

BiblioDem

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

Volume 15, Numéro 4 (Mai/Juin 2018)

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

 **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. Bos D, Wolters FJ, Darweesh SKL, Vernooij MW, de Wolf F, Ikram MA, et al. **Cerebral small vessel disease and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of population-based evidence.** *Alzheimers Dement* 2018 Epub.

Analyse critique : Maladie des petites artères cérébrales et risque de démence : revue systématique et méta-analyse d'études de population.

Synthèse

L'association entre les marqueurs radiologiques de maladie des petites artères cérébrales et le risque de démence a été suggérée par plusieurs auteurs dans la population générale, avec une potentielle relation causale. L'objectif de cet article était de faire une méta-analyse à partir des résultats d'études de cohortes prospectives ayant analysé l'association entre les hypersignaux de la substance blanche (HSB), les infarctus cérébraux silencieux, les microbleeds et la survenue de démence (toutes causes). Le diagnostic de démence a été réalisé selon les critères DSM-III ou IV. Seules les études avec une analyse quantitative des HSB ont été sélectionnées pour la méta-analyse. Les infarctus silencieux et les microbleeds ont été évalués selon leur présence ou absence. L'hétérogénéité entre les études était définie par un I² > 50%. Pour ce qui est des HSB, une association significative avec le risque de démence a été retrouvée (hazard ratio HR 1,39, IC 95% 1 – 1,94, I² 91%) sur 4 études (3913 participants, 69 à 80 ans). Deux études ont montré une association spécifique avec la maladie d'Alzheimer (une avec analyse quantitative des HSB : HR 1,67, IC 95% 1,31 – 2,13 ; une avec analyse qualitative : HR 1,5, IC 95% 1,17 – 1,99). Pour ce qui est des infarctus silencieux, une association non significative a été retrouvée (HR 1,47, IC 95% 0,97 – 2,22) sur 4 études (8296 participants, 62 à 73 ans). Pour ce qui est des microbleeds, une association non significative a été retrouvée (HR 1,25, IC 95% 0,66, 2,38) sur 3 études (8739 participants, 64 à 75 ans). Les auteurs concluent que les HSB sont un indicateur important de risque plus élevé de démence, et que la présence d'infarctus silencieux et de microbleeds sont de potentiels indicateurs de risque de démence dans la population générale.

Commentaires

Cette méta-analyse renforce l'association, déjà suggérée, entre la présence d'HSB et le risque de démence, en se basant sur un large échantillon de patients et sur une évaluation quantitative des HSB, plus précise qu'une évaluation visuelle. L'association entre la présence d'infarctus silencieux, de microbleeds, et le risque de démence est moins évidente. Cependant, ces résultats doivent être considérés avec prudence car il a été inclus des infarctus silencieux lacunaires, mais aussi potentiellement non lacunaires pour certaines études (donc pouvant être lié à un mécanisme différent que celui de la maladie des petites artères cérébrales) ; et toutes les études ne comprenaient pas systématiquement de séquences FLAIR, pouvant rendre difficile la distinction entre lacune et espace de Virchow-Robin dilaté. De plus, le nombre et la localisation de ces lésions n'ont pas été pris en compte. Par ailleurs, par souci d'homogénéité, seul le diagnostic de démence en population générale a été analysé comme critère de jugement principal. Ces résultats ne sont donc pas généralisables à des patients ayant des troubles cognitifs moins évolués, ou à des populations plus spécifiques (post-AVC, sous type spécifique de démence).

Analysé par Sharmila Sagnier, UNV Pellegrin

Mots-clés : Démence, Hypersignaux, IRM, Méta-analyse

2. Brookmeyer R, Abdalla N. **Estimation of lifetime risks of Alzheimer's disease dementia using biomarkers for preclinical disease**. *Alzheimers Dement* 2018 Epub.

Analyse critique : Estimation du risque vie entière de maladie d'Alzheimer par l'utilisation de biomarqueurs de la maladie préclinique.

Synthèse

De nombreux travaux ont cherché à identifier des biomarqueurs permettant de détecter la maladie d'Alzheimer (MA) au stade préclinique. La plupart des biomarqueurs font appel à l'imagerie ou à l'analyse du liquide cébrospinal (LCS), qui sont des examens chers et/ou invasifs. Même si ce stade préclinique, période où des interventions seraient applicables, était identifié, certaines personnes engagées dans cette phase ne développeraient jamais la maladie durant toute leur vie, en raison de la longue phase préclinique de la MA et de la mortalité importante à ces âges. Il est donc important d'estimer le risque vie entière de MA, qui est la probabilité de développer une MA avant le décès. Les auteurs rapportent les risques vie entière et à 10 ans de MA, basés sur l'âge, le sexe et des marqueurs préclinique de la MA. Un modèle multi-états est appliqué pour analyser la progression de la MA de la phase préclinique jusqu'à la démence. Il suppose un chemin privilégié, passant du stade normal au stade amyloïdose (A), puis au stade amyloïdose + neurodégénérescence (N+A), puis au stade MCI+A+N en enfin le stade démence. Un chemin alternatif passe du stade normal au stade N, qui peut évoluer vers le chemin classique vers A+N ou passer au stade MCI+N (donc sans A) pour aboutir à la démence. L'amyloïdose est définie par un PET ou par dosage du LCS, la neurodégénérescence est établie à partir du LCS ou d'un PET fluorodésoxyglucose ou d'une atrophie de l'hippocampe/amincissement cortical mesurés par IRM. Les données permettant d'estimer les probabilités de passage à chaque stade proviennent de différentes études américaines et européennes et des taux de mortalité US en 2014.

Le risque de MA vie entière varie considérablement selon l'âge et le sexe. Le risque d'une femme de 75 ans est de 13,8% dans le stade normal, 23,5% dans le stade A, 35,9% dans le stade A+N et 84,7% au stade MCI+A+N. Pour un homme, on obtient des risques de 9,3%, 17,2%, 28,6% et 79,5%. Le risque de MA à 10 ans, plus utile pour identifier des sujets à haut risque de développer une démence à court terme sont bien entendu plus faibles. Une femme de 65 ans au stade A a un risque à 10 ans de 2,5% mais un risque vie entière de 29,3%.

Ces risques permettent de donner des lignes directrices au niveau pronostic. Le risque vie entière de sujets de 90 ans qui n'ont pas de déficit cognitif (stade A+N) est inférieur à 15%, indiquant une très faible probabilité de développer une démence, ce qui ne justifie pas l'utilisation de biomarqueurs pour améliorer la valeur pronostique de l'examen clinique.

Commentaires

Ce travail donne une grille de référence pour identifier le risque de MA vie entière et surtout à 10 ans, selon la présence de différents biomarqueurs. C'est un exercice difficile, qui repose sur peu de données disponibles (il est rare de suivre beaucoup de sujets ayant des biomarqueurs au cours du temps afin d'observer l'ensemble des transitions du modèle) et sur différentes hypothèses. Une de ces hypothèses est l'estimation de la mortalité, dont le rôle dans les estimations des risques est primordial. Si la mortalité est plus faible, les risques proposés sont sous-estimés. Or la base de mortalité utilisée correspond à la population américaine, qui n'est pas transposable directement aux populations européennes, et en particulier en France. Ces estimations ont le mérite d'exister et de donner des repères, mêmes s'ils restent à exploiter avec discernement.

Analysé Luc Letenneur, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Biomarqueurs, Marqueurs LCS, Pronostic

3. Egan MF, Kost J, Tariot PN, Aisen PS, Cummings JL, Vellas B, et al. **Randomized Trial of Verubecestat for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease**. N Engl J Med 2018;378(18):1691-1703.

Analyse critique : Essai randomisé du Verubecestat dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée

Synthèse

Le verubecestat est un inhibiteur de la bêta secrétase (BACE 1), une enzyme qui clive l'Amyloid Precursor Protein (APP) et dont le produit est l'Abéta, qui s'accumule dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA). Cette approche anti-amyloïde est actuellement essayée pour freiner la progression de la maladie. Le verubecestat est un anti BACE 1 donné par voie orale qui a montré qu'il réduisait les taux d'Abéta chez les rongeurs dans le cerveau et le liquide cébrospinal (LCS). Les auteurs rapportent les résultats d'une étude de phase III randomisée contre placebo chez le sujet présentant une MA légère à modérée, dont le MMS était compris entre 15 et 26. L'essai a été conduit dans 238 centres de 21 pays, durant 78 semaines. Les critères d'efficacité primaire étaient l'ADAS-cog et l'ADCS-ADL pour les activités de vie quotidienne, et les critères secondaires le MMS, la CDR sum of boxes (CDR-SB), l'humeur et le comportement (Neuropsychiatric Inventory), les effets sur le LCS et le PET-scan amyloïde, ainsi que la taille de l'hippocampe en volumétrie. Les effets secondaires étaient monitorés, notamment dermatologiques et ophtalmologiques. Une sous-étude utilisant le PET-amyloïde avant puis après traitement était également réalisée.

Résultats : 1958 patients ont été inclus dont 653 qui ont reçu 12 mg par jour de verubecestat, 652 qui ont reçu 40 mg par jour de verubecestat, et 653 un placebo. Les scores d'ADAS-cog et d'ADCS-ADL ont diminué dans les 3 groupes, et aucune différence entre les groupes n'était notée à 78 semaines pour ces deux critères. Il n'y avait pas non plus de différence entre les trois groupes pour les critères secondaires CDR-SB, MMSE. La réduction de volume hippocampique était plus élevée dans les groupes traités que dans le groupe placebo. Une réduction de la charge amyloïde était mesurée dans les groupes traités alors que cette charge était inchangée dans le groupe placebo. De même dans le LCS, le taux d'amyloïde était diminué dans les groupes traités, mais pas significativement dans le groupe placebo. Les taux d'effets secondaires graves et de décès étaient significativement plus importants dans le groupe verubecestat que dans le groupe placebo (trouble cutanés, chutes, troubles du sommeil, idées suicidaires, perte de poids)

Les auteurs concluent sobrement à l'inefficacité complète du verubecestat sur les critères choisis, avec de plus une tolérance moyenne. Ils précisent que l'inefficacité n'est pas due à une sélection inappropriée des patients puisque 90 % avaient des biomarqueurs de MA positifs. Peut-être la dose administrée était-elle en cause, ce dont témoignerait une réduction plutôt minime de la charge amyloïde en PET-scan (0,87 à 0,83). Ils ne s'expliquent pas la diminution de volume hippocampique.

Commentaires

Encore une étude négative dans la MA déclarée. Les anti-amyloïdes sont-ils donnés de façon trop tardive ? C'est l'hypothèse actuelle, et les essais d'anti-amyloïde en phase prodromale, nombreux actuellement, devraient pouvoir répondre à cette question.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Nouvelle Aquitaine, IMNc

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Essai clinique

4. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. **The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease**. Brain 2018 Epub.

Analyse critique : Le système cholinergique dans la physiopathologie et le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Cet article de revue fait la synthèse de 30 ans de recherche clinique et préclinique dans la maladie d'Alzheimer (MA) pour nous rappeler un certain nombre de découvertes indiscutables, maintes fois répliquées, mais trop souvent oubliées : (1) il existe une déplétion majeure des marqueurs cholinergiques présynaptiques dans le néocortex des patients atteints de MA, (2) le noyau basal de Meynert (source de la majorité des afférences cholinergiques limbiques et corticales) est atteint très sévèrement et très précocement au cours du développement de la maladie, (3) les médicaments aux propriétés anticholinergiques ont des effets délétères sur la cognition (chez le sujet sain comme chez le sujet avec des troubles neurocognitifs) et (4) les médicaments aux effets pro-cholinergiques ont des effets bénéfiques sur la cognition. En effet, concernant ce dernier point, les auteurs citent un grand nombre d'essais cliniques de phase 3, de phase 4, des suivis de cohortes et des méta-analyses sur l'intérêt des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer, qui, du stade léger à modéré, ont toutes conclu à l'efficacité de ces traitements sur la cognition (avec, il est vrai, une taille d'effet faible à modérée). Surtout, plusieurs études de cohortes et l'étude DOMINO ont permis de démontrer que les anti-cholinestérasiques reculaient la date d'entrée en institution (ou que l'arrêt des traitements accélérât l'institutionnalisation). De plus, les auteurs rappellent que des études épidémiologiques récentes ont suggéré une diminution de la mortalité chez les patients traités par anti-cholinestérasiques (ce qui semble cohérent avec le fait largement établi que les médicaments aux effets anticholinergiques augmentent le risque de décès toutes causes confondues chez la personne âgée ; voir aussi Tan ECK et al., *Alzheimers Dement*. 2018). Enfin, bien que les mécanismes neuropathologiques soient différents, il est rappelé que la dégénérescence du noyau de Meynert est plus importante encore dans la démence à corps de Lewy (et dans la démence liée à la maladie de Parkinson) que dans la MA. Il en résulte un déficit cholinergique encore plus marqué chez ces patients, qui sont aussi de bons répondeurs aux anticholinestérasiques.

Commentaires

Cette revue dans Brain tombe à point nommé dans le contexte français actuel, où le déremboursement des anti-cholinestérasiques sera effectif au 1er août 2018. En effet, cet article reprend toutes les preuves scientifiques irréfutables (quelle que soit l'approche méthodologique : essais précliniques, essais randomisés, études cas-témoins, suivis de cohortes...) concluant à la pertinence et à l'efficacité de cibler le système cholinergique dans la maladie d'Alzheimer. Espérons que cet article puisse convaincre également les médecins au-delà du système français. En effet, il est également rappelé ici qu'aux États-Unis par exemple, moins de 50% des patients souffrant de MA se voient proposer un anti-cholinestérasique. Aussi, dans une étude réalisée en soins primaires outre-Atlantique, 81% des médecins interrogés avaient une « opinion » ambivalente ou défavorable au sujet des anti-cholinestérasiques. Il faudra leur faire entendre que si l'on souhaite exercer une médecine basée sur des preuves, opinion n'est pas raison...

Analysé par Vincent Planche, CMRR Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Inhibiteurs cholinestérase, Revue

5. Isik AT, Soysal P, Stubbs B, Solmi M, Basso C, Maggi S, et al. **Cardiovascular Outcomes of Cholinesterase Inhibitors in Individuals with Dementia: A Meta-Analysis and Systematic Review.** J Am Geriatr Soc 2018 Epub.

Analyse critique : Évènements cardiovasculaires liés aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase chez des sujets déments : une méta-analyse et revue systématique.

6. Tan ECK et al. **Acetylcholinesterase inhibitors and risk of stroke and death in people with dementia.** Alzheimer and Dementia 2018 Epub.

Analyse critique : Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et risque d'AVC et de décès chez des sujets déments

Synthèse

Ces deux articles étudient les effets secondaires éventuels des médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (ICH) chez des sujets déments.

Isik et coll ont réalisé une méta-analyse des données de la littérature sur les cohortes et les registres à l'exclusion des essais thérapeutiques parce que l'intervention est réalisée chez des sujets avec une bonne santé cardiovasculaire. 250 000 déments et 2 250 000 témoins ont été analysés. Les sujets sous ICH ont significativement plus d'incidence de l'hypertension, de bradycardie, d'allongement de PR. Mais ils ont surtout 37% de moins de risque d'AVC, d'infarctus du myocarde et de mort d'origine cardiovasculaire.

Tan et coll ont analysé le suivi du registre suédois des démences avec 44 300 sujets suivi de 2007 à 2014. Comparés à des témoins appariés, les sujets traités par ICH ont 15% de moins de risque d'AVC et 14% de moins de risque de mort de toutes causes que les sujets non traités.

Commentaires

Ces résultats spectaculaires démontrent le peu de toxicité cardiovasculaire des ICh malgré leur effet bradycardisant et hypertensif. Ils arrivent un peu tard pour nos malades et notre HAS.

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Alzheimer, Inhibiteurs cholinestérase, Maladie vasculaire, Revue

7. Maharani A, Dawes P, Nazroo J, Tampubolon G, Pendleton N. **Visual and hearing impairments are associated with cognitive decline in older people**. Age Ageing 2018.

Analyse critique : Les troubles visuels et auditifs sont associés au déclin cognitif chez les personnes âgées

Synthèse

L'objectif principal est d'estimer les trajectoires de déclin cognitif en fonction de la présence de troubles sensoriels (auditifs ou visuels), en tenant compte de l'attrition (sorties d'études). Pour cela les données de personnes âgées de 50 ans et plus issues de trois cohortes, ont été analysées : 13 123 participants de l'étude Health Retirement Study (HRS), 11 417 participants de l'étude English Longitudinal Study of Aging (ELSA) et 21 265 participants de l'étude Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). Les trajectoires ont été modélisées sur 10 ans de suivi pour l'étude SHARE et sur 12 ans de suivi pour les deux autres études. Pour évaluer les performances cognitives, le même test de mémoire épisodique a été utilisé dans les trois études. Une liste de 10 mots a été administrée aux participants puis deux phases de rappels ont été réalisées : un rappel immédiat puis différé. Le total des mots rappelés lors des deux administrations a été retenu comme score (maximum /20).

Le recueil des troubles visuels et auditifs est basé sur la déclaration du sujet. Dans les trois cohortes, l'audition a été recueillie par une échelle d'évaluation à 5 modalités (d'excellente à mauvaise). Les troubles auditifs ont été définis par les modalités moyenne et mauvaise. Concernant la vision, la même échelle et la même définition a été utilisée, à l'exception de l'étude SHARE. Dans cette étude, deux questions ont été posées : la première évaluant les difficultés pour voir de loin et la deuxième les difficultés pour lire. Les troubles visuels ont été définis pour des difficultés pour voir de loin et/ou pour lire de près. Ensuite, les troubles sensoriels ont été combinés en une variable à 3 modalités : pas de troubles sensoriels, présence d'un seul trouble (auditif ou visuel) et présence des deux troubles.

Pour modéliser les trajectoires de déclin cognitif en tenant compte de l'attrition, les auteurs ont utilisé des modèles conjoints avec des mesures répétées. Que ce soit pour la présence d'un seul trouble sensoriel ou la combinaison des deux troubles, des déclin cognitifs accentués ont été retrouvés dans les trois études (par rapport aux personnes sans trouble sensoriel). Les déclin étaient significativement plus important lors des modèles conjoints. Par exemple, pour l'étude HRS, dans le modèle conjoint, le déclin était estimé à $\beta=-0,56$ pour la présence d'un seul trouble sensoriel et de $\beta=-1,14$ mots pour la présence combinée de deux troubles ($p<0,001$ pour les deux résultats). Plus spécifiquement pour les troubles visuels ou auditifs pris individuellement, les déclin cognitifs étaient significativement plus élevés chez les personnes avec des troubles visuels (ou auditifs) que chez les personnes sans troubles visuels (ou auditifs).

Commentaires

Il s'agit d'un article bien rédigé et facile à lire, estimant des trajectoires de déclin cognitif à partir de larges bases de données (de 10 000 à 20 000 participants) et utilisant des méthodes statistiques de qualité (modèle conjoint tenant compte du risque de sortie d'études, très fréquent dans les cohortes de personnes âgées). Comme limite à ce travail, l'évaluation de la vision et de l'audition est basée sur la déclaration du sujet et non mesurée. De plus, d'autres tests cognitifs auraient été intéressants à étudier, notamment des tests ne faisant pas intervenir la vision comme des tests de fluence verbale par exemple.

Analysé par Virginie Naël, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Audition, Déclin cognitif, Modèle conjoint, Troubles sensoriels, Troubles visuels

8. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke YK, Arthur A, et al. **Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study.** *Bmj* 2018;361:k1315.

Analyse critique : Médicaments anticholinergiques et risque de démence : une étude cas-témoins.

Synthèse

Les anticholinergiques – prescrits pour des indications telles que la dépression, la maladie de Parkinson, les troubles gastro-intestinaux, l'incontinence urinaire, l'épilepsie ou l'allergie – ont à plusieurs reprises été suspectés d'augmenter le risque de déclin cognitif.

Cette étude de type cas-témoin niché a pour objectif de comparer la prise de traitements anticholinergiques chez des sujets atteints ou non de démence. Grâce aux données de patients suivis en cabinets de soins primaires au Royaume-Uni, 40 770 sujets atteints de démence, âgés de 65 à 99 ans et disposant d'une antériorité de données d'au moins 6 ans ont pu être identifiés et appariés à 283 933 témoins. L'échelle ACB (Anticholinergic Cognitive Burden scale – version 2012) a été utilisée pour distinguer 3 classes de traitements selon leur charge anticholinergique supposée : classe 1 (possible effet sur la cognition), classe 2 et 3 (effet cognitif modéré ou sévère ± associé à un risque de confusion). L'exposition à un anticholinergique a été évaluée sur une période d'au moins 1 an et ne prenait pas en compte les 4 années précédant le diagnostic de démence.

Le taux de prescription de traitements anticholinergiques était, respectivement chez les cas et les témoins, de 89% et 87% pour la classe 1, 3,5 et 2,8% pour la classe 2, 35% et 30% pour la classe 3. Après ajustement sur les principaux facteurs de risque de démence (hors génétique), les indications des traitements anticholinergiques et des indicateurs de consommation de soins, une association significative existait entre la démence et la prescription d'un traitement anticholinergique de classe 1-2 et 3 (ORa à 1,10 [1,06-1,15], 1,10 [1,03-1,16] et 1,11 [1,08-1,14] respectivement). Néanmoins, l'association avec la démence différait selon la classe thérapeutique. Les antidépresseurs de classe 3 (principalement amitriptyline, dosulepin et paroxétine) ou de classe 1 (principalement ISRS), les antiparkinsoniens de classe 3 et les traitements à visée urologique de classe 3 (principalement oxybutynin et tolterodine) étaient significativement associés à la démence, y compris pour des périodes d'exposition 10 à 15 ans avant le diagnostic (voire 15 à 20 ans avant pour les traitements antidépresseurs et à visée urologique de classe 3). Les antipsychotiques de classe 3 étaient associés à la démence seulement dans une période d'exposition de 4 à 10 ans avant le diagnostic. A l'inverse, les traitements à visée cardiovasculaire de classe 1 et les traitements à visée gastro-intestinale de classe 1 ou 3 étaient négativement associés à la démence. Pour les autres catégories de traitements, aucune association significative n'était retrouvée (notamment - pour la classe 2- en raison d'un faible taux de prescriptions).

Commentaires

Cette étude présente de nombreux points forts : sa taille, une période d'exposition longue (médiane 7,1 ans – étendue 1 à 16 ans) excluant les prescriptions dans les 4 ans précédant le diagnostic de démence et la prise en compte de la multiplicité des tests statistiques (seuil de significativité fixé à 1%). Néanmoins, l'origine des données induit un risque de sous-diagnostic des cas de démence (absence de diagnostic ou diagnostic en dehors des soins primaires). De plus, il reste difficile de trancher sur le caractère causal des associations retrouvées. Le traitement est-il en cause ou est-ce un marqueur des premiers symptômes de la maladie ? Selon les auteurs, l'existence d'une association significative pour des traitements prescrits 15 à 20 ans avant le diagnostic de démence suggèrent plutôt un lien causal entre ces traitements et la démence. Il me semble nécessaire d'être prudent quant à cette conclusion étant donné 1/ l'âge avancé des participants (âge médian 83 ans) rendant tout à fait possible un début de symptômes 15 à 20 ans auparavant 2/ l'hétérogénéité des associations retrouvées au sein de la classe 3 (positive, négative ou absente) qui pose question sur le rationnel mécanistique sous-jacent. Quel est-il et pourquoi serait-il différent d'une indication à l'autre ?

Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 BPH – Équipe LEHA

Mots-clés : Anticholinergiques, Démence

9. Weiner MW, Nosheny R, Camacho M, Truran-Sacrey D, Mackin RS, Flenniken D, et al. **The Brain Health Registry: An internet-based platform for recruitment, assessment, and longitudinal monitoring of participants for neuroscience studies.** *Alzheimers Dement* 2018 Epub.

Analyse critique : Le registre de la santé cérébrale : une plateforme Internet pour le recrutement, l'évaluation et le suivi longitudinal des participants aux études en neuroscience

Synthèse

Cet article relate le lancement en avril 2014, d'un registre de la santé cérébrale aux États-Unis (The Brain Health Registry (BHR)). L'objectif de cette base de données en ligne est d'accélérer le développement de traitements efficaces et d'interventions préventives contre la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles cérébraux par le recrutement de participants du BHR pour diverses études cliniques spécifiques.

Toute personne âgée de 18 ans ou plus peut s'inscrire et y participer en réalisant notamment des tests neuropsychologiques.

À ce jour, le BHR compte 57 191 sujets inscrits avec des données à l'inclusion.

Tous les 6 mois, de nouvelles données sont recueillies ce qui a permis la mise à disposition de données longitudinales chez, par exemple, 27 931 personnes au 5ème suivi (à 30 mois).

Le recrutement pour des études ou essais cliniques spécifiques, à travers cette base prolifique, peut se faire efficacement via des présélections grâce à la prise en considération de critères d'inclusion et/ou d'exclusion.

Au total, 18 854 participants ont été référés, et près de 1 775 ont participé à des études cliniques sur la maladie d'Alzheimer et le vieillissement (cinq études observationnelles et sept essais d'intervention).

Commentaires

Cet article qui décrit le développement d'un projet de grande envergure et les résultats des efforts déployés pour orienter les participants du BHR vers des études cliniques, montre un travail considérable de communication et d'investissement autour de la santé cérébrale.

Les troubles cognitifs et la perte de fonction associés au vieillissement cérébral et aux maladies neurodégénératives sont un problème conséquent et croissant pour la société humaine, parmi lesquels la maladie d'Alzheimer figure comme la plus fréquente des maladies neurodégénératives. L'enjeu de santé publique et l'enjeu sociétal de ses progressions méritent de s'y attarder en faisant la meilleure sélection qui soit pour la participation à des essais thérapeutiques notamment, ceci grâce ici, à l'instauration de ce registre. Malheureusement, bien que le BHR ait un très grand nombre de sujets, ceux-ci sont répartis sur l'ensemble des États-Unis. Cela a créé une difficulté dans le recrutement pour des essais spécifiques.

Notons que le caractère longitudinal de cette base de données est une force car ceci permet d'identifier les signes de déclin cognitif pour l'orientation vers une étude appropriée.

La force de cette base ne s'apparente pas seulement à sa puissance au niveau du nombre de participants, offrant de précieuses données sur la cognition (avec la possibilité de travailler de manières transversale et longitudinale), mais au souhait et aux efforts fournis pour un impact préventif sur la population.

Enfin, l'utilisation de nombreux média pour promouvoir l'inscription au registre en ligne est une grande qualité de ce projet, car elle a permis de recruter différentes cibles. Cette hétérogénéité représente un atout pour la sélection des individus dans des études spécifiques.

Analysé par Hermine Pellay, Inserm U1219 BPH

Mots-clés : Alzheimer, Essai clinique, Prévention, Traitement



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une composante immune et la maladie d'Alzheimer. L'analyse critique de cet article supplémentaire 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. Sakurai R, Bartha R, Montero-Odasso M. **Entorhinal Cortex Volume Is Associated With Dual-Task Gait Cost Among Older Adults With MCI: Results From the Gait and Brain Study.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2018.

Analysé par Perrine André, Inserm U1219 BPH

Mots-clés : MCI, Prédiction, Vitesse de marche