

BiblioDem

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

Volume 15, Numéro 1 (Janvier 2018)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 15

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. Atri A, Frolich L, Ballard C, Tariot PN, Molinuevo JL, Boneva N, et al. **Effect of Idalopirdine as Adjunct to Cholinesterase Inhibitors on Change in Cognition in Patients With Alzheimer Disease: Three Randomized Clinical Trials.** JAMA 2018;319(2):130-142.

Analyse critique : Effet de l'idalopirdine en add-on des inhibiteurs des cholinestérasés sur la cognition de patients atteints de maladie d'Alzheimer : 3 essais cliniques randomisés

Synthèse

Les antagonistes 5HT6 influencent l'apprentissage et la mémoire, et améliorent les performances cognitives dans des modèles animaux. Même si les essais cliniques d'antagonistes 5HT6 en monothérapie ne sont pas encourageants, deux études de phase II ont suggéré que l'administration d'antagonistes 5HT6 en plus des inhibiteurs des cholinestérasés pourrait améliorer la cognition dans la maladie d'Alzheimer. Dans l'une des études, l'administration de 90 mg d'idalopirdine en plus du donepezil a montré une supériorité par rapport donepezil seul. Ainsi, trois essais de phase III ont été déployés par le laboratoire Lundbeck pour tester cette association. Il s'agissait de trois essais randomisés, en double insu, à dose fixe contre placebo durant 24 semaines. Les patients inclus avaient un MMS entre 12 et 22. Dans les deux premières études l'idalopirdine était ajouté aux donepezil, et dans la troisième à tout inhibiteur des cholinestérasés. Le critère d'efficacité primaire était le changement de score de l'ADAS cog 11 items, les critères secondaires étaient le changement dans les activités de vie quotidienne (ADCS-ADL), et une mesure de changement global par la CGIC.

2525 patients ont été inclus et 89 % ont été jusqu'au bout des études. Le MMS moyen était de 18. À 24 semaines, aucune différence significative n'était retrouvée dans les groupes sous idalopirdine à l'échelle ADAS-cog par rapport au placebo. Du fait des pré- spécifications du protocole, les critères secondaires ont été considérés comme non significatifs de facto, et l'examen des résultats des échelles ADCS-ADL et CGIC n'a pas montré d'efficacité. Il n'y a pas eu d'effets secondaires imputables à l'idalopirdine.

Commentaires

Les études ont été bien faites, selon les standards de rigueur pour ce type d'essai, et avec un nombre suffisant de patients. L'inefficacité de l'idalopirdine dans cette indication, maladie d'Alzheimer au stade modéré, paraît hélas acquise. La quête du Graal se poursuit...

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Essai clinique, Inhibiteurs cholinestérase

2. Barreto PS, Demougeot L, Vellas B, Rolland Y. **Exercise training for preventing dementia, mild cognitive impairment, and clinically meaningful cognitive decline: a systematic review and meta-analysis.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2017.

Analyse critique : Entraînement physique pour la prévention de la démence, du trouble cognitif léger, et du déclin cognitif cliniquement significatif : revue systématique et méta-analyse.

Synthèse

Ce travail investigate les effets des interventions à long terme à partir d'exercices physiques pour la prévention de la démence, du MCI, et du déclin cognitif, à travers une revue de la littérature et une méta-analyse.

La stratégie était une recherche dans Pubmed/Cochrane des articles publiés entre nov. 2016 et mai 2017 par deux évaluateurs indépendants, puis de rechercher un consensus (en visant 100%). Les critères éligibles étaient : 1 - les essais contrôlés randomisés (RCT), 2 - avec une intervention-exercice physique d'une durée d'au moins 1 an, tous les types d'intervention admis (type, fréquence, intensité, durée renseignés), 3 - comportant un groupe témoin (soin classique, ou témoin actif), 4 - des sujets âgés de 60 ans ou plus sans trouble cognitif ou présentant un MCI, et ciblant les événements suivants 5 - développement de la démence, du trouble cognitif léger (MCI), du déclin cognitif cliniquement significatif (CMCD), ou bien n'importe quelle combinaison de ces 3 critères de jugements. Pour cette dernière entité clinique, CMCD, pas toujours clairement définie même avec une évaluation cognitive, les auteurs ont rajouté le critère d'un déclin de 2 points au MMS comme seuil clinique pertinent.

Sur les 1888 études extraites de la recherche bibliographique, et après recherche de consensus entre les deux évaluateurs, 5 études ont rempli les critères d'éligibilité. Au total, 2878 sujets ont été randomisés. La nature des interventions étaient des exercices d'aérobic (2 études), un entraînement multicomposante (2 études), et des séances de Tai chi (1 étude). La durée de l'exercice variait de 30 à 60 min pratiqués de 2 fois/semaine jusqu'à 6 fois/semaine. Seule une étude a réalisé une intervention supérieure à 1 an. Tous les groupes témoins étaient actifs (ex : stretching, exercice non aérobic de faible intensité, activité sociale, relaxation, équilibre).

Globalement, la méta analyse ne retrouve pas d'effet significatif de l'exercice physique sur la réduction du risque de démence, ou de MCI, ou de CMCD, ou plusieurs événements combinés. Même si le résultat final est négatif, les auteurs concluent de façon encourageante et mettent en avant le besoin de plus de RCTs à long terme pour tirer des conclusions plus solides, d'autant qu'une analyse partielle a mis en évidence un effet significatif de l'exercice physique sur le risque de démence.

Commentaires

L'article rapporte une bonne revue de la littérature sur les effets de l'exercice physique dans les troubles cognitifs légers /stade démence et montre la rareté des études (ou publiées) avec des interventions sur le long terme. Il fait ressortir l'hétérogénéité des interventions (monocomposante aérobic, multicomposantes, pratique de Tai chi) et pose la question du groupe témoin actif (ex : stretching ou exercices d'équilibre à la fois dans certaines études du côté intervention, et dans d'autres du côté témoin jouant sur l'intensité). Les auteurs font transparaître de fortes attentes dans ce type d'intervention pour la prévention du déclin cognitif.

Analysé par Nadine Raoux, CMMR Aquitaine

Mots-clés : Entraînement physique, Méta-analyse, Prévention

3. Butler M, Nelson VA, Davila H, Ratner E, Fink HA, Hemmy LS, et al. **Over-the-Counter Supplement Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review.** Ann Intern Med 2018;168(1):52-62.

Analyse critique : Études d'intervention sur les compléments alimentaires en vente libre pour prévenir le déclin cognitif, l'altération cognitive légère et la démence clinique de type Alzheimer.

Synthèse

L'efficacité des compléments alimentaires ou à base de plantes en vente libre sur la prévention des performances cognitives est largement controversée. Cette revue synthétise les preuves sur l'effet de 9 groupes de compléments en vente libre sur la prévention du déclin cognitif, le MCI (altération cognitive légère) ou la démence de type Alzheimer (MA) : acides gras polyinsaturés de type oméga-3, soja, ginkgo biloba, vitamines B, vitamine D + Calcium, vitamine E, vitamine C/ β -carotène, compléments multivitaminés et autres types de compléments. Au total, 38 essais ont été inclus dans cette revue, 18 essais considérés comme ayant un fort risque de biais, n'ayant pas été inclus. Les détails de l'évaluation des biais est disponible en supplementary data de la revue. Pour une grande majorité des essais, les niveaux de preuve sont considérés comme insuffisants ou faibles. Les périodes de suivi varient de 6 mois à 10 ans selon les études, avec une prédominance de suivis relativement courts. Globalement, les essais ne montrent aucun bénéfice, ou une impossibilité à tirer des conclusions, quant à l'effet bénéfique ou délétère des compléments sur la prévention du déclin cognitif, le MCI ou la MA chez les personnes âgées. Les résultats montrent que la vitamine E n'a pas d'effet sur la cognition (niveau de preuve modéré). Des résultats mitigés pour la vitamine B12 + acide folique ont été mis en évidence avec un effet uniquement sur les performances mnésiques et les tests de performances cognitifs à court termes. Concernant les autres types de compléments, les résultats ne montrent aucun effet des compléments sur la prévention du déclin cognitif, MCI ou MA (niveaux de preuve insuffisants ou faibles).

Commentaires

Cette revue synthétise les essais sur une population spécifique à savoir les personnes âgées sans démence préexistante, et dont les essais ciblent principalement celles n'ayant aucune altération cognitive. Pour la majorité des essais, des niveaux de preuve faibles ou insuffisants sont observés. Au regard des résultats, parfois basés sur seulement une ou 2 études, les preuves semblent insuffisantes pour pouvoir recommander préférentiellement un complément alimentaire à un autre dans la prévention du déclin cognitif, du MCI et de la MA. En effet, la majorité des études n'ont que peu de données ou ne peuvent pas en tirer de conclusions, notamment dû à un faible effectif, une période de suivi trop courte ou un taux d'attrition trop important. L'hétérogénéité des groupes (critères d'inclusion parfois très différents entre les essais, évaluation inconsistante de la cognition dite « normale » à l'inclusion...) et la multitude de tests cognitifs utilisés pour évaluer la cognition ont rendu difficile la comparaison des essais sur ces événements.

Cependant, les doses utilisées dans ces compléments en vente libre sont relativement faibles (doses dérivées de l'apport alimentaire classique). On peut alors se demander si la dose est suffisante pour induire des changements sur le plan cognitif et, de plus, sur une période relativement courte pour la plus part des essais. Également, malgré le fait qu'aucun effet bénéfique n'a été démontré sur ce laps de temps, la question des effets chez les sujets déficients mérite d'être soulevée. Si ces compléments pouvaient apporter un bénéfice à plus long-terme ou avec une dose plus forte, il serait intéressant d'en connaître les effets chez les sujets en ayant vraiment besoin plutôt que chez les sujets ayant des apports alimentaires convenables. Cette revue soulève donc le manque d'essais (ayant un niveau de preuve suffisant et une période de suivi suffisamment longue) pour étudier l'impact de ces compléments en vente libre sur le déclin cognitif et dans la phase prodromale de la démence.

Analysé par Perrine André, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Alzheimer, Déclin cognitif, Démence, Essai clinique, Nutrition, Revue

4. Clayton NS, Wilkins C. **Seven myths of memory**. Behav Processes 2017.

Analyse critique : Les 7 mythes de la mémoire !

Synthèse

La lecture de ce brillant et original article entre science et philosophie ouvre de vraies réflexions sur la mémoire et les modèles que nous en avons à travers les travaux notamment de Tulving et Squire. Le travail de la mémoire épisodique est un voyage mental qui permet d'une part de retourner dans le passé et de reconstruire nos souvenirs, à chaque fois du reste différemment - les composants utiles à la reconstruction étant sensibles aux interférences et à l'oubli - mais également de se projeter dans le futur et d'élaborer des scénarios à venir. Le rôle de la mémoire épisodique serait du reste essentiellement un système permettant l'élaboration de scénarios à venir en tenant compte des situations passées et de la situation présente (self et valeurs/objectifs). Concernant le passé, cette mémoire demande beaucoup de flexibilité et est donc beaucoup plus sujette aux fausses reconnaissances, plus fragile ou plus labile que la mémoire sémantique du fait de sa nature créative/constructiviste. Les patients qui ont permis l'étude de cette dissociation sont les célèbres patients KC et DB. Concernant le futur, de la même façon que les détails d'un souvenir passé s'estompent avec l'éloignement dans le temps, il est plus difficile de scénariser une projection dans un futur lointain que proche. Les auteurs de façon brillante à partir de données scientifiques et artistiques démontent les « sept mythes de la mémoire épisodique ». 1 La mémoire n'est pas du tout objective mais largement subjective ; elle dépend de notre propre point de vue à un instant t. Nos vies sont ainsi une suite d'histoires à la fois réelles et imaginées ! 2 La mémoire n'est pas gravée dans le marbre mais malléable : les souvenirs ne sont pas récupérés mais reconstruits ! 3 Nous ne nous souvenons pas uniquement de scènes vues devant nous car les limites sont floues et les images sujettes à projection et à interprétation. 4 La mémoire n'est pas une succession d'instantanés mais bel et bien, un voyage mental qui trace une continuité. 5 Le voyage mental ne permet pas d'allers-retours dans le passé mais de revenir à un point précis et de reconstruire à partir de celui-ci. Le fait de conceptualiser le temps sur une ligne participe à l'illusion du trajet linéaire dans le passé. 6 La fonction adaptative de la mémoire épisodique n'est pas de retourner au passé mais de nous projeter dans le futur. 7 La difficulté à se projeter dans le futur est en lien avec la difficulté à se détacher de soi « ici et maintenant » afin de privilégier les valeurs futures et de remplir les objectifs de l'individu à venir.

Commentaires

La lecture de ce brillant et original article émanant d'une chercheuse de Cambridge dont les travaux sur les corvidés (notamment les geais) font depuis plus de 20 ans la Une des plus grandes revues scientifiques et d'un artiste (peintre et écrivain) entre science et philosophie ouvre de vraies réflexions sur la mémoire. Celle-ci est encore souvent considérée par le grand public comme la récupération des souvenirs en mémoire, dans la bibliothèque. Cet article montre bien que la mémoire épisodique est au contraire une construction et surtout que celle-ci est tournée résolument vers notre projection dans le futur. Cette donnée est fondamentale si l'on veut comprendre la « perte » des capacités des malades hippocampiques et leur difficulté à penser demain au milieu des fragments du passé largement influencés par l'état neurocognitif du moment présent.

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, Lyon

Mots-clés : Mémoire, Mémoire épisodique, Neuropsychologie

5. Dodich A, Carli G, Cerami C, Iannaccone S, Magnani G, Perani D. **Social and cognitive control skills in long-life occupation activities modulate the brain reserve in the behavioural variant of frontotemporal dementia.** Cortex 2018;99:311-318.

Analyse critique : Les compétences sociales et cognitives dans les activités professionnelles modulent la réserve cérébrale dans le variant comportemental de la démence fronto-temporale.

Synthèse

Dans la démence fronto-temporale (DFT), plusieurs travaux ont montré que la réserve cérébrale (RC) évaluée à partir d'indicateurs approchés (niveau d'études, profession, activités de loisir...) était associée à l'âge d'apparition des troubles et à la présentation clinique. Dans ce travail, les auteurs explorent l'influence de profils professionnels spécifiques sur la RC évaluée par le métabolisme cérébral mesuré par FDG-PET chez des sujets souffrant du variant comportemental de la DFT (vcDFT). Ainsi, 27 sujets vcDFT ont été inclus et ont effectué une batterie neuropsychologique, une IRM et un FDG-PET. L'activité professionnelle a été évaluée en 5 catégories et les profils professionnels ont été définis selon la base O*Net décrivant les compétences de chaque profession. Un résumé des compétences a été obtenu par une analyse en composantes principales, identifiant un axe « social », un axe « planification et créativité » et un axe « contrôle cognitif ».

Une association positive est observée entre un hypo métabolisme bilatéral du cortex préfrontal dorsolatéral et la profession, les professions les plus élevées montrant davantage d'hypo métabolisme du glucose. De façon similaire, différentes régions du cerveau sont associées avec les différentes compétences des professions (contrôle cognitif associé à un hypo métabolisme du cortex fronto-insulaire gauche par exemple).

Discussion : Une étude globale du cerveau (plutôt que des régions d'intérêt) a permis de confirmer que la réserve cérébrale élevée permettait de faire face aux processus neurodégénératifs. L'activité professionnelle influence la réserve dans les régions impliquées dans la planification, la mémoire épisodique et les fonctions exécutives. Les patients avec les plus hautes compétences dans les relations sociales et l'adaptation au travail montraient des niveaux d'hypo métabolisme plus élevés (et donc davantage de lésions) dans les régions frontale médiales, régions impliquées dans les capacités de relations de cognition sociale, prise de perspective ou la théorie de l'esprit. Par conséquent, les sujets ayant eu une profession demandant un fonctionnement social élevé et du contrôle attentionnel peuvent mieux faire face aux processus neurodégénératifs qui affectent le plus souvent le cerveau social.

Commentaires

Ce travail confirme que pour un niveau cognitif donné, il faut davantage de lésions cérébrales chez les sujets ayant acquis une réserve cérébrale plus importante. Les auteurs se sont attachés à décrire les associations entre différentes régions spécifiques du cerveau et certaines compétences acquise préalablement lors de l'activité professionnelle, mais il n'apparaît pas très clairement en quoi cela est spécifique du vcDFT. Ce travail pourrait probablement être répliqué sur une autre forme de pathologie neurodégénérative afin d'identifier ce qui est spécifique de la DFT par rapport à un contexte plus général de processus neurodégénératif.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence frontotemporale, PET, Réserve cognitive

6. Donegan K, Fox N, Black N, Livingston G, Banerjee S, Burns A. **Trends in diagnosis and treatment for people with dementia in the UK from 2005 to 2015: a longitudinal retrospective cohort study.** *Lancet Public Health* 2017;2(3):e149-e156.

Analyse critique : Tendances évolutives du diagnostic et du traitement des personnes démentes au Royaume-Uni : étude de cohorte longitudinale prospective.

Synthèse

Alors que la nécessité d'augmenter le diagnostic de démence a été pointée par différents plans Alzheimer au Royaume-Uni, seules 1/3 des personnes démentes recevraient un diagnostic, même si les dernières estimations en Angleterre sont plus encourageantes, avec des estimations à 50% en 2013-14.

L'objectif de ce papier est de décrire l'évolution au Royaume-Uni de la proportion de patients diagnostiqués pour leur démence et de la prescription des traitements, anti-démenciels, antipsychotiques, antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques. Les données de la Clinical Practice Research Datalink (CPRD), base de données collectée auprès de 670 médecins généralistes, couvrant 6,9% de la population du Royaume-Uni, sont analysées de 2005 à 2015.

Sur la période, la base de données incluait près de 9 Millions de patients, dont 1,4% ont eu un diagnostic de démence. La proportion de patients avec un diagnostic augmentait de façon significative, passant de 0,42% en 2005 à 0,82% en 2015. Cette proportion augmentait quel que soit le sexe et la région considérée ; elle augmentait avec l'âge de façon plus importante chez les plus âgés. Après le plan national de 2009, il n'y avait pas de changement brutal mais une accélération significative de la tendance à l'augmentation de la proportion de diagnostics.

Sur l'ensemble de la population, 0,49% prenaient un traitement anti-démenciel ; sur la période il y avait une multiplication par 4 du taux de traitement, passant de 0,08% en 2005 à 0,32% en 2015 (essentiellement due à l'augmentation du donepezil et de la mémantine). Environ 15% de ces anti-démenciels concernaient des patients n'ayant pas de diagnostic de démence reporté dans la base. Chez les déments, le taux de prescription d'anti-démenciels augmentait de 15% en 2005 à 36,3% en 2015, le plus prescrit étant le donepezil. Les patients avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer avaient des taux de traitement plus importants que les autres types de démence.

Chez les déments, la prescription d'antipsychotiques diminuait fortement sur la période, passant de 22,1% à 11,4%, avec une diminution notamment des antipsychotiques typiques. Sur la même période la prescription d'hypnotiques diminuait et celle des antidépresseurs augmentait.

Commentaires

Il s'agit d'une analyse sur base de données de soins, avec les limites connues liées à ces bases, une limite supplémentaire ici étant que la base de données ne concerne que les soins primaires, les diagnostics et prescriptions réalisés par des spécialistes n'y figurant pas sauf s'ils ont été reportés par le généraliste. En outre la définition utilisée pour l'identification des démences dans la base est peu détaillée dans l'article. Néanmoins, cet article rapporte des données plutôt optimistes, avec une augmentation de la proportion de patients diagnostiqués pour leur démence, une augmentation de la proportion de traitements anti-démenciels chez ces déments et une diminution de la prescription d'antipsychotiques. Par contre en France, c'est le parcours inverse qui est observé, avec une baisse des prescriptions d'environ 30% vers 2005 à 15% en 2015.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Prévalence, Tendances séculaires

7. Egan KJ, Pinto-Bruno AC, Bighelli I, Berg-Weger M, van Straten A, Albanese E, et al. **Online Training and Support Programs Designed to Improve Mental Health and Reduce Burden Among Caregivers of People With Dementia: A Systematic Review.** J Am Med Dir Assoc 2018

Analyse critique : Programmes de formation et de soutien en ligne conçus pour améliorer la santé mentale et réduire le fardeau d'aidants informels de personnes atteintes de démence : une revue systématique

Synthèse

Face à l'augmentation du nombre de personnes souffrant de démence et aux répercussions connues sur la santé des aidants informels (détresse psychologique, symptômes dépressifs ou encore anxiété), le soutien de ces aidants devient une priorité de santé publique. Pour autant, les interventions proposées (groupes de soutien, thérapies individuelles ou encore formations) sont coûteuses en ressources humaines et financières et inaccessibles à de nombreux aidants qui vivent dans des zones géographiques reculées ou dont la situation d'aidance ne leur permet pas de consacrer du temps à ces propositions. Dans ce cadre, les interventions en ligne suscitent un intérêt croissant de par un accès facilité, une réduction de la stigmatisation de l'aidant et une réduction considérable des besoins humains (thérapeutes / formateurs).

Cette revue systématique (critères PRISMA) recense huit essais contrôlés randomisés qui évaluent l'impact de programmes de formation et de soutien en ligne pour les aidants de personnes atteintes de démence. L'hétérogénéité des méthodes ne permet pas de mener une méta-analyse. Lorsque les études présentent suffisamment d'informations, leur qualité est évaluée via les biais méthodologiques de l'échelle Cochrane « Risk of Bias ».

Seulement la moitié des programmes sont considérés comme suffisamment décrits. Globalement, les programmes couvrent les thèmes suivant : comprendre la démence, améliorer les compétences de communication, organiser l'aide, détresse des aidants, faire face à la perte fonctionnelle ou aux comportements difficiles, préparer l'avenir, etc. Parmi les techniques utilisées figurent la psychoéducation, la relaxation, les stratégies de résolution de problèmes ou de prises de décisions, etc. Les programmes sont transmis par le biais de vidéos, exercices interactifs, visioconférences, forum, réseaux sociaux, etc. Enfin, les programmes sont personnalisés (par des courriels privés par exemple). La qualité des études est considérée comme préoccupante tant les biais de performance, attrition, détection et déclaration sont élevés et présents dans la majorité des études.

Un effet bénéfique des programmes en ligne est rapporté pour la dépression (dans deux études sur six qui se sont intéressées à cet événement) ; l'anxiété (deux études sur deux) ; le stress (deux études sur trois) ; le niveau de connaissances et compétences (deux études sur trois) ; le sentiment d'auto-efficacité (une étude sur deux). Aucun effet des programmes en ligne n'est rapporté pour le fardeau (parmi trois études qui se sont intéressées à cet événement) ; la qualité de vie (parmi trois études) ; les réactions face aux comportements difficiles (parmi trois études). Un effet significativement négatif sur le sentiment de compétence est rapporté par une étude.

Cette revue systématique révèle un manque de détails méthodologiques et une qualité non satisfaisante des études recensées, soulignant ainsi le besoin de poursuivre ces recherches sur la base de design davantage robustes et reproductible.

Commentaires

Bien que certaines études suggèrent une amélioration de la santé des aidants, la diversité des méthodologies (mesures, durée, etc.), de la structure / du contenu des interventions en ligne et des résultats ne permet pas de conclure quant au potentiel de ces interventions novatrices dans le soutien des aidants.

Analysé par Camille Ouvrard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Aidant, Démence, Intervention psychosociale, Revue

8. Fink HA, Jutkowitz E, McCarten JR, Hemmy LS, Butler M, Davila H, et al. **Pharmacologic Interventions to Prevent Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review.** Ann Intern Med 2018;168(1):39-51.

Analyse critique : Fink HA et al. Intervention Pharmacologique pour prévenir le déclin cognitif, le Trouble Cognitif léger (MCI) et la démence de type Alzheimer. Une revue systématique. Annals of Internal Medicine 2018 ; 168 :39-51

Larson EB. **Prevention of Late-Life Dementia: No Magic Bullet.** Ann Intern Med 2018;168(1):77-79.

Analyse critique : Prévention de la démence du sujet âgé : pas de remède miracle. (Éditorial)

Synthèse

Une vaste revue de la littérature a été organisée par le National Institute of Aging (NIA) et la Health Care Research and Quality Agency (HCRQ) aux États-Unis. Cet article présente les résultats de cette revue pour les traitements pharmacologiques. Sur les 102 essais éligibles, 51 ont été retenus avec des critères de qualité suffisants et utilisant les antidémenceurs, les antihypertenseurs, les hypolipémiants, les antidiabétiques, les traitements hormonaux, les anti-inflammatoires.

Dans l'ensemble la revue ne rapporte aucun résultat vraiment positif en dehors d'un essai sur quatre positif avec le traitement antihypertenseur (considéré comme une preuve faible) et un partiellement positif avec le raloxifène. L'ensemble est donc bien décevant. Les auteurs discutent le fait que les essais ne sont pas entrepris assez tôt avec une durée de traitement assez longue, mais ils reconnaissent que le coût de tels essais serait très élevé.

Commentaires

Il s'agit d'une revue partielle aux résultats malheureusement attendues. Ni GUIDAGE, ni HIPPOCAMPE n'ont été analysés. Heureusement SYST-EUR sauve l'honneur... E Larson dans son éditorial souligne le contraste entre ces essais négatifs et la baisse du risque de démence dans la population. Dose trop faible ? Traitement trop tardif ? Durée pas assez longue ? Cible mal adaptée ? Action trop limitée ?

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, essai contrôlé randomisé, MCI, prévention, revue

9. Li K, O'Brien R, Lutz M, Luo S. **A prognostic model of Alzheimer's disease relying on multiple longitudinal measures and time-to-event data.** *Alzheimers Dement* 2018.

Analyse critique : Un modèle pronostique pour la maladie d'Alzheimer se basant sur des mesures longitudinales multiples et des temps d'événement

Synthèse

Motivés par le besoin de caractériser la progression de maladie d'Alzheimer (MA), les auteurs développent un modèle pronostique pour prédire le risque de MA en utilisant des mesures répétées de plusieurs marqueurs incluant des tests cognitifs, une échelle fonctionnelle et possiblement des marqueurs d'imagerie. Ce travail est réalisé sur les données de la cohorte ADNI (Alzheimer's disease Neuroimaging Initiative) au sein des sujets classés MCI (Mild Cognitive impairment) à l'inclusion.

Le modèle est estimé en deux étapes : (1) l'information répétée des marqueurs est résumée sous forme de scores par le biais d'une analyse en composantes principales adaptée aux données longitudinales multivariées ; (2) cette information est incluse dans un modèle de Cox en plus d'informations à l'inclusion pour prédire le risque de MA.

Les données de la cohorte ADNI-1 sont utilisées pour estimer le modèle pronostique. Les marqueurs considérés en analyse principale sont 4 tests cognitifs (MMSE, ADAS-COG 13 et 3 scores du RAVLT) et la FAQ. Un autre modèle sur un échantillon plus restreint inclut aussi les mesures volumétriques de l'hippocampe et de la région temporale moyenne, et le FDG-PET.

Les capacités prédictives du modèle sont évaluées en interne sur ADNI-1 (N=379 ou N=120 pour l'analyse avec l'imagerie répétée) et en semi-externe sur ADNI-2 (N=424 et N=201 pour l'analyse avec l'imagerie répétée). A chaque fois, l'aire sous la courbe ROC moyenne au cours du temps et le Brier Score sont calculés.

Le modèle incluant les mesures répétées des 4 scores cognitifs et de la FAQ donne des performances prédictives meilleures que celles incluant les variables à l'inclusion. Les modèles incluant en plus les mesures d'imagerie n'améliorent pas la qualité des prédictions. Les auteurs construisent enfin 4 groupes à partir de l'index pronostique issu du modèle et montrent que les risques de MA diffèrent largement suivant le groupe.

Les auteurs concluent sur l'intérêt de ces groupes et de la prédiction de MA à partir des données cognitives et fonctionnelles disponibles facilement dans le contexte clinique. Ils expliquent que l'index pronostique peut être mis à jour à chaque nouvelle mesure et qu'il peut être très utile pour la sélection des populations cibles dans les essais cliniques suivant le type de sujets recherchés (e.g., à faible risque de MA pour des essais préventifs, groupe à plus fort risque pour des essais nécessitant des taux de conversion importants).

Commentaires

Ce travail illustre le bénéfice de considérer des mesures répétées et multivariées pour prédire le risque de MA et de façon intéressante, montre que l'utilisation dans cette population MCI de mesures d'IRM répétées n'améliore pas les performances prédictives par rapport à l'utilisation des données répétées de tests psychométriques.

D'un point de vue méthodologique, cet article reste un peu limité. Certes, les auteurs proposent une méthode originale et très intéressante de modélisation (qui ne fait pas d'hypothèse sur les associations entre marqueurs et les trajectoires) et une validation sur données externes (même si ADNI-2 reste quand même très proche). Cependant, ils ne modélisent pas le décès (le considérant non informatif), les populations sont très petites pour étudier la prédiction (400 sujets maximum), la modélisation semble se faire en deux étapes séparées (avec les biais induits). Il manque beaucoup d'informations techniques essentielles (comme le temps de prédiction et l'horizon auxquels sont évaluées les performances prédictives ou les méthodes pour prendre en compte la censure dans les évaluations prédictives) et d'après la méthodologie, je n'ai pas la certitude que les données répétées soient bien systématiquement tronquées au temps d'évaluation du risque.

Analysé par Cécile Proust-Lima, Inserm UMR1219, BPH, Bordeaux

Mots-clés : MCI, Prédiction

10. Mattsson N, Smith R, Strandberg O, Palmqvist S, Scholl M, Insel PS, et al. **Comparing (18)F-AV-1451 with CSF t-tau and p-tau for diagnosis of Alzheimer disease.** Neurology 2018.

Analyse critique : Comparaison du traceur 18F-AV-1451 aux biomarqueurs tau totale et phosphorylée du liquide céphalo-rachidien dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Synthèse

La protéine tau, totale (t-tau) et phosphorylée (p-tau) plus spécifiquement, est augmentée au sein du liquide cérébro-spinal (LCS) dans la maladie d'Alzheimer (MA). Les traceurs en TEP cérébrale ont rendu possible la visualisation et la quantification des dépôts de tau in vivo. Parmi ces traceurs, le 18F-AV-1451 se lie aux agrégats de tau dans la MA et différencie les patients des témoins. Des données préliminaires indiquant que les mesures de tau dans le LCS et en TEP sont corrélées posent la question de leur performance diagnostique relative, confrontée aux données morphologiques en IRM.

Cette étude suédoise a été réalisée en insu sur 30 témoins (>60 ans, MMSE>28, 50% A β 42>650 et 50% A β 42<650 ng/L), 14 patients du centre mémoire de Skåne présentant un trouble cognitif mineur sur MA (60-80 ans, MMSE>24, rappel différé pathologique sur l'ADAS-Cog, A β 42<650 ng/L), et 39 patients du même centre présentant un trouble cognitif majeur sur MA (critères de MacKhann 1984, A β 42<650 ng/L), tous issus de l'étude prospective et longitudinale BioFINDER, qui acceptaient de recevoir une ponction lombaire. Elle a évalué les valeurs de t-tau et p-tau dans le LCS, de rétention en 18F-AV-1451 de la TEP pour un ensemble défini de régions d'intérêt, d'épaisseur corticale temporale et de volume hippocampique moyens en IRM, afin d'ensuite déterminer sensibilité, spécificité, puis performance diagnostique quantifiée de chaque test.

Les résultats sont une rétention significativement élevée de 18F-AV-1451 en cas de trouble cognitif majeur (TCM) et modérée pour un trouble cognitif mineur (TCm) par rapport aux témoins, avec un écart significatif entre ces deux groupes. Les valeurs de t-tau et p-tau dans le LCS étaient plus élevées chez les patients que les témoins, sans écart significatif entre TCM et TCm. La performance diagnostique du 18F-AV-1451 pour distinguer TCM des témoins est quasi parfaite et supérieure à tous les autres paramètres du LCS ou IRM. Pour distinguer TCm des témoins, celle-ci n'est supérieure qu'aux mesures en IRM.

La TEP 18F-AV-1451 présente une performance diagnostique supérieure à celle des bio marqueurs tau du LCS en cas de TCM, mais équivalente en cas de TCm.

Commentaires

Cette étude laisse entrevoir un intérêt théorique de la TEP tau dans la démarche du diagnostic positif, de sévérité des patients MA, et potentiellement du différentiel pour les troubles cognitifs sans tauopathie. Elle renseigne sur la physiopathologie en suggérant une phase de plateau des protéines tau retrouvées dans le LCS, alors que se poursuit une accumulation parenchymateuse continue. Enfin elle serait susceptible de participer au suivi en quantifiant et localisant in vivo l'étendue des lésions.

En revanche, il existe un risque de biais concernant des critères d'inclusion imprécis et d'une fiabilité sous optimale pour un diagnostic de MA, sur des groupes de patients hétérogènes - en âge moyen, en sexe, en nombre et en délai séparant la réalisation de la ponction lombaire et de la TEP - par rapport aux témoins. En effet les témoins ont été sélectionnés pour la moitié sur un niveau bas de protéine A β 42 dans le LCS compatible avec une amyloïdopathie, bien que les analyses statistiques des deux sous-groupes ne semblent pas, selon les auteurs, différer des résultats pour le groupe témoin entier. L'absence de différence entre t-tau et p-tau dans leur capacité à participer au diagnostic de MA pose question. Par ailleurs, outre les problèmes de coût et d'accessibilité, il ne paraît pas souhaitable de recourir à ce traceur dans le cadre d'un trouble cognitif mineur, ni à des fins de dépistage. Son utilité au sein de l'arsenal d'examen déjà existants reste très relative.

Analysé par Jonathan Blaublomme, interne de neurologie, CMRR de Nice

Mots-clés : Alzheimer, Biomarqueur, PET, tau

11. Morris MC, Wang Y, Barnes LL, Bennett DA, Dawson-Hughes B, Booth SL. **Nutrients and bioactives in green leafy vegetables and cognitive decline: Prospective study**. Neurology 2017.

Analyse critique : Nutriment et bioactifs des légumes verts à feuilles et déclin cognitif.

Synthèse

Les légumes verts à feuilles sont une des principales sources de folates (vitamine B9) qui sont indispensables au développement cérébral (une supplémentation en folates pendant la grossesse est recommandée pour prévenir les défauts de fermeture du tube neural ; une politique de supplémentation obligatoire des farines et céréales transformées en folates a été instaurée en Amérique du Nord dans les années 1990 pour les mêmes raisons). Les vitamines B sont impliquées dans le fonctionnement cérébral tout au long de la vie, car elles sont indispensables aux réactions de méthylation nécessaires à la transmission synaptique, la régulation épigénétique, etc. Les vitamines B pourraient aussi diminuer le risque de démence, par différents mécanismes. D'abord, elles régulent l'homocystéine, un facteur de risque vasculaire majeur. Ensuite, les folates sont spécifiquement impliqués dans la réparation et la réplication de l'ADN, indispensable à la neurogénèse hippocampique. Outre le fait qu'ils sont une source très importante de folates, les légumes verts à feuilles apportent aussi des nutriments antioxydants (vitamine E, caroténoïdes, flavonoïdes [kaempferol]) et de la vitamine K (impliquée dans le métabolisme des sphingolipides et dans le fonctionnement neuronal et des cellules gliales), intéressants pour le cerveau vieillissant.

L'étude analyse chez 960 sujets (58 ans et plus) de la cohorte Américaine MAP (Memory and Aging Project) la relation entre la consommation de légumes verts à feuilles (épinards, chou kale/cavalier/frisé, salade verte) et leurs principaux nutriments bioactifs et le déclin cognitif sur 5 ans environ. Elle montre une association significative entre une consommation élevée de légumes verts à feuilles (1,3 portions par jour dans le dernier quintile de consommation) et un moindre déclin cognitif ; tous les nutriments apportés en quantité par ces légumes (excepté le beta-carotène) sont aussi significativement associés à moins de déclin cognitif.

Commentaires

L'analyse est bien conduite, avec les ajustements adéquats. Notons toutefois que l'association entre légumes verts et déclin cognitif est largement non linéaire, avec une association inverse du second quartile de distribution avec le déclin cognitif quasiment identique à l'association trouvée dans le dernier quintile. Ceci est largement passé sous silence par les auteurs et laisse penser que des effets de confusion persistent. De plus, la force de l'association reportée est colossale : les effets bénéfiques des légumes verts à feuilles sont équivalents à 11 années de vieillissement cognitif ! Une telle force d'association est inédite et ne cadre pas totalement avec les études précédentes sur les folates issus de l'alimentation, qui ont été relativement inconstantes dans la littérature. Un résultat qui reste donc à confirmer dans d'autres travaux.

Analysé par Cécilia Samieri, CMMR de Bordeaux

Mots-clés : Déclin cognitif, Nutrition

12. Nagga K, Gustavsson AM, Stomrud E, Lindqvist D, van Westen D, Blennow K, et al. **Increased midlife triglycerides predict brain beta-amyloid and tau pathology 20 years later.** Neurology 2017.

Analyse critique : Les niveaux élevés de triglycérides à la quarantaine prédisent la pathologie cérébrale β -amyloïde et Tau 20 ans plus tard.

Synthèse

Les auteurs se sont intéressés aux relations entre les niveaux de lipides sanguins à l'âge adulte (~40 ans) et la pathologie Alzheimer (MA) chez des individus âgés cognitivement normaux. Cette étude se base sur les données de la cohorte suédoise en population générale Malmö Diet and Cancer Study lancée en 1991-1994. À l'inclusion, un questionnaire de santé était administré aux participants et un prélèvement sanguin était réalisé. Vingt ans plus tard, les sujets âgés de +60 ans et définis comme cognitivement normaux selon l'examen clinique d'un médecin formé étaient invités à participer à la BioFINDER Study, une autre cohorte suédoise spécialisée dans les mécanismes pathologiques et biomarqueurs de la MA.

La présente étude porte sur 318 participants âgés en moyenne de 54 ans à l'inclusion et ayant réalisé les tests cognitifs, une ponction lombaire pour la collection de l'A β 42 et p-tau dans le liquide cébrospinal (LCS), une IRM pour la découverte d'anomalies de la substance blanche (n=308) et une TEP pour l'imagerie cérébrale A β (n=134). Des niveaux anormaux d'A β 42 (<500pg/mL) et de la combinaison A β 42/p-tau (<7,7) étaient observés chez 20% et 16% des sujets, respectivement. Aussi, la quantification des sous-fractions de lipoprotéines plasmatiques était réalisée chez 114 sujets.

Les résultats montrent que des niveaux élevés de triglycérides à l'âge adulte sont significativement associés à des niveaux anormaux d'A β 42 (OR=1,34 [1,03-1,75]) et d'A β 42/p-tau (OR=1,46 [1,10-1,93]) dans le LCS vingt ans après, ajusté sur l'âge, le sexe, l'APOE ϵ 4, le niveau d'études, l'épaisseur de l'intima media (IMT), la pression artérielle systolique (PAS), la glycémie, l'indice de masse corporelle (IMC), les facteurs cardiovasculaires, le statut tabagique, l'activité physique et les traitements hypolipémiants (variables collectées à l'inclusion). L'association était également significative avec l'A β PET (OR=1,75 [1,07-2,84]) mais uniquement dans le modèle ajusté sur l'âge, le sexe, l'APOE4, le niveau d'études, l'IMT, la PAS, la glycémie et l'IMC. L'analyse des sous-fractions de lipoprotéines a également révélée que des sous-fractions élevées de lipoprotéines de basse et moyenne densité étaient associées à des niveaux anormaux d'A β PET (OR=2,03 [1,16-3,53] ; RC=2,12 [1,25-3,61]) tandis que les niveaux élevés de sous-fractions de lipoprotéines de haute densité diminuaient ce risque (OR=0,25 [0,08-0,74]).

Commentaires

Méthode innovante qui s'appuie sur des outils robustes et s'appliquent à un échantillon de taille assez exceptionnelle comparée à d'autres études sur les biomarqueurs du liquide cébrospinal. Cependant, ces participants étaient généralement en meilleure santé comparés au reste de la cohorte Malmö Diet and Cancer Study. Ainsi, ce biais de sélection peut avoir sous-estimé les effets observés.

Face à l'inconsistance d'études épidémiologiques antérieures vouées à ce sujet, ce sont de beaux résultats qui soulignent l'importance du contrôle des lipides depuis la quarantaine dans la prévention de pathologie MA à des âges plus avancés. Toutefois, ces résultats doivent être répliqués, et même aller plus loin en considérant l'aspect dynamique des paramètres lipidiques depuis l'âge adulte.

Analysé par Maude Wagner, ISPED Bordeaux

Mots-clés : Amyloïde, Biomarqueurs, IRM, Marqueurs sanguins TEP, tau

13. Sousa MFB, Santos RL, Simoes P, Conde-Sala JL, Dourado MCN. **Discrepancies Between Alzheimer's Disease Patients' and Caregivers' Ratings About Patients' Quality of Life: A 1-year Observation Study in Brazil.** *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2017.

Analyse critique : Différences entre les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et leur aidant dans l'évaluation de la qualité de vie des patients : Résultats d'une étude observationnelle d'un an au Brésil

Synthèse

L'objectif de cette étude était d'évaluer les différences d'évaluation de la qualité de vie des patients atteints de la maladie d'Alzheimer selon que cette évaluation était réalisée par ces patients ou leur aidant familial, ainsi que les facteurs qui pouvaient être associés à ces différences. Pour ce faire, la qualité de vie a été mesurée à l'aide du QoL-AD auprès de 75 couples aidant/patient à l'inclusion et 12 mois plus tard. Les possibles facteurs associés à l'évaluation de la qualité de vie ont été également évalués à ces deux moments chez le patient (ex., conscience des symptômes, ADL, symptômes neuropsychiatriques, conscience des symptômes) et l'aidant (fardeau).

Les résultats indiquent, qu'à l'inclusion et à 12 mois, des différences d'évaluation aidant/patient existent pour le score total de qualité de vie et se marquent plus particulièrement pour les sous-échelles évaluant la capacité à réaliser les tâches ménagères et les capacités mnésiques, les patients surestimant leur qualité de vie dans ces domaines. De manière générale, le manque de conscience chez les patients de leurs troubles constitue le facteur qui permet d'expliquer le mieux et de la manière la plus consistante (dans le temps et en tenant compte du score total de qualité de vie ou des sous-échelles) ces différences d'évaluation. À noter que le fardeau ressenti par l'aidant explique également les différences au niveau du score total de qualité de vie à l'inclusion.

Selon les auteurs, ces résultats soulèvent la question de la subjectivité associée à l'évaluation de la qualité de vie. Ils remettent également en question la validité de cette évaluation lorsqu'elle est auto-rapportée.

Commentaires

Les résultats de cet article sont intéressants car ils mettent en évidence des différences de perception de qualité de vie du point de vue du proche et de l'aidant. Toutefois, ces différences et les raisons qui y sont associées ne devraient pas nécessairement nous amener à remettre en question la validité de la totalité de l'évaluation faite par les patients. En effet, la définition de la qualité de vie de Lawton (1991), utilisée comme base de création de nombreux outils de qualité de vie (dont le QoL-AD), décrit ce concept comme correspondant à « l'évaluation multidimensionnelle, à la fois à partir de critères individuels et de critères sociaux normatifs, du système personne-environnement de chaque individu ». Cette définition indique donc que la qualité de vie repose à la fois sur des critères objectifs et subjectifs de bien-être. Par conséquent, plutôt que de remettre en cause de manière assez générale la validité de l'évaluation des patients, il semble plus pertinent de se questionner sur les objectifs que nous avons lorsque nous utilisons des mesures de qualité de vie. S'il s'agit de mesurer l'évaluation subjective qu'a le patient de sa qualité de vie dans différents domaines et si on s'intéresse plus particulièrement à des indicateurs plus subjectifs qu'objectifs de qualité de vie (ex., affects, perception de soi plutôt que ADL et mémoire), l'évaluation fournie par les patients est un indicateur pertinent.

De manière plus générale, si nous souhaitons que nos mesures de qualité de vie soient le moins possible empreintes de subjectivité, nous pouvons recourir à des questionnaires qui adoptent une perspective similaire à celle des méthodes d'observations directe. Plus précisément, ces questionnaires (ex. : ADRQL de Rabins et al., 1999) se basent sur des comportements observables (ex. : « n'accorde pas d'attention à la présence des autres », « sourit ou rit quand entouré d'autres ».) et non pas sur des avis plus généraux (ex. : description des relations amicales selon des adjectifs comme mauvaises ou excellentes).

Analysé par Manon Marquet, Isped Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Évaluation, Qualité de vie, Fardeau

14. Sutin AR, Stephan Y, Terracciano A. **Psychological well-being and risk of dementia**. Int J Geriatr Psychiatry 2018.

Analyse critique : Bien-être psychologique et risque de démence

Synthèse

S'inscrivant dans le courant de la psychologie positive, Sutin et coll. font l'hypothèse d'un effet protecteur du bien-être psychologique sur le risque de démence, dans cette étude longitudinale auprès de 10 099 participants, recrutés à deux temps d'inclusion (2006 et 2008). Le statut cognitif était évalué tous les deux ans, ainsi que cinq aspects du bien-être psychologique : la satisfaction de vie, l'optimisme, la maîtrise des événements, le sens donné à sa propre vie et la présence d'affects positifs. Chacun des aspects était considéré comme un événement à part entière, le risque de démence sur 6 à 8 ans étant évalué à l'aide de modèles de Cox. Pour chaque événement, trois modèles étaient calculés : le modèle 1 était ajusté sur des paramètres sociodémographiques associés au risque de démence (comme l'âge et le niveau d'études), le modèle 2 intégrait en plus la dépression et le modèle 3 incluait également les antécédents de pathologie psychiatrique. Les résultats ne montrent pas l'effet protecteur escompté de tous les aspects du bien-être. Seul le sens que l'on donne à sa vie aurait un effet protecteur indépendant, l'association significative de la satisfaction de vie et des affects positifs disparaissant après ajustements. Les auteurs font l'hypothèse d'une « réserve psychologique », similaire à la réserve cognitive. Cette réserve serait d'autant plus efficace que le sens donné à sa vie est important, car cette disposition impliquerait un investissement accru dans les activités et les relations sociales et une meilleure protection contre le déclin cognitif.

Commentaires

Une des forces de cette étude, au-delà du nombre conséquent de participants, est l'évaluation séparée des différents aspects du bien-être, ce qui reflète avec justesse la complexité de ce concept. La plupart des recherches en effet en explorent un seul, en fonction des bases théoriques des auteurs et de l'évolution des définitions. Un des bémols est l'absence de diagnostic clinique de démence, le statut cognitif étant établi à partir des tests neuropsychologiques seuls. De plus, l'évaluation des affects positifs amène des interrogations. Là où les auteurs présentent un tableau où les affects positifs sont en partie significativement protecteurs, ce n'est pas la conclusion qu'ils en tirent. En cause, différents instruments utilisés pour évaluer les affects positifs aux deux temps d'inclusion, ce qui pose la question de la validité de construit des instruments. De plus, des analyses supplémentaires avec des covariables additionnelles ne sont pas présentées dans le tableau mais uniquement dans le texte et manquent de clarté. La recherche aurait également gagné à avoir un temps de suivi un peu plus long.

Analysé par Roxane Villeneuve, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Démence, Dépression, Lien social, Qualité de vie

15. van der Lee SJ, Teunissen CE, Pool R, Shipley MJ, Teumer A, Chouraki V, et al. **Circulating metabolites and general cognitive ability and dementia: Evidence from 11 cohort studies.** *Alzheimers Dement* 2018.

Analyse critique : Métabolites circulants et capacité cognitive générale et démence : Preuve issue de 11 études de cohorte.

Synthèse

La récente baisse de l'incidence de la démence a été attribuée à un meilleur contrôle des facteurs de risque vasculaire et métabolique (ex. taux sanguins de cholestérol total (TC), glucose (glc), triglycérides (TG)). La métabolomique (analyse des petites molécules d'un système vivant) offre l'opportunité de révéler de nouveaux déterminants de la fonction cognitive et de nouvelles cibles pour la prévention.

La phase de découverte de cette grande étude métabolomique a été réalisée dans deux grandes cohortes populationnelles hollandaises : la Rotterdam Study et la Erasmus Rucphen Family Study (N=5 658) par résonance magnétique nucléaire (RMN). La phase de validation/réplication des résultats a été réalisée dans 4 cohortes (Netherlands Twin Register, Whitehall II Study, Framingham Heart Study, Study of Health in Pomerania-Trend, N=6 652). Seules les études avec des tests cognitifs couvrant ≥ 3 domaines cognitifs ont été incluses. Un score de capacité cognitive générale a été déterminé par analyse en composante principale (1ère composante) pour uniformiser les mesures (tests cognitifs variables entre les études). Les associations entre les 299 métabolites mesurés dans le sang et la capacité cognitive générale ont été évaluées par régressions linéaires ajustées sur l'âge, le sexe, l'indice de masse corporelle (IMC) et la prise d'un traitement hypolipémiant et contrôlées pour tests multiples.

Au total, 15 des 18 métabolites découverts ont été répliqués : 11 fractions de lipoprotéines HDL (ex. cholestérol libre dans HDL) et l'acide gras oméga-3 acide docosahexaénoïque (DHA) étaient associés à une capacité cognitive supérieure ; À l'inverse les 3 métabolites glycoprotéines, glutamine et ornithine étaient associés à une cognition inférieure. Les associations étaient indépendantes des mesures biologiques standards (glc, TG, TC, HDL-C, LDL-C) et du génotype APOE.

Les résultats sur la cognition ont été testés sur le risque de démence et de maladie d'Alzheimer (MA) dans 8 cohortes (N=25 972, 1 990 cas dont 1 356 MA ; environ 10 ans de suivi). Six des 15 métabolites étaient associés au risque de démence, dont 3 également au risque de MA (cholestérol libre dans petites fractions d'HDL, DHA, glutamine).

Les associations entre les métabolites et les facteurs de mode de vie (consommation de poisson, activité physique, tabagisme) ont été investiguées dans les cohortes de la phase de découverte. L'apport alimentaire en poisson était fortement associé à la concentration sanguine en DHA. Les métabolites « délétères » pour la cognition étaient associés négativement à l'activité physique (en particulier les glycoprotéines) et positivement au tabagisme ; et inversement pour les métabolites « favorables » à la cognition.

Commentaires

Cette étude est impressionnante de par sa taille d'échantillon : 11 cohortes regroupant près de 26 000 participants aux États-Unis et en Europe. Le résultat le plus intéressant est sûrement celui du DHA car cette étude apporte une preuve forte à la relation jusqu'alors inconsistante, entre statut sanguin en DHA et cognition et risque démence/MA, grâce à des mesures sanguines de DHA chez N=22 887 individus. Le DHA est une cible préventive d'autant plus intéressante qu'il est apporté par l'alimentation via la consommation de poisson (corrélation retrouvée dans l'étude).

De façon surprenante, les analyses n'ont pas été ajustées sur le niveau d'études jugé comme un sur-ajustement de par sa forte corrélation avec la cognition.

Une limite importante de l'étude est son caractère transversal qui ne permet pas d'évaluer le sens causal des associations avec les métabolites. Bien que l'extrapolation au risque de démence/MA sur ~10 ans apporte davantage de preuve de causalité pour 6 métabolites, la phase de découverte/validation aurait gagné à être conduite sur un design prospectif. D'une manière générale, des études longitudinales au long cours manquent encore dans le domaine de la métabolomique dans le vieillissement cérébral.

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

Mots-clés : Cholestérol, Cognition, Marqueurs sanguins



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une **composante immunitaire** et la maladie d'Alzheimer. L'analyse critique de ces 3 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. Lovheim H, Olsson J, Weidung B, Johansson A, Eriksson S, Hallmans G, et al. **Interaction between Cytomegalovirus and Herpes Simplex Virus Type 1 Associated with the Risk of Alzheimer's Disease Development**. J Alzheimers Dis 2017.

Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 – Équipe LEHA

Mots-clés : Alzheimer, HSV1, Virus

2. Moyle W, Jones C, Murfield J, Thalib L, Beattie E, Shum D, et al. **Using a therapeutic companion robot for dementia symptoms in long-term care: reflections from a cluster-RCT**. Aging Ment Health 2017 1-8.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Intervention psychosociale

3. Olofsson B, Persson M, Bellelli G, Morandi A, Gustafson Y, Stenvall M. **Development of dementia in patients with femoral neck fracture who experience postoperative delirium-A three-year follow-up study**. Int J Geriatr Psychiatry 2018.

Analysé par Sophie Pilleron, IARC/CIRC de Lyon

Mots-clés : Comorbidité, Démence