

BiblioDem

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

Volume 15, Numéro 7 (Novembre 2018)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 12

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. Araque Caballero MA, Suarez-Calvet M, Duering M, Franzmeier N, Benzinger T, Fagan AM, et al. **White matter diffusion alterations precede symptom onset in autosomal dominant Alzheimer's disease.** Brain. 2018;141(10):3065-80.

Analyse critique : Les altérations de l'intégrité de la substance blanche précèdent l'apparition des symptômes dans la maladie d'Alzheimer autosomique dominante.

Synthèse

Cette étude s'intéresse aux altérations de l'intégrité de la substance blanche (SB) présentes dans la maladie d'Alzheimer et leurs trajectoires temporelles en amont de l'apparition des symptômes de la maladie.

L'étude inclue 109 sujets issus de la cohorte DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network) : 64 porteurs de mutations en PSEN1, PSEN2 ou APP, et 45 sans mutation. Le temps estimé avant l'apparition des symptômes (EYO) est estimé pour tous les sujets à partir de l'âge d'apparition des symptômes du parent porteur de la mutation.

L'intégrité de la SB est évaluée par imagerie en tenseur de diffusion au travers de la diffusivité moyenne, globale et par régions (DM = capacité des molécules d'eau à diffuser dans le tissu cérébral : plus elle augmente, plus la SB est altérée). La fraction d'anisotropie et les diffusivités radiales et axiales sont étudiées en analyse de sensibilité.

Des régressions linéaires (ajustées sur le sexe et le niveau d'études) ont permis d'évaluer :

- Les différences d'évolution de la DM entre porteurs et non porteurs de mutation (DM en fonction de l'EYO, du statut de mutation génétique, et de leur interaction), puis entre porteurs symptomatiques, asymptomatiques et non-porteurs. Ces analyses ont été faites pour la DM globale et par régions.
- L'effet des hypersignaux de la SB (HSB) (effet de l'interaction EYO:statut mutation génétique sur la moyenne de la DM par région en comparant au niveau des HSB)
- Les trajectoires de la DM en fonction de l'EYO pour évaluer à quel moment les altérations de l'intégrité de la SB apparaissent dans le développement de la maladie.
- Les associations entre la DM globale et différents biomarqueurs de liquide cébrospinal (A β 1-42, tau totale et phosphorylée, et TREM2 soluble (marqueur des cellules gliales)).
- Les associations entre la DM par régions et les volumes de matière grise dans ces régions.

Cette étude met en évidence une augmentation plus importante de la DM (=une altération plus importante de la SB) chez les porteurs par rapport aux non-porteurs ; DM globale et en particulier dans les régions postéro-pariétales et médio-frontales. Les altérations de l'intégrité de la SB sont observées en amont de l'apparition des symptômes de la maladie (de 5 à 10 ans avant l'apparition estimée), pour la DM globale et en particulier pour les forceps majeurs et mineurs (se projetant dans des régions appartenant à des réseaux fonctionnels importants comme le réseau de mode par défaut, par ailleurs altéré dès les stades précoces de la maladie). Ainsi, ces altérations semblent apparaître après les premiers changements observés pour l'A β 1-42 et les protéines tau, dans le même temps que l'activation des cellules gliales, mais avant l'atrophie de la matière grise.

Une DM plus élevée était associée à des taux plus faibles d'A β 1-42 et plus élevées de tau (totale et phosphorylée) et de TREM2 soluble, et des volumes de matière grise plus importants. L'altération de l'intégrité de la SB était indépendante de la présence des HSB.

Commentaires

Article dense avec beaucoup d'associations étudiées. Il permet de situer et d'intégrer l'apparition des altérations de l'intégrité de la SB dans la séquence temporelle des altérations observées pour différents biomarqueurs en amont du développement de l'Alzheimer. Toutefois, comme indiqué par les auteurs, il est important de noter que cette étude est menée chez des sujets présentant la maladie d'Alzheimer autosomique dominante. Cette population peut présenter des caractéristiques différentes par rapport aux sujets chez qui la maladie se développera plus tard (p. ex., absence de pathologies vasculaires pouvant influencer sur l'intégrité de la SB). De plus, les trajectoires sont établies à partir de l'âge estimé de l'apparition des symptômes ce qui est une limite inhérente à la population et au design de l'étude, mais qui reste importante à prendre en considération.

Analysé par Aline Thomas, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Génétique, Imagerie, Substance blanche

2. Cabeza R, Albert M, Belleville S, Craik FIM, Duarte A, Grady CL, et al. **Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing**. Nat Rev Neurosci. 2018;19(11):701-10.

Analyse critique : Maintenance, réserve et compensation : la neuroscience cognitive du vieillissement réussi

Synthèse

À l'aune des progrès récents en neuro-imagerie, cet article d'opinion signé par un groupe d'experts tente de définir les fondements neurocognitifs du concept de « réserve » qui avait été proposé par Y. Stern (Columbia University, New York) au début des années 2000. Il s'agissait alors de comprendre pourquoi environ 30% des individus présentant des lésions Alzheimer à l'autopsie n'avaient jamais développé de symptômes cognitifs de leur vivant. Y. Stern postulait que chez ces sujets, un tissu cérébral plus développé (la réserve cérébrale), ou la mise en œuvre de réseaux alternatifs de neurones (la réserve cognitive), grâce notamment à un plus haut niveau d'études, avaient permis de compenser la charge lésionnelle et de maintenir des performances cognitives efficaces. Le modèle est ici revu en proposant une interprétation mécanistique des travaux en neuro-imagerie, notamment fonctionnelle, publiés dans la dernière décennie. Bien que le papier se concentre sur le vieillissement cérébral normal, les concepts proposés sont directement applicables au vieillissement pathologique.

Les auteurs rappellent que le vieillissement cérébral résulte de l'interaction complexe entre des facteurs génétiques et environnementaux, qui déterminent la capacité ou non de vieillir de façon « réussie » via des mécanismes neurocognitifs modulant les dommages cérébraux associés au vieillissement. Ces mécanismes modulateurs sont de trois ordres : (1) la réserve, (2), la maintenance/entretien, et (3) la compensation.

(1) La réserve se rapporte à la création (dans le jeune âge) de ressources neurales (volume, qualité d'un faisceau de fibres, fonctionnement d'un réseau cérébral...) et à leur amélioration cumulative qui permettront au cerveau de contrer les dommages du vieillissement neurocognitif (atrophie, perte synaptique, etc.). (2) La maintenance fait référence aux processus de réparation de ces ressources lorsque les dommages associés au vieillissement débutent. (3) La compensation se rapporte au recrutement de nouvelles ressources (y compris celles établies par la réserve et la compensation) en réponse à une demande cognitive accrue avec le vieillissement et/ou la pathologie. Par exemple, dans l'Alzheimer, la compensation se manifeste par une plus grande activité à l'imagerie fonctionnelle dans les régions touchées par la maladie à des stades précliniques.

Les trois mécanismes ont une évolution dynamique et sont bien sûr largement interconnectés. L'intérêt est qu'ils sont modifiables par les facteurs environnementaux. Par exemple, l'éducation durant l'enfance joue sur la réserve (notamment en augmentant la densité synaptique) et atténue de ce fait le déclin cognitif avec l'âge.

Commentaires

Intéressant papier pour la communauté de chercheurs intéressée par la prévention globale du vieillissement cérébral. Tout le challenge pour la recherche est de pouvoir différencier sur la base de nos études en imagerie les 3 types de mécanismes. Selon ces auteurs, la réserve se manifeste par des associations globalement constantes entre différents proxies de la réserve (niveau d'études, QI...) et entre différents domaines cognitifs. A l'inverse, on s'attend à ce que la compensation soit plus spécifique d'un domaine. Si la différenciation de ces mécanismes reste en pratique ardue, ce modèle est intéressant d'un point de vue théorique car il soutient l'idée selon laquelle les expositions environnementales ont leur importance tout au long de la vie (et pas seulement dans l'enfance) pour contribuer alternativement à la réserve, la maintenance puis la compensation. Étant donnée la dynamique d'évolution des mécanismes neuro-protecteurs décrite ici, si l'on devait réfléchir à un modèle vie entière de promotion du vieillissement cérébral réussi, il est probable que le modèle varierait en fonction de la tranche d'âge considérée (selon qu'on se trouve plus en situation de constitution de réserve [dans la jeunesse], de maintenance [vers la quarantaine et/ou dans l'Alzheimer préclinique], ou de compensation [dans des populations plus âgées et/ou démentes]).

Analysé par Cécilia Samieri, Inserm U1219 BPH - Équipe LEHA

Mots-clés : Réserve cognitive, Vieillissement réussi

3. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartres-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, et al. **Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance.** *Alzheimers Dement.* 2018 Epub.

Analyse critique : Livre blanc : Définir et étudier la réserve cognitive, la réserve cérébrale et l'entretien du cerveau.

Synthèse

L'application inégale des concepts de réserve cérébrale, réserve cognitive et de préservation cérébrale dans le domaine de la recherche mène à de nombreuses confusions. Face à cela, un groupe de chercheurs s'est formé afin d'établir via ce rapport un consensus sur la définition de ces concepts et les types de mesures à prioriser dans le domaine de la recherche sur le vieillissement cognitif et des pathologies cérébrales telles que la maladie d'Alzheimer.

1. Réserve cognitive (CR). Capacité d'adaptation des processus cognitifs qui aident à expliquer la susceptibilité différentielle des habiletés cognitives ou fonction quotidienne au vieillissement cérébral ou à une pathologie. La CR est soutenue par des processus cérébraux fonctionnels plus adaptables qui font référence aux réseaux de régions cérébrales associés à l'exécution d'une tâche et au schéma des interactions entre ces réseaux. 3 types de mesure: (i) approche socio-comportementale, qui s'appuie sur des variables de substitution supposés proches du développement de la CR (ex. éducation, QI) et qui contribuent à son développement; (ii) approche résiduelle, qui consiste à modéliser les prédicteurs démographiques et cérébraux de la cognition et traite la variance cognitive non expliquée par ces prédicteurs comme une mesure de la CR actuelle ; (iii) approche d'imagerie fonctionnelle (mesure directe) qui identifie les réseaux cérébraux d'activation fonctionnelle liés à un état de repos ou à une tâche susceptibles de sous-tendre la CR.

2. Réserve cérébrale (BR). Correspond au capital neurobiologique fixe d'un individu (p. ex. nombre de neurones, synapses, etc.). La BR implique que la variation individuelle des caractéristiques structurelles du cerveau permet à certaines personnes de mieux faire face aux pathologies du cerveau que d'autres avant l'apparition des premiers changements cliniques ou cognitifs. Le BR ne protège donc pas contre l'accumulation de pathologies cérébrales, mais contre les effets de la pathologie elle-même. Contrairement à la CR, la BR est une forme de réserve plus passive car elle n'implique pas une adaptation active de processus fonctionnels ou cognitifs en présence de lésions. Mesures : Considérée fixe, la BR est souvent étudiée de manière transversale et englobe tous les aspects anatomiques/structurels du cerveau mesurés par des techniques in vivo ou post mortem. Des proxys existent tels que des mesures globales du cerveau (volume intracrânien, tour de tête).

3. Préservation du cerveau (BM). Développement ralenti de changements cérébraux liés à l'âge et de pathologies en fonction de facteurs génétiques ou du mode de vie. Ainsi, tandis que la BR représente le statut du cerveau à un moment donné, la BM représente un processus de maintien, voire d'amélioration du cerveau qui reflète la notion fondamentale que le cerveau est modifiable en fonction de l'expérience. Mesures : les études longitudinales sont à même de révéler la préservation relative de la morphologie du cerveau au cours du temps comme par exemple le nombre d'anomalies cérébrales qui s'accumulent au cours du temps, selon l'âge ou la maladie, et d'évaluer les facteurs associés à des trajectoires différentes.

Commentaires

L'initiative menée par ce groupe de chercheurs répond à un besoin fondamental d'uniformiser le langage au sein de la communauté scientifique internationale concernant les notions de réserves cognitives et cérébrales et maintenance cérébrale. Les auteurs discutent également la pertinence des mesures appliquées en fonction de certaines circonstances d'étude qui peuvent aider à la décision pour les futures études dédiées à ce champ de recherche. Cette initiative de « Whitepaper » devrait être exemplaire pour les domaines de la recherche qui s'appuient sur des concepts aux définitions proches et encore difficiles à distinguer.

Analysé par Maude Wagner, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Réserve cognitive

4. Gross AL, Chu N, Anderson L, Glymour MM, Jones RN, Coalition Against Major D. **Do people with Alzheimer's disease improve with repeated testing? Unpacking the role of content and context in retest effects.** Age Ageing. 2018 Epub;47(6):866-71.

Analyse critique : Est-ce que les patients Alzheimer s'améliorent avec des testings répétés ? Mise à jour du rôle du contenu et du contexte dans les effets de retest.

Synthèse

Cette étude aborde la question de l'effet retest dû à la répétition de la passation d'une batterie ou d'un test cognitif. Il peut être attribuable soit au « contenu » lui-même, le matériel verbal par exemple, soit au « contexte » général d'évaluation qui implique la mémoire procédurale et est source de moins d'anxiété. Afin de minimiser cet effet, des formes parallèles ont été élaborées pour certains tests. Des recommandations récentes de certains auteurs suggèrent une double passation à l'inclusion avant l'intervention ou avant l'analyse de la trajectoire.

Afin d'étudier la contribution préférentielle du contexte dans l'effet retest, les auteurs ont choisi une population de sujets âgés Alzheimer (MA) étant donné l'altération caractérisée de la mémoire épisodique et la préservation de la mémoire procédurale dans cette population. Ce travail est réalisé à partir des bases de données (Critical Path Institute) du bras placebo des essais contrôlés randomisés (RCT) des laboratoires pharmaceutiques. La mesure cognitive est le MMS. L'analyse statistique est réalisée à partir d'un modèle de régression linéaire à effets aléatoires sur un échantillon de 990 patients MA d'âge moyen 75,5 ans (suivis sur 2,4 ans en moyenne).

Le score moyen de MMS est de 16,5. Sur l'ensemble de l'échantillon, l'effet retest est de 0,6 points de MMS (correspondant à une taille de l'effet 0,1SD unit Cohen's d) à la deuxième évaluation, en moyenne 4 mois après l'inclusion. Les analyses ne montrent pas de différence significative de la taille de l'effet retest entre les sujets qui ont 0 point au rappel des 3 mots à l'inclusion et ceux qui ont au moins 1 point. Par ailleurs, sur la distribution en percentiles des effets retest du MMS dans la population, l'amplitude de l'effet est la même au 30ème, 50ème ou 70ème percentile, suggérant un effet retest similaire à travers tout le spectre cognitif, de léger à sévère, de la démence.

Les auteurs concluent à la présence d'effet retest robuste dans la MA, qui suggère le rôle marquant du contexte de testing dans les essais RCT et les études de cohorte.

Commentaires

Ce travail est en faveur de la robustesse de l'effet retest, chez les sujets âgés avec des troubles mnésiques majeurs comme dans la MA. Les conclusions débouchent sur des recommandations pour une prise en compte de cet effet dans les RCT ou les cohortes longitudinales, au lieu de chercher à éliminer l'effet retest. Le lecteur est renvoyé à des recommandations publiées dans d'autres articles, pour prendre en compte, caractériser ces effets retest et faire des ajustements au modèle en leur présence.

Les auteurs semblent prendre en compte le fait que cet effet retest est montré dans la démence avec le MMSE, mais pas retrouvé avec d'autres tests cognitifs chez d'autres auteurs.

Analysé par Nadine Raoux, Inserm U1219 BPH – Équipe SEPIA

Mots-clés : Alzheimer, Neuropsychologie

5. Ihara R, Vincent BD, Baxter MR, Franklin EE, Hassenstab JJ, Xiong C, et al. **Relative neuron loss in hippocampal sclerosis of aging and Alzheimer disease.** Ann Neurol. 2018;84(5):741-53.

Analyse critique : Mort neuronale différentielle dans la sclérose hippocampique liée à l'âge et la maladie d'Alzheimer

Synthèse

La sclérose hippocampique peut être définie comme une perte neuronale et une gliose liées à l'âge dans l'hippocampe, habituellement associées à des inclusions de protéines TDP-43. Cette atteinte est définie comme focale, intéressant le sous-champ CA1 de l'hippocampe et le subiculum. L'objectif était ici de mieux définir le pattern exact de mort neuronale dans la sclérose hippocampique par rapport aux différentes pathologies neurologiques liées à l'âge, ainsi que son impact propre sur le déclin cognitif.

Dans cette étude, les auteurs ont passé en revue une large banque de cerveaux (Knight AD research center, Washington University, n=1361) et analysé le ratio du nombre de neurones dans CA1 par rapport au nombre de neurones dans le gyrus parahippocampique. Ils ont également étudié la présence d'une neuropathologie type maladie d'Alzheimer (MA) ou DLFT, l'atteinte neurovasculaire et les inclusions TDP-43. Des données neuropsychologiques longitudinales en pre-mortem étaient également disponibles.

Dans cette large banque, 93 cas de sclérose hippocampique (6,8%) ont été retrouvés et seulement 8 d'entre eux présentaient une sclérose hippocampique « pure », sans comorbidité neurologique. Le ratio du nombre de neurones dans CA1/gyrus parahippocampique était de 0,15 dans les cas de sclérose hippocampique, c'est-à-dire bien plus faible que dans la maladie d'Alzheimer ou chez les témoins (ratio = 0,64 et 0,66 respectivement, $p < 0,001$). Les inclusions TDP-43 étaient présentes quasi systématiquement dans les cas de sclérose hippocampique (92,4%). En pre-mortem, les cas de « pure » sclérose hippocampique souffraient d'un déclin mnésique prépondérant, s'étendant progressivement à d'autres domaines cognitifs, « mimant » une maladie d'Alzheimer dans sa forme clinique la plus typique.

Commentaires

La perte neuronale différentielle entre CA1 et le gyrus parahippocampique semble être un bel outil pour distinguer la sclérose hippocampique de la MA (et même de la sclérose hippocampique associée à la MA). En effet, les présentations cliniques de la MA et de la sclérose hippocampique peuvent être très proches, comme le montrent les auteurs. Il serait intéressant de voir si ce ratio anatomopathologique est transposable in vivo en IRM (mesure d'atrophie relative entre ces 2 structures anatomiques) pour permettre des diagnostics différentiels du vivant du patient.

Par ailleurs, cette étude repose la question de la frontière entre la sclérose hippocampique liée à l'âge et les pathologies neurodégénératives associées à la protéine TDP-43 (les DLFT-TDP). Les auteurs continuent cependant à bien différencier ces deux conditions et discutent la pertinence d'une entité nosologique déjà proposée par d'autres : le « CARTS » (cerebral age-related TDP-43 and sclerosis), à bien distinguer du « PART » (primary age-related tauopathy).

Analysé par Vincent Planche, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Anatomopathologie, Cognition, Hippocampe

6. Laird EA, Ryan A, McCauley C, Bond RB, Mulvenna MD, Curran KJ, et al. **Using Mobile Technology to Provide Personalized Reminiscence for People Living With Dementia and Their Carers: Appraisal of Outcomes From a Quasi-Experimental Study.** JMIR Ment Health. 2018;5(3):e57.

Analyse critique : La technologie mobile comme support de réminiscence personnalisée à destination de personnes atteintes de démence et leurs aidants : résultats d'une étude quasi expérimentale

Synthèse

Les interventions non pharmacologiques se développent depuis plusieurs années dans le cadre de la gestion des symptômes de la démence. Parmi elles, la réminiscence est une technique psychosociale très utilisée, consistant à favoriser la reviviscence des souvenirs chez les personnes malades. Si la réminiscence traditionnelle se base sur différents types de matériels pouvant stimuler le toucher, l'odorat, etc., la réminiscence basée sur les nouvelles technologies s'appuie uniquement sur les souvenirs visuels et auditifs, mais augmente les opportunités de participer à des conversations et donc l'interaction sociale entre la personne malade et son aidant par le biais de la « connectivité sociale ». L'objectif de cette étude est de tester la faisabilité d'un programme de réminiscence personnalisé à domicile basé sur les nouvelles technologies, au moyen d'un programme d'entraînement et d'une application pour tablette.

Le design quasi-expérimental de cette étude comprend un programme d'entraînement (5 sessions, à partir de T0 et pendant 6 semaines) et un suivi sur 19 semaines des dyades (personnes malade – aidant) au cours duquel trois mesures ont été recueillies à T0, T1 (13 semaines) et T2 (19 semaines) correspondant aux 3 critères d'efficacité: la mutualité (proximité de la relation dans la dyade) ; la qualité de la relation dans la dyade (QCPR scale) ; le bien-être émotionnel (WHO-5 index).

60 dyades ont été recrutées par une équipe spécialisée dans la réhabilitation cognitive d'un centre d'aide sociale et sanitaire privé du Royaume-Uni. Les personnes malades devaient avoir un diagnostic de démence légère à modérée, être en mesure de communiquer et connaître leur diagnostic. Les aidants devaient être âgés de 18 ans ou plus et connaître le diagnostic de leur proche.

Les données ont été analysées en intention de traiter. Des t-tests pour échantillons appariés ont révélé une augmentation significative de la mutualité, de la qualité de la relation et du bien-être entre T0 et T2 chez les personnes malades. En revanche, les résultats ne sont pas significatifs chez les aidants.

Cette étude démontre que ni l'âge ni le diagnostic de démence sont des barrières à de la recherche sur les nouvelles technologies utilisées à domicile. Les personnes vivant avec une démence montrent des effets positifs tant dans la relation avec leur aidant qu'au niveau de leur propre bien-être émotionnel. Il est nécessaire de mener un essai contrôlé randomisé pour confirmer ces résultats.

Commentaires

Le design de cette étude ne permet pas de conclure à l'efficacité de cette application sur tablette proposée à des personnes vivant avec une démence et à leurs aidants. En effet, le suivi à domicile à lui seul, par exemple, pourrait expliquer ces résultats.

Les études sur l'implication des nouvelles technologies dans les enjeux de santé du vieillissement sont croissantes et très intéressantes. Cela dit, il faut tout de même rester prudent sur l'absence d'effet délétère supposé. Dans cette étude, les auteurs argumentent par exemple que « les prises en charges non médicamenteuses sont préférables aux médicaments qui peuvent avoir des effets secondaires », or, nous pouvons voir que dans les résultats concernant les aidants, si aucune différence n'est significative entre l'inclusion et le suivi à 19 semaines, les scores de bien-être émotionnel ont tout de même diminué.

Analysé par Camille Ouvrard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health – Équipe SEPIA

Mots-clés : Démence, Évaluation, Réminiscence, Technologies mobiles

7. Mabire JB, Aquino JP, Charras K. **Dance interventions for people with dementia: systematic review and practice recommendations.** Int Psychogeriatr. 2018:1-11.

Analyse critique : Intervention par la pratique de la danse pour les personnes atteintes de démence : revue systématique et recommandations pratiques.

Synthèse

La danse est une activité multimodale qui implique la motricité, les capacités cognitives et sensorimotrices, les aptitudes émotionnelles et sociales et les capacités sensorielles. La danse en tant qu'intervention psychosociale chez les personnes atteintes de démence a montré des avantages empiriques avec des effets positifs sur l'équilibre, la démarche, le risque de chute, les activités physiques, la cognition, la qualité de vie, les interactions sociales et les symptômes comportementaux et psychologiques. Les revues de littérature sur les interventions en danse ont principalement porté sur l'efficacité des interventions plutôt que sur la description des interventions et sur les processus psychologiques et moteurs impliqués.

Cet article est une revue de la littérature visant à analyser les études d'interventions par la pratique de danse pour les personnes atteintes de démence et à identifier des besoins et des recommandations pour le développement et la mise en œuvre de ces interventions.

Une recherche d'articles scientifiques issus des bases PubMed, Medline, PsychInfo a été réalisée à partir des termes « dance » & « dementia ».

Les études incluses étaient celles pour lesquelles une intervention de danse pour les personnes atteintes de démence a été mise en œuvre ainsi que les études où la danse était une activité en association avec d'autres interventions (à condition que la danse ait été ciblée en tant que principale intervention).

Les enregistrements sélectionnés ont été analysés selon cinq critères : design et objectifs des interventions ; profil des participants et critères d'inclusion / d'exclusion ; indications de traitement et contre-indications ; description et performance des interventions ; processus impliqués : physiques, cognitifs, psychologiques et sociaux.

Quatorze articles ont été retenus (de 1998 à 2017).

Les données recueillies ont permis d'établir des recommandations pratiques, selon l'intention principale : thérapeutique ou récréative. Les résultats sont présentés de la façon suivante : indications (rarement présentées), contre-indications (rarement présentées), profil du participant, posologie, séquence des sessions, réglage de l'intervention, observance / assiduité, contributeurs et facilitateurs et évaluation de la pratique.

Les interventions moyennes ont consisté en des séances bihebdomadaires de 40 minutes pendant 12 semaines. La question de la fréquence nécessaire et de la longueur d'une intervention reste ouverte car il n'y a pas de recommandations consensuelles. Les informations détaillées sur la performance et l'organisation de la session de danse restent incomplètes et peu claires dans certaines études. Indications et contre-indications ont été rarement, sinon jamais mentionnées. Aucune étude n'a comparé l'efficacité de différents styles de danse.

Commentaires

En ce qui concerne les contre-indications, il est important que les études rapportent des informations sur la présence ou l'absence d'incidents lors d'interventions. Si l'intervention de la danse est contre-indiquée ou si les personnes ne souhaitent pas danser, la possibilité d'observer des séances peut également avoir des effets bénéfiques sur les processus émotionnels et les souvenirs de la mémoire.

Analysé par Hermine Pellay, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

Mots-clés : Démence, Intervention psychosociale, Intervention non médicamenteuse

8. Moir RD, Lathe R, Tanzi RE. **The antimicrobial protection hypothesis of Alzheimer's disease**. *Alzheimers Dement*. 2018;14(12):1602-14.

Analyse critique : Maladie d'Alzheimer : l'hypothèse de la protection antimicrobienne dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Le peptide A β , principal marqueur physiopathologique de la maladie d'Alzheimer (MA), a longtemps été considéré comme une molécule anormale sans rôle physiologique. Aujourd'hui, cette idée est de plus en plus remise en question.

Premièrement, l'absence de rôle physiologique pour ce peptide semble peu probable étant donné qu'A β est retrouvé à l'état normal chez l'homme et que sa séquence est hautement conservée parmi les vertébrés depuis plus de 400 millions d'années.

Deuxièmement, plusieurs études suggèrent qu'A β possède un rôle dans l'immunité innée en tant que peptide antimicrobien (AMP). En effet, A β partage de nombreuses similarités avec les AMP connus :

1. Sur le plan structural, il s'agit d'un peptide amphiphile de bas poids moléculaire produit à partir du clivage d'une protéine intra-membranaire, il existe plusieurs isoformes présentant des propriétés distinctes, il est capable de se fixer aux membranes cellulaires et, secondairement, de former des oligomères résistants aux protéases microbiennes. Largement exprimé, il est particulièrement présent dans les organes immuno-privilegiés comme le cerveau où l'action de l'immunité adaptative est limitée.

2. Sur le plan fonctionnel, la production d'A β est stimulée par l'exposition à des pathogènes et par la neuro-inflammation. a β possède une activité antimicrobienne à l'encontre de virus enveloppés, de levures et de bactéries. Il possède également des propriétés chimiotactiques et pro-inflammatoires au sein du système nerveux central.

Face à ces constats, un nouveau modèle de la maladie d'Alzheimer a été proposé : le modèle de la « protection antimicrobienne ». Ainsi, l'accumulation d'A β ne serait pas un mécanisme purement pathologique mais une réaction face à une agression du système nerveux central. La production d'A β serait une composante de la réponse immunitaire innée dont le mécanisme d'action serait similaire à celui des AMP : la formation de polymères permettrait l'agglutination, la « capture » et la neutralisation des pathogènes. Ceci serait également responsable d'une neuro-inflammation nécessaire au combat contre l'infection et à la clairance des dépôts amyloïdes ou de pathogènes. Une activation chronique ou dérégulée de ce processus dans la maladie d'Alzheimer pourrait ainsi être responsable d'une inflammation soutenue et d'une neuro-dégénérescence.

Commentaires

Cet article collige les différents arguments en faveur de l'activité antimicrobienne du peptide A β . A la lumière du nombre croissant d'études mettant en évidence un lien entre maladie d'Alzheimer et agents pathogènes (virus HSV1, *C. pneumoniae*, *H. Pylori*...) et du rôle de nombreux facteurs de risque génétiques de la MA dans l'immunité, une évolution du modèle physiopathologique de la maladie d'Alzheimer, de « l'hypothèse de la cascade amyloïde » à « l'hypothèse antimicrobienne », semble à sérieusement questionner.

Ce changement de paradigme pourrait avoir d'importantes conséquences sur le plan thérapeutique :

- Prudence concernant les essais visant à neutraliser A β ? (Pour rappel, en 2002, l'essai testant le vaccin anti-amyloïde AN-1792 avait dû être stoppé en raison de la survenue de plusieurs cas de méningoencéphalites.)
- Nouvelles perspectives thérapeutiques anti-infectieuses ?

Analysé par Linard Morgane, Inserm U1219 BPH – Équipe LEHA

Mots-clés : Alzheimer, Amyloïde, Virus

9. Pawlowski M, Joksch V, Wiendl H, Meuth SG, Duning T, Johnen A. **Apraxia screening predicts Alzheimer pathology in frontotemporal dementia.** J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Epub.

Analyse critique : La détection de l'apraxie prédit une pathologie de type maladie d'Alzheimer dans la démence fronto-temporale.

Synthèse

La démence fronto-temporale (DFT) est l'une des causes les plus communes de démence à début précoce. Elle est principalement liée à une dégénérescence lobaire fronto-temporale, mais les corrélations cliniques et anatomopathologiques sont faibles, et il peut exister des pathologies mixtes associant des pathologies type maladie d'Alzheimer (MA). L'objectif de ce travail était d'analyser la corrélation entre l'évaluation clinique de l'apraxie et des biomarqueurs de pathologie type MA chez des patients ayant un diagnostic de DFT. Les patients ont été recrutés dans le centre mémoire de Münster entre 2012 et 2017. Le diagnostic de DFT a été porté à partir des données cliniques, neuropsychologiques, IRM et +/- TEP. Le début des symptômes devait être < 5 ans. Un groupe de référence issu de la même population, diagnostiqué pour une MA débutante a été constitué. L'apraxie a été testée chez tous les sujets avec l'échelle « Cologne Apraxia Screening » (CAS). Un score fonctionnel a été calculé pour différencier DFT et MA : « sous-score CAS imitation des postures des mains et des doigts – sous-score CAS imitation des postures faciales » (un score élevé étant en faveur d'une DFT, où l'imitation des postures faciales est habituellement plus déficitaire). La pathologie type MA a été déterminée par le profil du LCR (rapport T-tau/A β > 0.52). 84 patients ont été inclus dans le groupe DFT (variant comportemental : 43 ; aphasie primaire progressive APP agrammatique : 15, sémantique : 13, logopénique : 13), et 68 dans le groupe MA. Dans le groupe DFT, 43% des patients avaient un profil LCR de MA, surtout dans le sous-groupe APP logopénique, et chez les sujets avec début des symptômes \geq 65 ans. Le score CAS calculé était plus élevé dans le groupe DFT, et de façon significative dans le sous-groupe variant comportemental en comparaison avec le groupe MA. Ce score était significativement plus bas chez les patients DFT ayant un profil LCR de MA ($p < .0001$), même en répétant l'analyse sans le sous-groupe APP logopénique. Le score CAS était significativement corrélé au rapport T-tau/A β ($r = -0.48$, $p = .0001$), quel que soit l'âge des patients et l'âge de début des symptômes. Sur la base de courbes ROC, le cut-off du score CAS ≤ 0 a été déterminé pour une prédiction optimale de pathologie type MA (sensibilité 89%, spécificité 67%). Pour conclure, l'évaluation de l'apraxie avec le calcul du score CAS est un outil simple à utiliser en routine, permettant de prédire la présence d'une pathologie de type MA sous-jacente, et ainsi d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

Commentaires

Article facile à lire et très intéressant puisque les résultats sont directement transposables dans la pratique courante (passation du test en moins de 12 min selon les auteurs), et peuvent déboucher sur une modification de la stratégie thérapeutique (en particulier, introduction d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase).

Par ailleurs, bien que les plus fortes proportions de profil de LCR de type MA aient été trouvées dans la forme logopénique d'APP, comme attendu, il est intéressant de voir que des pourcentages non négligeables (33 à 46%) ont aussi été trouvés dans les autres formes d'APP et le variant comportemental de la DFT.

Analysé par Sharmila Sagnier, UNV Bordeaux

Mots-clés : Alzheimer, Aphasie primaire progressive, Démence frontotemporale, Liquide cébrospinal

10. van de Vorst IE, Vaartjes I, Bots ML, Koek HL. **Decline in mortality in patients with dementia: Results from a nationwide cohort of 44 258 patients in the Netherlands during 2000 to 2008.** *Int J Geriatr Psychiatry.* 2018;33(12):1620-6.

Analyse critique : Diminution de la mortalité chez les patients déments : Résultats d'une cohorte nationale de 44 258 patients aux Pays-Bas entre 2000 et 2008.

Synthèse

L'objectif de cette étude néerlandaise est d'évaluer l'évolution entre 2000 et 2008 des risques de mortalité et de réadmission hospitalière chez des sujets déments.

L'utilisation du « Dutch Hospital Discharge Register » a permis l'identification d'une cohorte hospitalière de 44 258 sujets déments (diagnostic via codes CIM-9) hospitalisés ou vus en hôpital de jour (HDJ) avec un diagnostic de démence pour la première fois entre 2000 et 2008 (les sujets avec un précédent passage associé à un diagnostic de démence entre 1995 et 2000 ont été exclus). L'utilisation d'un numéro d'identification unique a permis d'identifier les différents passages hospitaliers d'un même sujet quel que soit l'hôpital concerné (100 hôpitaux participants au registre). Afin de prendre en compte la présence de comorbidités et leur sévérité, l'indice de comorbidité modifié de Charlson a été calculé. Par ailleurs, les données démographiques (âge, sexe, origine), la date et la cause de décès ont été obtenues grâce au « Dutch Population Register » et au registre national des causes de décès.

Le nombre de patients inclus par an a augmenté entre 2000 (n=4279) et 2008 (n=5737). La proportion de patients vus en HDJ a également augmenté passant de 15% en 2000 à 40% en 2008. L'âge moyen était de 81,3 ans (écart-type 7,0). Les risques absolus de mortalité 1 an et 3 ans après la première hospitalisation/HDJ diminuaient entre 2000 et 2008 chez les sujets hospitalisés (pour les hommes, de 53 à 49% à 1 an et de 79 à 74% à 3 ans ; chez les femmes, de 43 à 41% à 1 an et de 69 à 64% à 3 ans). Cette diminution était plus marquée pour les sujets vus en HDJ (pour les hommes : 30 à 13% à 1 an et de 58 à 37% à 3 ans; pour les femmes : 16 à 8% à 1 an et de 46 à 30% à 3 ans). Le risque absolu de réadmission hospitalière à 1 an (quelle que soit la cause de l'hospitalisation) diminuait chez les patients admis en HDJ (chez les hommes 66 à 44% et chez les femmes 61 à 36%). A l'inverse, le risque de réadmission hospitalière à 1 an augmentait chez les sujets vus en hospitalisation (chez les hommes 28 à 37% et chez les femmes 25 à 32%). Des modèles de Cox permettant un ajustement sur l'âge, le sexe et l'indice de comorbidités retrouvaient des tendances similaires concernant la comparaison des risques de mortalité et de réadmission par rapport à ceux de l'année 2000 prise comme référence.

Commentaires

Si cette étude présente plusieurs points forts (taille, cohorte nationale, exhaustivité des suivis), elle présente deux limites majeures. Premièrement, l'absence de données sur la sévérité de la démence empêche de faire la distinction entre baisse de la mortalité due à une amélioration de l'espérance de vie des sujets déments ou due à un diagnostic de la maladie à un stade plus précoce. Sans cette information, il semble difficile de tirer des conclusions quant à l'adaptation de l'offre de soins ou à l'amélioration du pronostic pour les patients (concernant la qualité ou la durée de vie). Deuxièmement, l'utilisation d'une cohorte hospitalière limite fortement la généralisation des résultats (seuls 22 à 30% des déments au Pays-Bas consultent à l'hôpital). Ces deux limites soulignent l'intérêt que pourrait avoir une utilisation conjointe (et non opposée) des bases médico-administratives et des cohortes en population.

Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 BPH - Équipe LEHA

Mots-clés : Démence, Mortalité

11. Woods B, Arosio F, Diaz A, Gove D, Holmerova I, Kinnaird L, et al. **Timely diagnosis of dementia? Family carers' experiences in 5 European countries.** Int J Geriatr Psychiatry. 2018 Epub.

Analyse critique : Moment du diagnostic d'une démence ? Analyse de l'expérience des aidants familiaux dans 5 pays d'Europe.

Synthèse

Le temps du diagnostic d'une maladie démentielle est important pour mettre en place un projet de soin et d'accompagnement, pas à pas au fil de l'évolution. Plus tôt il est fait, mieux sont informés patients et familles et prévenus d'éventuelles prises de risques. Dans cette étude, 1409 proches familiaux dont 52% étaient des enfants, 37% des conjoints, 83% étaient des femmes, ayant un âge moyen de 57 ans, ont été interrogés sur le moment du diagnostic de leur proche malade. L'étude a porté en Tchéquie, Finlande, Italie, aux Pays bas et en Ecosse. Dans presque la moitié des cas (47%), les aidants jugent qu'il y a eu un retard diagnostique (notamment par la banalisation de la plainte : « c'est dû à l'âge») et qu'un diagnostic plus précoce aurait été préférable. Ce sentiment subjectif est le même pour les diagnostics portés avant et après 2014 (nouveaux critères). La principale raison du retard du diagnostic est le refus du malade de consulter. Les autres tentatives d'explications sont le manque de conscience de la maladie et les délais d'attente des rendez-vous. La manière dont est faite l'annonce contribue à sa réception : 1% des patients est non informé en Finlande contre 60% en Italie ! Plus l'annonce est faite tôt dans la maladie, moindres sont les réactions anxiodépressives des aidants. Le retard du diagnostic est plus souvent pointé par les conjoints que les autres aidants et peut relever de leur vécu subjectif ou du fait que leur soutien ralentit l'accès au bilan.

Commentaires

Impression mitigée à la lecture de cet article. Une grande tristesse pour nous qui avons ouvert une consultation de mémoire, en 1993, il y a 25 ans... On en est toujours là : comment amener plus tôt le malade au soin ? Une perplexité de voir les auteurs souligner la nécessité de positiver le diagnostic de démence pour amener les personnes à consulter plus vite ! Une impression d'enfoncer les portes ouvertes : une annonce plus tôt permet de s'adapter progressivement à la maladie et de moins mettre la personne malade en péril. Nous sommes très étonnées de ne pas avoir dans cette étude, un échantillon de malades dont le point de vue serait intéressant. De plus, les auteurs soulignent le peu de représentation des « malades jeunes » qui nous paraissent poser des questions spécifiques quant à cette annonce. Il n'est absolument pas évoqué la possibilité à un stade débutant de davantage participer à des essais thérapeutiques pas plus qu'il n'est évoqué la capacité du patient d'être interrogé en direct sur son projet de vie ou si cela est encore possible de rédiger des directives anticipées (probablement pas formulées de cette façon dans les pays choisis mais toujours possible d'être verbalisées). Enfin et surtout, cette étude n'apporte rien si on ne comprend pas les soubassements des éventuels retards diagnostiques : « la vraie vie » de la consultation. De même l'organisation des familles, le métier du patient et de l'aidant, la connaissance de la maladie (proche malade, cas familial ou de proximité) et les antécédents personnels médicaux (et rapports à la médecine) sont des éléments majeurs. La seule donnée intéressante est le gap culturel entre la Finlande et l'Italie quant à l'annonce au patient de son diagnostic. Il nécessiterait à lui seul une analyse sociologique : pays catholique (paternalisme, culpabilité etc.) versus pays protestant. Jusqu'aboutisme finlandais pionner des cohortes et « de l'égalité » avec peut-être en balancier, un manque de nuance clinique. Cet article rappelle aussi à l'ère du diagnostic préclinique, que la réalité du clinicien reste la prise en charge des patients déclarés qui peuvent arriver « tard » après les premiers symptômes de la maladie.

Analysé par Catherine Thomas-Anterion, Lyon

Mots-clés : Aidant, Démence, Diagnostic

12. Woodward M, Arthur A, Darlington N, Buckner S, Killett A, Thurman J, et al. **The place for dementia-friendly communities in England and its relationship with epidemiological need.** Int J Geriatr Psychiatry. 2018 Epub.

Analyse critique : La localisation des « dementia-friendly communities » et sa relation avec les besoins de santé épidémiologiques

Synthèse

Dans le cadre du Plan Alzheimer national mis en place en Angleterre en 2012 par James Cameron, des « dementia-friendly communities » (DFC) ont été créées et agréées par l'Alzheimer's Society. Il s'agit de communautés constituées soit sur une base géographique (villages, quartiers de ville), soit sur une base fonctionnelle (entreprise, supermarché, banque, etc.) qui s'engage volontairement dans une politique bienveillante vis-à-vis des sujets déments, visant à tout faire pour leur permettre de continuer à avoir une vie sociale la plus normale possible (emploi, activités de la vie quotidienne et de loisirs, etc.).

Les travaux présentés dans cet article sont une partie du projet d'évaluation nationale de l'impact des DFC sur les malades, leurs familles et les soignants et la population générale (projet DEMCOM). L'objectif spécifique de cet article est d'analyser la relation entre implantation d'un DFC dans une zone géographique, le taux de prévalence de la démence et le nombre de cas diagnostiqués et non diagnostiqués.

Les DFC non basés sur une localisation géographique sont exclues de l'analyse. Parmi les 209 zones géographiques du système de santé anglais, 115 ont au moins une DFC.

Les taux de prévalence de la démence sont estimés à partir de l'étude CIFASS II. Le nombre de cas diagnostiqué est fourni par le système de recueil systématique de la morbidité diagnostiquée en médecine générale.

Les résultats montrent que la prévalence estimée de la démence est la même avec ou sans implantation de DFC. Par contre le nombre de cas diagnostiqués est plus élevé dans les zones avec DFC. Cependant la proportion de cas diagnostiqués est la même selon la présence de DFC (67%).

La volonté de mettre en place une DFC est liée au nombre de cas présents dans la zone géographique et donc au besoin de la population.

Commentaires

L'Angleterre est avec le Japon le seul pays à avoir développé un projet national DFC. Ce type d'initiative existe aussi en France comme dans le village de Monségur en Gironde. Ce type d'initiative pourrait changer le regard de notre société sur la démence et le vieillissement. On note ici la différence entre Angleterre et France : l'évaluation d'impact d'une décision politique est la règle en Angleterre, l'exception en France...

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR de Bordeaux

Mots-clés : Démence, Prévalence



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une composante immune et la maladie d'Alzheimer. L'analyse critique de ces trois 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. Han SH, Park JC, Byun MS, Yi D, Lee JH, Lee DY, et al. **Blood acetylcholinesterase level is a potential biomarker for the early detection of cerebral amyloid deposition in cognitively normal individuals.** Neurobiol Aging. 2019;73:21-9.

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 BPH – Équipe SEPIA

Mots-clés : A-bêta, Alzheimer, Biomarqueur, Phase préclinique, Plasma

2. McDougall GJ, McDonough IM, LaRocca M. **Memory training for adults with probable mild cognitive impairment: a pilot study.** Aging Ment Health. 2018 Epub:1-9.

Analysé par Nadine Raoux, Inserm U1219 BPH – Équipe SEPIA

Mots-clés : Intervention non médicamenteuse, MCI, Mémoire

3. Opdebeeck C, Yates JA, Kudlicka A, Martyr A. **What are subjective cognitive difficulties and do they matter?** Age Ageing. 2018 Epub.

Analysé par Valérie Bergua, Inserm U1219 BPH – Équipe SEPIA

Mots-clés : Cognition, Déclin cognitif, Dépression, Plainte cognitive