quand l'IMC était mesuré 10 ans avant le diagnostic de démence. Le risque était estimé à 0,94 (IC 95% 0,89-0,99) pour +5kg/m<sup>2</sup> d'IMC quand l'IMC était mesuré entre 10 et 20 ans avant le diagnostic. Finalement, pour un IMC mesuré plus de 20 ans avant le diagnostic de démence, + 5kg/m<sup>2</sup> d'IMC multipliait par 1,16 (IC 95% 1,05-1,27) le risque de démence (ces derniers résultats portent sur 10 études de cohortes, N=393 192 personnes, dont 1 499 cas de démence incidents). En conclusion, sur le très long terme, un IMC plus haut est délétère sur le risque de démence, alors que sur le court-moyen terme, l'effet de causalité inverse souligne qu'un IMC élevé est protecteur du risque de démence.

### Commentaires

Au-delà d'une taille d'échantillon exceptionnelle, ces données sont particulièrement utiles pour mieux comprendre le lien entre IMC et risque de démence. Ces résultats confirment qu'un IMC élevé à l'âge adulte est facteur de risque de démence, alors qu'un IMC élevé à un âge avancé est associé à un moindre risque de démence : la causalité inverse suggère que la démence entraîne une perte de poids au fur et à mesure de l'aggravation des troubles cognitifs. Des travaux récents de Singh-Manou et coll. (*Alz & Dem* 2017) ont permis d'estimer que la perte de poids est observée à partir de 8 ans avant le diagnostic. Plusieurs analyses de sensibilité (par exemple en tenant compte de la compétition par le décès (plus fréquent avant 65 ans chez les personnes obèses) ou en excluant les cas de démence recensés dans les registres de décès exclusivement) confirmaient les résultats, et suggéraient même que ceux-ci étaient sous-estimés. La seule limite, toutefois bien compréhensible et acceptable, serait celle du diagnostic uniquement à partir des données des systèmes de santé.

**Analysé par Catherine Féart, CMRR de Bordeaux**

**Mots-clés** : Démence, IMC

4. Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, Brennan S, Lawlor BA. **Association of Age-Related Hearing Loss With Cognitive Function, Cognitive Impairment, and Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis.** JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2017.

**Analyse critique :** Association entre la perte d'audition liée à l'âge et la performance cognitive, le déficit cognitif et la démence. Une revue systématique et une méta-analyse.

### Synthèse

La perte d'audition touche environ un tiers des personnes de plus de 65 ans et des études de cohorte ont montré que cette perte d'audition liée à l'âge précède le diagnostic de la démence de 5 à 10 ans. A ce jour, aucune méta-analyse n'a été publiée sur le sujet. Les auteurs passent en revue la relation entre performance cognitive, déclin cognitif et apparition de la démence en lien avec la perte d'audition. Une recherche bibliographique a été menée pour établir 6 méta analyses selon le type d'études (transversale ou cohorte) et l'événement d'intérêt (performance cognitive, déclin cognitif et démence). Quarante études de 12 pays différents ont été retenues pour un total de 34 471 sujets. Leur nombre dépend de la méta-analyse menée. Dans le cas de la performance cognitive (10 domaines spécifiques ont été retenus), une corrélation négative faible mais significative est retrouvée. Parmi les études transversales, le risque de déclin cognitif (OR=2) ou de démence (OR=2,42) est plus élevé en cas de trouble auditif. Pour les études de cohortes, une association était retrouvée pour le déclin cognitif (OR=1,22) et la démence (OR=1,28) mais pas pour la maladie d'Alzheimer. La relation avec la démence vasculaire était proche de la signification.

Cette méta-analyse confirme que les troubles auditifs sont associés aux performances cognitives et pourrait constituer un facteur de prévention du déclin cognitif et de la démence, bien que pour ce dernier domaine, la puissance des analyses est faible.

Plusieurs mécanismes sont invoqués pour expliquer cette association :1) une dégénérescence globale, touchant simultanément les centres auditifs et cognitifs, les troubles auditifs étant remarqués plus précocement que les troubles cognitifs. 2) les troubles auditifs altérant la perception du langage, entraînant une réallocation de ressources pour traiter le signal auditif, entraînant un ralentissement dans la vitesse de traitement des informations (altération des fonctions exécutives).

Bien que la taille des effets soit faible, elle est comparable à celle retrouvée dans les méta-analyses s'intéressant à d'autres facteurs, ce qui confirme l'intérêt d'explorer cette voie de prévention du déclin cognitif

### Commentaires

Une étude qui fait le point sur de nombreuses fonctions cognitives (non détaillées dans ce résumé) et de la démence et confirme l'association entre perte d'audition et déclin cognitif. Il est encore trop tôt pour évaluer si un effet causal est présent, mais chez des sujets qui se plaignent de troubles cognitifs, il serait pertinent de vérifier qu'un trouble auditif existe et de proposer au patient des aides auditives pour alléger sa charge mentale allouée au traitement du signal. Cela permettrait en outre de limiter la stigmatisation de la personne malentendante en lui permettant de continuer à participer aux activités sociales, ce qui serait bénéfique à la fois à son humeur, mais peut-être aussi à sa cognition.

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux**

**Mots-clés :** Audition, Démence, Prévention

5. Renn BN, Asghar-Ali AA, Thielke S, Catic A, Martini SR, Mitchell BG, et al. **A Systematic Review of Practice Guidelines and Recommendations for Discontinuation of Cholinesterase Inhibitors in Dementia.** Am J Geriatr Psychiatry 2017.

**Analyse critique :** Une revue systématique des recommandations pour la pratique sur l'arrêt des Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase dans la démence

### **Synthèse**

Les auteurs de Houston pour la plupart (USA), indépendants de l'industrie pharmaceutique ont analysé les recommandations de bonne pratique publiées en Anglais ainsi que les principaux ouvrages didactiques de Neurologie, gériatrie et psychiatrie sur l'arrêt des Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAC) dans le traitement des démences.

Le constat général est que les recommandations d'arrêt sont très hétérogènes et basées sur des études considérées comme peu convaincantes avec six essais randomisés de petite taille.

Les auteurs considèrent que la recommandation la plus importante, la plus pertinente et la plus fréquemment proposée est la prise en compte des souhaits des patients et des aidants sur la poursuite ou non d'un traitement médicamenteux de la maladie.

Les auteurs considèrent qu'il manque un essai important qui aiderait le praticien dans la poursuite ou l'arrêt des IAC dans la démence

### **Commentaires**

Intéressante revue originale de la littérature. Les recommandations de l'HAS n'ont pas été analysées car faites en langue française seulement. L'essai SOS-trial est bienvenu pour contribuer à répondre à cette importante question, mais il ne pourra être entrepris que si les IAC ne sont pas déremboursés.

**Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux**

**Mots-clés :** Calcium, Démence, Vitamine D

6. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, et al. **24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial.** Lancet Neurol 2017;16(12):965-975.

**Analyse critique :** Intervention de 24 mois avec un composé multinutriments en phase prodromale de la maladie d'Alzheimer. L'essai randomisé, contrôlé, en double-aveugle LipiDiDiet.

### Synthèse

Trois essais cliniques de 3 à 6 mois se sont intéressés à l'effet d'une intervention nutritionnelle avec Souvenaid (Nutricia) sur les performances cognitives de patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) légère à modérée. Une amélioration de la mémoire a été reportée chez les MA légères uniquement. Ce papier du Lancet rapporte les résultats à 2 ans de l'essai LipiDiDiet, en phase prodromale de la MA.

LipiDiDiet est un essai randomisé, contrôlé, multicentrique, international (11 sites en Europe) de 24 mois. Un total de 311 participants (55-85 ans) en phase prodromale de la MA (critère de l'International Working Group (IWG)-1) ont été recrutés dans des cliniques de la mémoire (MMSE  $\geq$  24 (20 si niveau d'études faible)). Les participants ont été aléatoirement assignés au groupe d'intervention (125 mL/j de boisson du petit-déjeuner Souvenaid, n=153) ou au groupe témoin (125 mL/j de boisson isocalorique, n=158). Des visites de suivi ont été réalisées à 6, 12 et 24 mois.

Le critère de jugement principal était l'évolution d'un score composite de performance cognitive au cours de 24 mois de supplémentation quotidienne. Les critères de jugement secondaires incluaient l'évolution des scores composites spécifiques à la mémoire et à la fonction exécutive, l'évolution des symptômes (échelle CDR), l'atrophie cérébrale, la progression vers la démence (critères DSM-IV, NINCDS-ADRDA), et les variations de concentrations sanguines en cholestérol (HDL et LDL) et acides gras (DHA et EPA). Les changements moyens de l'inclusion à 24 mois ont été estimés par des modèles mixtes pour données longitudinales. Les analyses ont été réalisées en intention-de-traiter.

Les deux groupes étaient similaires à l'inclusion sauf pour le score MMSE ; tous les modèles statistiques ont donc été ajustés sur le MMSE. Le taux de sortie d'étude était de l'ordre de 20% et similaire entre les deux groupes. La sureté et la bonne observance du produit ont été confirmées.

Aucune différence significative n'a été observée entre les groupes intervention et témoin pour le critère de jugement principal (changement cognitif moyen=-0.028 vs -0.108 dans les groupes d'intervention et témoin respectivement). Une moindre dégradation de la CDR et une moindre atrophie hippocampique ont été observées dans le groupe intervention vs groupe témoin.

### Commentaires

Les auteurs indiquent que le déclin cognitif dans le groupe témoin était plus faible qu'attendu (déclin cognitif moyen observé -0.108 vs attendu -0.4) et suggèrent un manque de puissance pour détecter un effet significatif de l'intervention sur le critère de jugement principal. En outre, le choix d'un score de performance composite lisse les variations cognitives dans cette période d'évolution de la maladie. Des biomarqueurs à la fois sensibles et facilement utilisables sont nécessaires pour mieux identifier les populations à des stades précoces de la MA (décisif pour le succès des essais d'interventions).

Ces résultats, bien qu'encourageants, n'apportent pas la preuve d'un bénéfice de Souvenaid et de son principe actif dans la phase prodromale de la MA et d'autres études sont nécessaires à un stade précoce de la maladie, de préférence en population générale (une population des centres de mémoire limite la validation externe/extrapolation des résultats)

Rmq : Le principe actif de Souvenaid, Fortasyn Connect est une combinaison nutritionnelle de longues chaînes oméga 3 (acide docosahexaénoïque (DHA) et acide eicosapentaénoïque (EPA)), phospholipides, choline, vitamines B (B6, acide folique, B12), vitamine C, vitamine E, sélénium et uridine monophosphate.

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

**Mots-clés :** Alzheimer, Essai clinique, Intervention non médicamenteuse, Nutrition, Prodromal

7. Stuhec M, Keuschler J, Serra-Mestres J, Isetta M. **Effects of different antihypertensive medication groups on cognitive function in older patients: A systematic review.** Eur Psychiatry 2017 46:1-15.

**Analyse critique** : Effets des différents groupes de médicaments hypertenseurs sur les fonctions cognitives chez le patient âgé : une revue systématique.

### **Synthèse**

Des études ont montrés que l'hypertension chronique, particulièrement en milieu de vie, était associée avec un risque élevé de déclin cognitif et de démence. De plus, différentes méta-analyses ont été réalisées sur ce sujet, montrant que certains médicaments hypertenseurs pouvaient prévenir le déclin cognitif, l'incidence de la démence mais aussi de la maladie d'Alzheimer et que ces effets pouvaient varier d'un groupe de traitement à l'autre. Cependant, il semblerait ne pas avoir de preuves convaincantes à partir des essais qu'une pression artérielle diminuant en fin de vie prévient du développement de la démence ou de dysfonctionnement cognitif chez les patients hypertendus. Les auteurs argumentent donc qu'il est nécessaire de fournir des méta-analyses et des revues systématiques comportant des essais plus récents. Cet article est donc une revue systématique dont l'objectif principal est de déterminer si les médicaments hypertenseurs ont un effet positif sur la cognition chez les personnes âgées. Cette revue a été réalisée en comparant l'impact de différentes thérapies anti hypertensives sur le fonctionnement cognitif chez l'adulte âgé hypertendu (plus de 65 ans). Les recherches ont été menées à la fois sur PubMed/Medline et sur Embase avec comme mots-clés « Antihypertensive » et « Cognition ». Un filtre pour les essais cliniques randomisés a été appliqué. Les sources de biais ont été évaluées par l'outil Cohchrane RoB 1.0. Il n'y a pas eu de méta-analyse. En tout 358 études ont été trouvées, parmi lesquelles les auteurs ont pu examiner 31 textes complets d'essai clinique randomisé dont 15 ont été inclus dans la revue finale. Différents groupes de traitements ont été identifiés dans les essais cliniques. Les Angiotensin Renin blockers (ARB)s semblent être le groupe de traitements hypertenseurs le plus bénéfique pour les patients âgés de plus de 65 ans qui n'ont pas de trouble cognitif léger alors que les Calcium Chanel blocker (CCB) sont les moins favorables. De plus, pour ceux présentant un trouble léger, seuls les diurétiques semblent diminuer le risque d'un déclin plus important. En conclusion, cette revue systématique apporte de nouvelles preuves sur le traitement du sujet âgé hypertendu et suggère que les ARB peuvent améliorer le fonctionnement cognitif spécifiquement la mémoire épisodique.

### **Commentaires**

Les résultats de cette revue systématique semblent très importants pour continuer la recherche de la meilleure prévention possible d'un déclin cognitif voire d'une démence chez le sujet âgé hypertendu sans trouble cognitif léger. De plus les résultats provenant d'autres études ou d'un réseau de méta-analyses corrobore les résultats obtenus ici.

Cependant, il serait intéressant de compléter cette revue par une méta-analyse qui prendrait en compte l'effet de la taille de l'échantillon. En effet, beaucoup de petites études ont été incluses ici. Enfin, peuvent être soulignées ici les limites de la non-prise en compte de la polymédication qui est pourtant très importante chez le sujet âgé et de la non-prise en compte des effets secondaires potentiels de ces traitements. Ces limites peuvent soulever la question de l'application dans la pratique clinique dont l'environnement n'est pas aussi contrôlé que dans des essais cliniques randomisés.

**Analysé par Bénédicte Driollet, Isped - bordeaux**

**Mots-clés** : Cognition, Démence, Hypertension, Revue



8. Van't Leven N, Van der Ploeg E, de Lange J, Pot AM. **Indicators to estimate the appropriateness of activating interventions for people living with dementia and for their informal caregivers.** *Aging Ment Health* 2017;1-8.

**Analyse critique :** Indicateurs pour estimer la pertinence de proposer des interventions aux personnes atteintes de démence et à leurs proches aidants.

### **Synthèse**

Après avoir mis en évidence l'intérêt d'une approche centrée sur la personne, incluant à la fois la personne atteinte de démence et son proche aidant, les auteurs ont identifié trois types d'interventions psychosociales de courte durée (6 à 10 séances) : un programme basé sur les événements agréables visant à renforcer, adapter et planifier ce type d'événements (Verkaik et al., 2005), une intervention basée sur le soutien et les activités physiques, proposés à domicile (Prick et al., 2011) et une thérapie occupationnelle visant l'amélioration des soins et activités personnelles (Graff et al., 2010). Ces interventions s'appuient sur des activités variées, associées à de la psycho-éducation, une prise en charge affective et émotionnelle qui aident les dyades aidant-aidé à s'adapter, au quotidien, aux conséquences de la démence. Alors que plusieurs études tendent à montrer l'efficacité de ces interventions, il n'existe pas d'indicateurs précis permettant d'orienter les dyades aidant-aidé vers ce type d'intervention psychosociale. L'objectif de cette étude est ainsi d'identifier des indicateurs basés sur les caractéristiques des dyades qui en bénéficient, leurs besoins, leurs préférences.

Les auteurs ont utilisé la méthode RAM (Rand Appropriateness Method) consistant à rechercher un accord sur les indicateurs identifiés parmi un panel de 12 experts dans la prise en charge de la démence (7 case managers, 3 gériatres, 2 médecins généralistes). Une recherche qualitative basée sur la littérature scientifique a permis d'identifier 31 indicateurs que les experts ont ensuite évalués sur une échelle de 9 points selon leur degré de pertinence et d'utilisation dans la pratique clinique. La question posée était : Pour quel pourcentage de dyades aidant-aidé ce type d'indicateur a été utile dans votre pratique clinique ? Seuls les indicateurs les mieux évalués (cotés entre 7 et 9) ont été retenus : 18 au total. Parmi eux, on retrouve des indicateurs ciblant le moment et l'ouverture au changement (accepter de modifier sa façon de faire face à la démence), le besoin de réaliser et maintenir certaines activités, le style de vie et activités occupationnelles antérieures (avoir une vie plus ou moins active, faire du sport, sortir), le besoin de réaliser les activités de la vie quotidienne ensemble, de passer du temps ensemble ou non, et l'importance et le sens des activités (le besoin d'autonomie via la mise en place d'aides permettant de compenser les limitations physiques ; le besoin de sécurité dans et à l'extérieur de la maison).

Ces indicateurs s'avèrent importants dans le cadre du processus de prise de décision quant à l'orientation des dyades vers une prise en charge psychosociale : pour quel type de dyade ? en réponse à quels besoins ?

### **Commentaires**

Cet étude est intéressante et particulièrement utile pour la pratique clinique. Il existe aujourd'hui une multitude d'interventions différentes pour lesquelles il est difficile de savoir dans quelle mesure elles sont efficaces et surtout pour qui ? Si l'on veut favoriser la coordination entre les professionnels et l'orientation efficace des dyades aidant-aidé vers les interventions les plus adaptées, en fonction de leurs besoins spécifiques, ce type d'études est primordial. Plusieurs éléments pourraient néanmoins être discutés : le choix des trois interventions psychosociales (assez peu justifiées), le manque de données descriptives sur les réponses données par les experts (on pourrait s'attendre à ce que les indicateurs identifiés soient différents chez les gériatres et les case managers par exemple), le manque de précisions et de discussion relatif aux indicateurs spécifiques à chacune des interventions, ou encore le manque d'informations sur l'identification des besoins et attentes dans la pratique. Les auteurs soulignent la nécessité de prendre en compte les besoins à la fois de la personne malade et de l'aidant, de façon à favoriser l'approche centrée sur la personne/la dyade mais ils reconnaissent que cela reste à développer. Il serait aussi important de s'intéresser à la plus-value des approches centrées sur la dyade versus des approches centrées sur l'un ou l'autre de ses membres, ou tout au moins aux indicateurs propres à chacune.

**Analysé par Valérie Bergua, CMRR de Bordeaux**

**Mots-clés :** Aidants, Démence, Intervention psychosociale

9. Vijverberg EGB, Gossink F, Krudop W, Sikkes S, Kerssens C, Prins N, et al. **The Diagnostic Challenge of the Late-Onset Frontal Lobe Syndrome: Clinical Predictors for Primary Psychiatric Disorders Versus Behavioral Variant Frontotemporal Dementia.** J Clin Psychiatry 2017.

**Analyse critique :** Le défi diagnostique posé par les syndromes frontaux d'apparition tardive : prédicteurs pour le diagnostic de pathologies psychiatriques primaires contre dégénérescence lobaire frontotemporale de forme comportementale en pratique clinique

### **Synthèse**

Afin d'identifier des prédicteurs pour le diagnostic de pathologie psychiatrique primaire (PPP) par rapport à une dégénérescence lobaire frontotemporale de forme comportementale (DLFT), les auteurs ont analysé les données d'une cohorte prospective multicentrique (cohorte Late Onset Frontal Lobe Syndrome) de patients ayant développé tardivement (45-75 ans) des troubles comportementaux (46 patients avec un diagnostic de PPP et 27 patients avec un diagnostic de DLFT). Plus précisément, ils ont étudiés les paramètres biographiques, neuropsychologiques, d'imagerie et biologiques (biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer dans le liquide cébrospinal) à l'entrée dans la cohorte associés au diagnostic de PPP ou de DLFT à deux ans (diagnostic basé sur les critères internationaux et un consensus multidisciplinaire) en utilisant des modèles de régression logistique. Dans un premier modèle centré sur les caractéristiques cliniques et biographiques, trois variables prédisaient le diagnostic de PPP à deux ans : sexe masculin (OR=5,91 [1,34-26,03]), score élevé à la MADRS (1,13 [1,04-1,24]) et score faible au Stereotypy Rating Inventory (SRI) (0,08 [0,02-0,34]) évaluant les comportements stéréotypés. Ces trois variables expliquaient 49% de la variance et permettaient de classier correctement 82,1% des patients. Dans un deuxième modèle centré sur les paramètres paracliniques, seule une imagerie consistante avec une DLFT (atrophie frontale et/ou temporale sur IRM cérébrale ou hypométabolisme focal sur [18F]FDG-PET) permettait de prédire le diagnostic (OR=0,02 [0,002-0,123]), expliquant 55% de la variance et classifiant correctement 80,8% des patients. Un dernier modèle combiné retenait le score élevé à la MADRS, le score faible au SRI et l'imagerie comme prédicteurs, expliquant 66,1% de la variance et classifiant correctement 89,6% des patients.

### **Commentaires**

Cette étude, d'assez bonne qualité méthodologique pour des pathologies de présentations extrêmement hétérogènes qui posent d'importants problèmes diagnostiques en pratique clinique quotidienne, n'apporte pas de nouveauté majeure, puisqu'elle identifie principalement des prédicteurs connus ou « intuitifs » déjà largement utilisés en pratique courante. Malgré des effectifs faibles, elle vient toutefois apporter une validation à ces pratiques et mets en lumière l'intérêt du SRI, qui semble assez facile à intégrer au bilan neuropsychocomportemental.

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

**Mots-clés :** Démence frontotemporale, Diagnostic, Troubles du comportement



**Analyse critique** : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une **composante immune et la maladie d'Alzheimer**. L'analyse critique de ces 6 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. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Paul Chubb SA, Gollege J, Flicker L. **Risk of prevalent and incident dementia associated with insulin-like growth factor and insulin-like growth factor-binding protein 3**. Mol Psychiatry 2017.

**Analysé par Catherine Helmer**, CMRR de Bordeaux

**Mots-clés** : Démence, Marqueurs sanguins

2. Devanand DP, Lentz C, Chunga RE, Ciarleglio A, Scodes JM, Andrews H, et al. **Change in Odor Identification Impairment is Associated with Improvement with Cholinesterase Inhibitor Treatment in Mild Cognitive Impairment**. J Alzheimers Dis 2017;60(4):1525-1531.

**Analysé par Virginie Nael**, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

**Mots-clés** : Essai clinique, MCI, Olfaction

3. Hughes TF, Sun Z, Chang CH, Ganguli M. **Change in Engagement in Cognitive Activity and Risk for Mild Cognitive Impairment in a Cohort of Older Adults: The Monongahela-Youghiogheny Healthy Aging Team (MYHAT) Study**. Alzheimer Dis Assoc Disord 2017.

**Analysé par Caroline Bernardi**, Interne CMRR Nice

**Mots-clés** : Démence, Facteurs protecteurs, MCI, Stimulation cognitive

4. Lu CH, Yang CY, Li CY, Hsieh CY, Ou HT. **Lower risk of dementia with pioglitazone, compared with other second-line treatments, in metformin-based dual therapy: a population-based longitudinal study**. Diabetologia 2017.

**Analysé par Perrine André**, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

**Mots-clés** : Diabète, Démence, Pioglitazone

5. Tardif CL, Devenyi GA, Amaral RSC, Pelleieux S, Poirier J, Rosa-Neto P, et al. **Regionally specific changes in the hippocampal circuitry accompany progression of cerebrospinal fluid biomarkers in preclinical Alzheimer's disease**. Hum Brain Mapp 2017.

**Analysé par Vincent Planche**, CMRR de Bordeaux

**Mots-clés** : Alzheimer, Biomarqueurs, Hippocampe, IRM, Liquide cérébrospinal

6. Tsai MC, Cheng WL, Sheu JJ, Huang CC, Shia BC, Kao LT, et al. **Increased risk of dementia following herpes zoster ophthalmicus**. PLoS One 2017 12(11):e0188490.

**Analysé par Morgane Linard**, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

**Mots-clés** : Démence, Facteurs de risque, Virus