

BIBLIODem

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

Volume 16, numéro 3 Mars 2019

Nombre de Références retenues : **13**

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 BiblioDem sont archivés sur les pages de la Bibliothèque virtuelle de l'ISPED : <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem/bulletins.aspx>

Accès aux documents (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les articles présentés sont disponibles sur demande à : coralie.thore@u-bordeaux.fr

Format des références (liste présentée par ordre alphabétique d'auteur)

Auteur(s). **Titre**. Source.

Analyse critique (titre traduit, Synthèse, Commentaires)

Mots-clés

Analysé par (lecteur de l'article)

1. Arranz AM, De Strooper B. **The role of astroglia in Alzheimer's disease: pathophysiology and clinical implications.** Lancet Neurol. 2019. doi:10.1016/s1474-4422(18)30490-3

Analyse critique

Rôle de l'astroglie dans la Maladie d'Alzheimer : physiopathologie et implications cliniques

Synthèse

Revue de la littérature rapide sur l'implication de l'astroglie dans la maladie d'Alzheimer (MA). L'astroglie est un des trois types de cellules gliales du cerveau (astroglie, microglie et oligodendrocytes). C'est un article difficilement résumable. Les auteurs présentent les fonctions de ces cellules et les données neuropathologiques, génétiques et les études sur modèles animaux. C'est l'analyse des gènes des différents GWAS qui a particulièrement orienté les recherches sur ces cellules. En effet, elles expriment la plupart des gènes importants impliqués dans la MA et particulièrement l'ApoE.

La difficulté des modèles animaux vient en particulier du fait que l'astroglie des rongeurs est très différente de celle de l'homme. Un travail sur un modèle hybride d'astroglie humaine donne des résultats étonnants avec des performances cognitives meilleures chez les rats hybrides.

L'astroglie serait particulièrement impliquée dans la synaptogenèse et le fonctionnement des synapses, le recyclage des protéines et la neuroinflammation en relation avec la microglie.

Des perspectives thérapeutiques intéressantes sont proposées

Commentaires

Ce serait bien sûr trop simple de considérer que la MA n'est qu'une maladie des neurones. La complexité du tissu cérébral fait qu'en réalité, la maladie est forcément complexe. L'astroglie comme la microglie, les cellules vasculaires et d'autres composantes sont impliquées dans la maladie. L'intérêt de cette rapide revue est qu'elle est pratique, rapide à lire et pas trop compliquée. C'est une bonne formule.

Mots-clés

Alzheimer, Physiopathologie, Revue

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR de Bordeaux

2. Chan JYC, Yiu KKL, Kwok TCY, Wong SYS, Tsoi KKF. **Depression and Antidepressants as Potential Risk Factors in Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of 18 Longitudinal Studies.** J Am Med Dir Assoc. 2019. doi:10.1016/j.jamda.2018.12.004

Analyse critique

La dépression et les antidépresseurs comme facteurs de risque potentiels de démence : revue systématique et méta-analyse de 18 études longitudinales.

Synthèse

La dépression touche 3,6% de la population, avec des traitements médicamenteux efficaces et souvent prescrits au long cours (en moyenne plus de 6 ans). Des résultats très contradictoires semblent montrer que les traitements antidépresseurs pourraient améliorer les fonctions cognitives ou au contraire augmenter le risque de démence. Ces contradictions viennent du fait que la dépression elle-même, au-delà des traitements, a été associée à un risque augmenté de démence. De plus la dépression tardive est un symptôme prodromal de démence. En outre, différents traitements pourraient avoir des effets différents. Cette méta-analyse étudie la relation longitudinale entre dépression/antidépresseurs et démence/MCI et cherche à comprendre qui de la dépression ou des traitements antidépresseurs est impliqué dans le sur-risque de démence.

Parmi 2039 articles identifiés 18 études longitudinales ont été retenues, incluant plus de 2 millions de participants (moyennes d'âge de 55 à 81 ans), et 153 000 cas de démence. Plusieurs analyses sont réalisées, selon la prise d'antidépresseurs et selon la présence de dépression.

Parmi les patients avec dépression (4 études, 1031 patients), les consommateurs d'antidépresseurs avaient un risque augmenté de démence (RR=1,37). De même comparés à des participants non traités qu'ils soient ou non dépressifs (11 études, 1,6 million de participants), les consommateurs d'antidépresseurs avaient aussi un risque augmenté de démence (RR=1,48). De plus les patients avec dépression qui ne consommaient pas d'antidépresseurs avaient également un risque plus élevé de démence que des participants de la population générale (4 études, 21 000 participants dont 3500 avec dépression). Enfin, les consommateurs d'antidépresseurs n'ayant pas de diagnostic de dépression (2 études, 446 000 participants) avaient un risque non significativement augmenté de démence (RR=2,49, IC à 95% 0,97-6,38).

Les analyses par type d'antidépresseurs ne montraient pas de sur-risque significatif d'un type de traitement par rapport aux autres.

Commentaires

Cette méta-analyse met en évidence un risque augmenté de démence associé à la dépression et à la prise d'antidépresseurs. Cette prise d'antidépresseurs chez des patients déprimés n'est pas associée à un risque moindre de démence. Devant ces résultats, il reste difficile de préciser les rôles respectifs de la dépression et des antidépresseurs dans la majoration du risque de démence. Cette question est compliquée pour deux raisons notamment: 1/ le biais d'indication du traitement : chez des patients déprimés la prescription d'antidépresseurs peut refléter la gravité de la maladie, ne permettant pas de savoir si c'est le traitement lui-même ou une gravité plus importante qui entraîne un sur-risque ; 2/ la causalité inverse : en effet la dépression pouvant être un signe prodromal de démence, il est difficile de faire la part des choses entre réel facteur de risque ou simple marqueur d'un début de démence. Les moyennes de suivi des études incluses dans cette méta-analyse sont très variables, de 1,7 à 20 ans, et certaines études sont basées sur des analyses rétrospectives de bases de données de système de soins, dans lesquelles le diagnostic est le plus souvent relativement tardif.

Enfin, malgré des propriétés pharmacologiques différentes entre antidépresseurs, et notamment des différences concernant leurs propriétés anticholinergiques, cette étude n'a pas mis en évidence de sur-risque différent de démence selon le type d'antidépresseur.

Mots-clés

Antidépresseurs, Démence, Dépression, Méta-analyse, Revue

Analysé par Catherine Helmer, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. Ebert AR, Kulibert D, McFadden SH. **Effects of dementia knowledge and dementia fear on comfort with people having dementia: Implications for dementia-friendly communities.** Dementia (London). 2019;1471301219827708. doi:10.1177/1471301219827708

Analyse critique

Effets des connaissances sur les démences et de la peur de la maladie sur la zone de confort avec les malades : implications pour la qualité des liens avec les malades.

Synthèse

Les auteurs s'intéressent « au confort social » que l'on peut ressentir en présence d'une personne démente (l'acception confort définit la compréhension des besoins et intentions de la personne malade et la qualité de la relation établie). Ils définissent un modèle dont ils présupposent qu'il peut être impacté négativement ou positivement par trois facteurs : 1/ les connaissances de ce qu'est une personne démente, 2/le savoir biomédical, 3/ la peur personnelle de la maladie démentielle.

L'étude a concerné 616 personnes résidant dans le Wisconsin (on ne dispose pas des lieux de résidence susceptibles de distinguer ville et campagne) ; les 2/3 des personnes interrogées étaient des femmes et la moitié environ de ces personnes avaient un proche malade (il n'est pas précisé le niveau de proximité et d'implication dans l'accompagnement). Chacun des facteurs était évalué par une série de questions. Par exemple, concernant le point 1, il était demandé de répondre sur une échelle de Likert de 1 à 7 à des questions telles que : une personne démente peut tout à fait être créative ; il est possible de passer un bon moment avec une personne démente etc. De même concernant le point 3, les personnes notaient de 1 à 7 des questions telles que : plus je lis des choses sur les démences, plus j'ai peur d'être malade à mon tour etc. Concernant le point 2, les réponses étaient faites parmi un choix de trois : oui, non, incertain à des affirmations telles que : la démence est une maladie mentale. La démence est un processus normal du vieillissement.

Les auteurs montrent que le confort social est positivement influencé par une bonne connaissance de ce qu'est une personne démente et corrélé négativement au niveau de peur de la maladie. Par contre les connaissances biomédicales n'ont pas d'influence. Le bémol est le niveau plus élevé de connaissances sur les personnes malades et la peur moindre pour les sujets qui ont davantage de connaissances biomédicales. Les conclusions des auteurs suggèrent la nécessité d'augmenter les formations impliquant relations, émotions et la spiritualité pour améliorer l'accompagnement des personnes souffrant de démence ainsi que les attitudes positives.

Commentaires

Que dire ? L'étude nous paraît avoir quelques faiblesses méthodologiques et être très discutable... Elle oppose le savoir biomédical et le savoir sur la personne - nous défendons qu'elles sont souvent intriquées et toujours complémentaires- et elle fait plus que suggérer que connaître une maladie, ses symptômes, leur cause ne permet pas de comprendre le fonctionnement de la personne. Plus grave, elle ne définit à aucun moment clairement le biomédical : on peut du reste se demander ce que les auteurs répondent à la question « la démence est un processus normal du vieillissement ». A supposer que l'on oppose deux domaines, il conviendrait de dire en quoi ils s'opposent.

On a le sentiment de lire ce qu'on lisait il y a trente ans... pas besoin d'y connaître grand chose à la démence... pour s'occuper de malades... c'est facile, ils sont très agréables les déments... et j'avoue être perplexe quant à des formations « impliquant relations, émotions et spiritualité » !, inquiète pour les malades et inquiète que l'on puisse penser qu'un soignant (ou proche) formé à la maladie n'améliore pas le suivi attentiste de celle-ci, en toute humanité, dans la bienveillance et la bienfaisance, comme je le serai de penser qu'un soignant positif auprès de la personne ne connaisse pas le diagnostic (et notamment les éléments cliniques à surveiller) de celui-ci !

Mots-clés

Comportement, Démence, Psychosocial, Relations sociales

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, Lyon

4. Edmonds EC, McDonald CR, Marshall A, Thomas KR, Eppig J, Weigand AJ, et al. **Early versus late MCI: Improved MCI staging using a neuropsychological approach.** *Alzheimers Dement.* 2019. doi:10.1016/j.jalz.2018.12.009

Analyse critique

MCI précoce ou avancé : amélioration de la classification des stades MCI grâce à une approche neuropsychologique.

Synthèse

L'identification précise des individus aux premiers stades de la démence est essentielle pour proposer des interventions thérapeutiques lorsqu'elles sont susceptibles d'être les plus efficaces. L'échantillon de cette étude ADNI est constitué de 294 individus cognitivement sains et 336 sujets MCI dont le diagnostic est basé sur des plaintes cognitives, un score MMSE entre 24-30, un score CDR de 0,5 mais des performances cognitives et fonctionnelles globalement préservées. Parmi les MCI, 178 sont en stade précoce (nommés par la suite ADNI-MCI précoces) et 158 en stade avancé (ADNI-MCI avancés) selon une classification conventionnelle basée sur le niveau de dégradation de la mémoire. Cette étude propose une reclassification de ces MCI en appliquant une analyse par cluster sur la base de performances de six tests neuropsychologiques (NP) (impliquant le langage, l'attention/les fonctions exécutives et la mémoire) et de comparer les deux approches en fonction des taux de progression, de la positivité des biomarqueurs du liquide cébrospinal (concentration de A β 1-42, rapport tau phosphorylée/A β 1-42, rapport tau totale/A β 1-42) ainsi que les profils d'épaisseur corticale.

L'analyse en cluster basée sur la neuropsychologie a identifié trois groupes : (i) 147 sujets NP-MCI précoces avec une altération de la mémoire ; (ii) 49 sujets NP-MCI avancés avec des déficits dans tous les domaines cognitifs et (iii) 140 faux positifs diagnostiqués MCI mais avec des tests neuropsychologiques normaux. En comparant les deux classifications, il y avait peu de correspondances : parmi les ADNI-MCI précoces, 56% ont été reclassés comme faux positifs, 34% en NP-MCI précoces et 10% en NP-MCI avancés. Parmi les ADNI-MCI avancés, 26% ont été reclassés en faux positifs, 54% en NP-MCI précoces et 20% en NP-MCI avancés. De plus, les groupes MCI reclassés selon la neuropsychologie ont montré des courbes de survie plus abruptes et des biomarqueurs plus anormaux. D'autre part, le groupe présumé faux positifs a révélé des concentrations normales de biomarqueurs et des taux normaux de charge amyloïde corticale et des profils d'épaisseur normale du cortex, comparé à un échantillon de témoins normaux robustes. Ce groupe a également tendance à trop signaler les plaintes cognitives subjectives, contribuant probablement à leur diagnostic de MCI.

Commentaires

Ces résultats ont des implications importantes pour les futures études tentant d'examiner les stades précoces et avancés de la MA prodromique, ainsi que pour les essais cliniques conçus pour cibler la pathologie de la MA afin de modifier l'évolution de la maladie et d'améliorer les résultats.

En effet, l'approche neuropsychologique montre une amélioration significative de la précision du diagnostic MCI en identifiant les participants MCI précoces et avancés avec des niveaux de biomarqueurs anormaux et une progression vers la MA plus élevée par rapport à l'approche conventionnelle d'ADNI. De plus, une proportion importante (56%) du groupe ADNI-MCI précoce appartient au groupe faux positif ce qui implique que la tentative initiale d'ADNI d'identifier les participants le plus tôt possible au cours de la maladie semble avoir abouti à un diagnostic ADNI-MCI précoce peu fiable et sur-inclusif. Une autre constatation préoccupante est que 26% du groupe ADNI-MCI avancé semblent représenter des erreurs de diagnostic et souligne l'importance de prendre en compte de multiples mesures cognitives lors du diagnostic. L'inclusion de cas de faux positifs dans les études observationnelles et dans les essais cliniques peut entraîner une dilution des résultats ou une réduction de la capacité à détecter les effets du traitement et peuvent avoir des implications cliniques, y compris un risque de consommation inappropriée de médicaments ou d'anxiété pouvant résulter d'un diagnostic inexact. L'approche neuropsychologique est moins affectée par des problèmes psychométriques en examinant le nombre et le type de tests altérés sur plusieurs mesures et plusieurs domaines cognitifs, plutôt que simplement sur le niveau de dégradation.

Mots-clés

Biomarqueurs, Imagerie, MCI, Neuropathologie

Analysé par Maude Wagner, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

© BiblioDem

5. Franzmeier N, Rubinski A, Neitzel J, Kim Y, Damm A, Na DL, et al. **Functional connectivity associated with tau levels in ageing, Alzheimer's, and small vessel disease.** Brain. 2019. doi:10.1093/brain/awz026

Analyse critique

La taupathie est associée à la connectivité fonctionnelle dans le vieillissement, la maladie d'Alzheimer et la maladie des petits vaisseaux.

Synthèse

Dans la maladie d'Alzheimer, la taupathie est supposée se propager de manière hiérarchique, selon les stades de Braak. De récents travaux précliniques chez l'animal suggèrent que la dissémination de la taupathie pourrait se faire selon le mode « prion-like », c'est-à-dire par voie trans-synaptique dans des régions structurellement et fonctionnellement connectées. Il a également été proposé que la libération de protéine tau dans le milieu extracellulaire, favorisant la diffusion de la protéine tau de neurone en neurone et son agrégation, soit un phénomène dépendant de l'activité électrophysiologique du neurone. Si cette dissémination « prion-like » et « activité-dépendante » de la taupathie est vraie chez l'Homme également, les auteurs postulent que des régions cérébrales qui partagent une même activité neuronale (i.e. la connectivité fonctionnelle, évaluée indirectement par un effet BOLD synchronisé en IRMf) devraient présenter des niveaux de dégénérescence neurofibrillaire équivalents (c'est à dire une similarité inter-régionale de captation du traceur tau (flortaucipir, AV-1451) en PET). Ainsi, ils ont comparés les matrices de covariance de fixation du traceur tau et la connectivité fonctionnelle de 400 régions d'intérêt chez des sujets âgés sans trouble cognitif (et amyloïde négatif), chez des patients souffrants de maladie d'Alzheimer (avec une preuve d'amyloïdopathie) et chez des sujets souffrants de démence vasculaire. Dans ces trois groupes, les auteurs ont montré que les régions cérébrales partageant des concentrations élevées de tau présentaient une connectivité fonctionnelle élevée et qu'inversement, des régions cérébrales peu affectées par la taupathie présentaient également une connectivité fonctionnelle élevée. Dans plusieurs modèles de régression, cette association entre taupathie et connectivité fonctionnelle ne semblait pas influencée par l'amyloïdopathie ou par les lésions vasculaires.

Commentaires

Ce travail confirme les résultats de plusieurs études antérieures utilisant le couplage IRMf/TEP-Tau ou bien IRMf/atrophie. Les auteurs concluent que le pattern de connectivité fonctionnelle d'un individu prédit la distribution de sa taupathie, ce qui soutient la théorie « prion-like » et les travaux réalisés chez l'animal. Cependant, pour appuyer cette conclusion, il faudrait avoir des données longitudinales pour réellement suivre la dynamique de dissémination de la protéine tau selon la connectivité fonctionnelle et non une étude transversale comme ici. En plus des données de connectivité fonctionnelle, il serait élégant d'avoir aussi des données de connectivité anatomique (en tenseur de diffusion) pour supporter cette hypothèse de transmission de neurone en neurone selon les voies axonales (en effet, la connectivité fonctionnelle en IRMf n'implique pas une voie monosynaptique). Le résultat le plus original de cette étude est finalement l'absence d'association entre l'amyloïdopathie et la propagation de la protéine tau, qui est d'ailleurs retrouvée chez des sujets âgés sains (Abeta négatifs) et dans la démence vasculaire. Décidément, l'hypothèse de la cascade amyloïde meurt à petit feu...

Mots-clés

Alzheimer, IRM, tau, PET, Prion

Analysé par Vincent Planche, CMRR de Bordeaux

6. Georgakis MK, Duering M, Wardlaw JM, Dichgans M. **WMH and long-term outcomes in ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis.** Neurology. 2019. doi:10.1212/wnl.00000000000007142

Analyse critique

Hypersignaux de la substance blanche (HSB) et pronostic à distance d'un infarctus cérébral.

Synthèse

Les hypersignaux de la substance blanche (HSB) augmentent avec l'âge et la présence de facteurs de risque cardiovasculaires, et sont plus fréquents chez les sujets ayant présenté un infarctus cérébral (IC). Le rôle des HSB dans le pronostic post-IC a été suggéré mais les résultats varient entre les études. L'objectif de cet article était de réaliser une méta-analyse afin d'analyser l'influence des HSB, évalués sur une imagerie faite au moment de l'IC, sur le pronostic cognitif, fonctionnel, le risque de récurrence d'IC et de mortalité à distance (≥ 3 mois). Les critères de jugement principaux étaient la présence de démence et de handicap, définie par des échelles validées (DSM, Clinical Dementia Rating scale, Rankin, Oxford handicap scale, Barthel), ainsi que la récurrence ischémique et la mortalité toutes causes. Cent quatre articles ont été inclus (âge moyen ≥ 65 ans dans 82 études, 60 études prospectives, 38 incluant également des patients ayant présenté un accident ischémique transitoire ou une hémorragie intracérébrale). L'évaluation des HSB a été réalisée sur IRM seule dans 66 études, et scanner seul dans 31 études, en utilisant dans la plupart des cas de la volumétrie ou des échelles visuelles semi-quantitatives validées. Les critères de jugement principaux ont été évalués en moyenne à 38,3 mois (démence), 5,8 mois (handicap), 34,3 mois (récurrence ischémique), et 33,1 mois (mortalité). La qualité globale des études était moyenne. La présence d'HSB modérés à sévères était associée à un risque accru de démence (RR 2,17, IC 95% 1,72 – 2,73, 12 341 sujets), de handicap (RR 2,21, IC 95% 1,83 – 2,67, 16 339 sujets), de récurrence ischémique (RR 1,65, IC 95% 1,36 – 2,01, 24 166 sujets), et de mortalité (RR 1,72, IC 95% 1,47 – 2,01, 11 553 sujets). L'évaluation des HSB en variables dichotomisées (présence/absence) ou continues a conduit à des résultats similaires. Les analyses d'hétérogénéité ont montré une hétérogénéité modérée à sévère, sauf pour les études où les HSB ont été évalués en variables continues, sur IRM, et pour la plupart des études prospectives, incluant uniquement des IC, et ayant ajusté leurs résultats sur un maximum de facteurs de confusion. Les méta-analyses additionnelles d'effet-dose ont montré une association linéaire entre la sévérité des HSB et le risque de handicap, de récurrence ischémique, de mortalité ; ainsi qu'une association non linéaire avec le risque de démence, les HSB augmentant le risque de démence au-delà du grade modéré.

Commentaires

Cette méta-analyse est intéressante par son grand nombre de sujets analysés, et les différents critères de jugement recueillis couvrant plusieurs domaines du pronostic après un IC. Cependant, la généralisation des résultats reste limitée du fait de l'hétérogénéité des études (certaines comprenaient des AIT et des hémorragies intracérébrales, l'évaluation des HSB était faite sur différentes modalités d'imagerie et d'analyse qui pouvait être quantitative, semi-quantitative ou subjective dans quelques études). De plus, cet article ne permet pas d'aller plus loin dans la compréhension des mécanismes de ces HSB (dégénératifs liés à l'âge, liés aux facteurs de risque cardiovasculaires, à une angiopathie amyloïde sous-jacente ? pour les patients avec hémorragie intracérébrale). Une évaluation longitudinale des HSB auraient aussi été intéressante afin d'analyser l'impact de l'extension des HSB par rapport à d'autres paramètres (par exemple atrophie cérébrale, microbleeds, etc.).

Mots-clés

Hypersignaux, Méta-analyse, Pronostic

Analysé par Sharmila Sagnier, Unité Neuro-Vasculaire Bordeaux

7. Hardy CJD, Frost C, Sivasathiseelan H, Johnson JCS, Agustus JL, Bond RL, et al. **Findings of Impaired Hearing in Patients with Nonfluent/Agrammatic Variant Primary Progressive Aphasia**. JAMA Neurol. 2019. doi:10.1001/jamaneurol.2018.4799

Analyse critique

Mise en évidence d'une perte auditive chez des patients atteints d'une aphasie primaire progressive non fluente agrammatique (APPnfag)

Synthèse

Cet article présente une étude de l'audiométrie périphérique chez des patients atteints d'aphasie primaire progressive non fluente agrammatique (APPnfag). L'aphasie primaire progressive est caractérisée par des difficultés de production du langage et d'une plainte concernant les difficultés d'audition dans le bruit, ou dans un discours présentant un accent inhabituel, ou dans la reconnaissance de la voix.

Dans cette étude les auteurs ont proposé un test d'audiométrie pure (500,1000, 2000, 4000 et 6000 Hz) à trois groupes de patients, 19 avec APPnfag, 20 patients avec Maladie d'Alzheimer (MA) et 34 participants témoins. Ils ont établi des seuils composites (moyenne composite par oreille, moyenne de la meilleure oreille et de la moins bonne et le seuil intra auriculaire).

Les patients APPnfag présentent une audiométrie tonale pure plus dégradée que les patients MA ou que les témoins, sans que cela puisse être attribué à l'âge ou à des facteurs d'ordre médical. Ils présentent aussi une asymétrie interaurale importante. Cela suggère que l'implication de la voie auditive dans les APPnfag est plus significative que ce qui est admis à ce jour et contribue certainement à la pathogenèse de la maladie. Cette perte auditive reflète, en plus des atteintes secondaires à la taupathie, une altération des processus de régulation de l'intégration des efférences de détection des cibles auditives, qui auraient tendance à s'aggraver en présence de bruits de fond. L'atteinte semble centrale mais reste encore à déterminer.

Commentaires

Etude intéressante qui ouvre des perspectives nouvelles concernant la compréhension des mécanismes altérés dans l'APPnfag. On met en évidence un déficit interaural avec une perte supérieure de l'audition dans l'oreille droite des patients APPnfag, alors que les aspects verbaux sont essentiellement traités par l'oreille droite.

Il serait intéressant de généraliser cette étude à une population d'APP de tous types confondus pour juger de la spécificité de l'étude. En effet, la plainte des patients étant centrée sur le langage pourrait avoir induit cette recherche, ce qui biaise les analyses. Il est aussi important de reproduire ces résultats sur une cohorte plus significative incluant une vaste population MA. En effet il existe beaucoup de données concernant la perte sensorielle et notamment auditive dans la MA et cela se retrouve en clinique, peu dans l'APPnfag.

L'atteinte du langage dans l'APPnfag et la plainte des patients (écoute dans le bruit, sensibilité aux accents et aux voix) suggère une atteinte de l'audition centrale, qu'il reste encore à explorer et à mettre en lien avec ces résultats d'audiométrie périphérique. Une étude des potentiels évoqués auditifs pourrait compléter efficacement ces données.

Mots-clés

Alzheimer, Aphasie primaire progressive, Audition

Analysé par Magali Payne, CoBteK Université Côté d'Azur

8. Hosking DE, Eramudugolla R, Cherbuin N, Anstey KJ. **MIND not Mediterranean diet related to 12-year incidence of cognitive impairment in an Australian longitudinal cohort study.** *Alzheimers Dement.* 2019. doi:10.1016/j.jalz.2018.12.011

Analyse critique

Le régime MIND et non le régime méditerranéen, est associé aux troubles cognitifs sur 12 ans dans une étude de cohorte longitudinale Australienne

Synthèse

L'hypothèse sous-tendue dans cet article repose sur la prévention par l'alimentation des troubles cognitifs liés à l'âge. Les auteurs ont calculé plusieurs scores reflétant soit le régime Méditerranéen (dont un basé sur les consommations alimentaires de l'échantillon d'étude), soit le régime MIND [qui est une combinaison du régime Méditerranéen et du régime Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH)] dans lequel l'accent est mis sur les baies rouges (et non les fruits globalement), les légumes à feuilles vertes (plutôt que les légumes de manière plus générale) et où les consommations de poisson les plus adaptées au vieillissement cognitif en santé seraient de 2 à 3 fois par semaine ; et enfin, où les produits laitiers ne sont pas globalement considérés néfastes pour la santé, mais seulement les produits d'origine laitière les plus riches en acides gras, dont les fromages. Les événements d'intérêt étaient la survenue de troubles cognitifs légers (MCI) ou de démence, évalués par les réponses des participants, de leurs aidants et par un neurologue qui a revu les dossiers. Parmi un échantillon de 1220 participants Australiens, âgés en moyenne de 62,5 ans à l'inclusion, 124 participants ont développé des troubles cognitifs légers ou une démence après 12 ans de suivi (3 visites, soit tous les 3 à 4 ans). Alors que les scores utilisés pour estimer l'adhérence des participants au régime Méditerranéen n'étaient pas associés à un moindre risque de déclin cognitif, les participants qui déclaraient une alimentation la plus proche du régime MIND à l'inclusion (tercile le plus élevé) avaient un risque significativement diminué de développer des troubles cognitifs de type MCI ou démence par rapport aux participants du tercile de score le plus bas (OR=0,47 ; IC95% 0,24 – 0,91 dans les modèles ajustés sur l'âge, le sexe, l'énergie ingérée, le statut APOE4, le niveau d'études, les activités cognitive et physique, la consommation de tabac, la dépression, le diabète, l'indice de masse corporelle, l'hypertension, les maladies cardiaques et les antécédents d'AVC).

Commentaires

Cet article fait suite à de précédentes analyses sur cette même cohorte (Cherbuin et Anstey, *Am J Geriatr Psychiatry* 2012), dans laquelle le régime Méditerranéen n'était déjà pas associé aux troubles cognitifs incidents. Ici, les auteurs bénéficient d'un suivi supplémentaire, et donc d'un effectif plus large d'événements incidents, et appliquent un score alimentaire spécifiquement construit pour être bénéfique au fonctionnement du cerveau. Ce score MIND n'a pas encore été largement utilisé dans la littérature : à ma connaissance, seules 4 études longitudinales l'ont proposé (dont 2 articles sur une unique cohorte) et à chaque fois, il a été associé à un moindre risque de démence ou de déclin cognitif (voir la synthèse de Scarmeas et al. *Lancet Neurol* 2018). Ces résultats soulignent donc une fois de plus la pertinence de ce score, et l'absence d'universalité des bénéfices du régime Méditerranéen sur la santé mentale, déjà évoquée par des travaux précédents à travers le monde. Ce dernier commentaire est toutefois à nuancer, car une limite majeure à ce travail est l'absence de considération des consommations d'huile d'olive, non consommée dans cette population australienne, et qui caractérise pourtant le régime méditerranéen traditionnel. Les autres limites sont notamment l'absence d'application de modèles de survie (voire de illness-death tenant en compte la compétition par le décès), la non-utilisation d'un score basé sur les données de la littérature pour évaluer l'adhérence au régime Méditerranéen (Sofi et al. *Public Health Nutr* 2014), et l'hypothèse forte selon laquelle les consommations alimentaires ne sont pas modifiées au cours du temps, et à l'approche du diagnostic de démence (alors qu'un biais de causalité inverse est vraisemblable).

Mots-clés

Cohorte, Démence, Nutrition, Régime

Analysé par Catherine Féart, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Lion KM, Szczesniak D, Bulinska K, Evans SB, Evans SC, Saibene FL, et al. **Do people with dementia and mild cognitive impairments experience stigma? A cross-cultural investigation between Italy, Poland and the UK.** Aging Ment Health. 2019:1-9. doi:10.1080/13607863.2019.1577799

Analyse critique

Les personnes atteintes de démence et de troubles cognitifs légers sont-elles stigmatisées ? Une étude interculturelle entre l'Italie, la Pologne et le Royaume-Uni.

Synthèse

L'expérience de stigmatisation reste relativement peu étudiée chez les personnes atteintes de démence et très peu d'informations existent sur les différences interculturelles. Ce papier a trois objectifs : (1) savoir si les personnes atteintes de démence ou de troubles cognitifs légers se sentent stigmatisées (stigma mesuré par l'échelle SIS, constituée de trois sous-échelles : rejet social, honte internalisée et isolement social) ; (2) déterminer si l'expérience de stigmatisation est différente en Italie, en Pologne et au Royaume-Uni ; (3) établir le lien entre les stigmas ressentis et des variables cliniques (support social, qualité de vie, humeur dépressive et fonctionnement cognitif). Afin de répondre à ces objectifs, 180 personnes souffrant d'une démence (N = 125) ou d'un trouble cognitif léger (N = 55) ont été interrogées au Royaume-Uni (N = 54), en Pologne (N = 47) et en Italie (N = 79). Les résultats montrent une stigmatisation plus importante au Royaume-Uni, comparativement à l'Italie et à la Pologne. Selon les auteurs, cette différence pourrait s'expliquer par le fait que parler des stigmas et de la démence serait moins tabou au Royaume-Uni. Aussi, les analyses mettent en évidence une corrélation entre la stigmatisation, le support social et la qualité de vie : au plus les personnes se sentent stigmatisées, au plus elles rapportent un moindre support social et une moins bonne qualité de vie. De tels résultats devraient être pris en considération pour sensibiliser les gens à l'importance de créer des environnements adaptés aux personnes atteintes de démence.

Commentaires

Le sujet de ce papier est très intéressant : l'expérience de stigmatisation ressentie par les personnes atteintes de démence est trop peu étudiée dans la littérature. De même, les comparaisons interculturelles sont rares et pourraient permettre d'étudier l'impact des différences sociétales (notamment l'impact de différentes politiques de soutien aux personnes atteintes de démence). Malheureusement, on reste un peu sur sa faim quant aux résultats présentés : nous avons finalement assez peu d'informations sur la comparaison interculturelle, alors qu'à la lecture du titre et des objectifs de l'article cela semblait être la force de ce papier. Aucune hypothèse a priori n'est soulevée pour expliquer pourquoi ces trois pays ont été comparés et nous n'avons que très peu d'informations sur les différences culturelles en lien avec la démence au sein de ces trois pays. Concernant le lien entre stigmatisation, support social et qualité de vie, les résultats de cette étude viennent confirmer ceux de précédentes recherches (Hermann et al., 2017 ; Urbanska, Szczesniak & Rymaszewska, 2015). Il est dès lors important de rappeler la nécessité d'un meilleur soutien social des personnes atteintes de démence ou de troubles cognitifs légers.

Mots-clés

Démence, Qualité de vie, Soutien social

Analysé par Sarah Schroyen, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

10. Najar J, Ostling S, Gudmundsson P, Sundh V, Johansson L, Kern S, et al. **Cognitive and physical activity and dementia: A 44-year longitudinal population study of women.** Neurology. 2019. doi:10.1212/wnl.00000000000007021

Analyse critique

Cognition, activité physique et démence. Une étude longitudinale de 44 ans de suivi, dans une population de femmes

Syntèse

L'objectif de cette étude est d'analyser, chez les femmes, l'association entre la cognition, l'activité physique en milieu de vie et le risque de démence toute cause et de démence spécifique, grâce à un suivi de 44 ans.

La population d'étude est constituée de 800 femmes âgées initialement de 38 à 54 ans et suivies entre 1968 et 2012, issues de la Prospective Population Study of Women in Gothenburg, Suède. Cognition et activité physique ont été évaluées à l'inclusion. Pendant le suivi, la démence, la maladie d'Alzheimer (MA), la démence vasculaire, la démence mixte et la démence avec maladie cérébro-vasculaire ont été diagnostiquées. Des modèles de Cox ont été utilisés avec ajustement sur l'âge, le niveau d'études, le statut socioéconomique, l'hypertension, le IMC, la consommation de tabac, le diabète, l'angor, le stress et la dépression majeure.

Les résultats de cette étude sont les suivants : l'activité cognitive du milieu de vie est associée à un risque réduit de survenue de démence toutes causes, HR 0,66 [IC 95% : 0,49-0,89], de MA, HR 0,54 [IC 95% : 0,36-0,82]. L'activité physique du milieu de vie est associée à un risque réduit de démence mixte, HR 0,43 [IC 95% : 0,22-0,86], de démence avec maladie cérébro-vasculaire, HR 0,47 [IC 95% : 0,28-0,78].

Les conclusions de l'étude sont que la cognition et l'activité physique de milieu de vie sont indépendamment associées à la réduction de risque de démence et de sous types de démences. Les activités de milieu de vie ont un rôle dans la préservation de la santé cognitive chez le sujet âgé. Aucune des activités cognitive ou physique n'était liée à l'incidence de la démence vasculaire.

Commentaires

La conclusion selon laquelle l'activité physique réduit le risque de démence mixte et de démence avec maladie cérébro-vasculaire peut s'expliquer par une amélioration de la fonction pulmonaire et des conditions cardiovasculaires.

Pour ce qui est de l'activité cognitive, les résultats vont dans le sens qu'une activité cognitive de milieu de vie permet d'augmenter les réserves cérébrales (taille de cerveau, nombre de neurones) et les réserves cognitives.

Les points forts de l'étude sont, notamment, la très longue période de suivi, la qualité des données recueillies et des diagnostics établis, et l'âge des participantes à l'inclusion.

Cependant, les mesures des activités cognitives et physiques ont été effectuées 24 à 40 ans avant l'apparition de la démence et se situent donc à la limite des premiers processus pathologiques possibles de la démence.

Il existe, sur une si longue période de suivi, un risque concurrentiel du décès, mais le modèle de Cox a permis d'en tenir compte en partie.

L'échantillon sélectionné ne permet pas de généraliser les résultats à d'autres populations (ici : femmes de race blanche).

Mots-clés

Activité physique, Cognition, Démence

Analysé par **Hermine Pellay, Inserm U1219 Bordeaux Population Health**

11. Passiak BS, Liu D, Kresge HA, Cambroner FE, Pechman KR, Osborn KE, et al. **Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers**. Neurology. 2019. doi:10.1212/wnl.00000000000007124

Analyse critique

Les espaces périvasculaires contribuent à la cognition en plus des autres marqueurs de la maladie à petits vaisseaux.

Synthèse

La maladie à petits vaisseaux (MPV) comprend différents processus pathologiques affectant la microvascularisation. Les marqueurs en neuroimagerie comprennent les hyper intensités de la substance blanche (HSB), les micro-hémorragies cérébrales ou les lacunes. Les espaces périvasculaires (EP) sont des espaces adjacents aux vaisseaux visibles à la radio et sont considérés comme bénins. Les auteurs cherchent à déterminer si les EP sont liés à la cognition et si les différents marqueurs de la MPV reflètent un mécanisme unique. Un échantillon de 327 sujets de la Vanderbilt memory aging project (Nashville, USA) ont été analysés. Les sujets (non déments et sans AVC) ont eu une évaluation neuropsychologique et une imagerie cérébrale afin d'évaluer les différents marqueurs de la MPV. Tous les marqueurs de la MPV sont associés à la cognition. Les EP apparaissent avoir une plus grande contribution à la dégradation de la cognition. Les HSB, EP et micro hémorragies affectent la cognition selon une voie unique d'altération des petits vaisseaux, contrairement aux lacunes dont les associations avec les différents tests cognitifs sont moins importantes. Les EP pourraient représenter des séquelles d'une pulsatilité artérielle augmentée alors que les HSB pourraient refléter une hypoperfusion due à un épaississement des vaisseaux et une perméabilité plus faible. Les espaces périvasculaires apparaissent être un marqueur clinique pertinent de la MPV chez les sujets adultes sans démence.

Commentaires

C'est un article très détaillé sur les relations entre différents tests cognitifs et les différents marqueurs de la maladie à petits vaisseaux qui mérite d'être consulté par les spécialistes du domaine. Un nouveau marqueur est peut-être à ajouter à la panoplie, même si la mesure concrète des espaces périvasculaires nécessite encore quelques recherches pour être opérationnelle.

Mots-clés

Biomarqueurs, Facteurs vasculaires, Imagerie vasculaire, Lésions vasculaires

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

12. Rosvik J, Michelet M, Engedal K, Bieber A, Broda A, Goncalves-Pereira M, et al. **Interventions to enhance access to and utilization of formal community care services for home dwelling persons with dementia and their informal carers. A scoping review.** *Aging Ment Health.* 2019;1-12. doi:10.1080/13607863.2018.1523876

Analyse critique

Interventions pour améliorer l'accès et l'utilisation de services de soins à destination des personnes souffrant de démence et leurs aidants. Une revue exploratoire de la littérature.

Synthèse

Dans un contexte de prise en charge complexe et parfois inadaptée, les personnes souffrant de démence et leurs aidants peuvent bénéficier, lorsqu'ils sont à domicile, de plusieurs services de soins dédiés à leurs problématiques spécifiques. Néanmoins, ils n'y font pas toujours appel. Cet article propose de faire le point sur les interventions existantes qui visent à améliorer l'accès à ces soins mais aussi favoriser leur utilisation. Sur les seize études sélectionnées dans cette revue exploratoire, seulement deux ont pour critère principal l'accès ou l'utilisation de ces services. Les auteurs identifient cinq types d'interventions : la gestion de cas, le soutien financier, l'amélioration de l'orientation vers des spécialistes, des actions de formation et de sensibilisation, et une intervention pour favoriser le retour au domicile dans les meilleures conditions. Si globalement ces interventions semblent avoir un effet bénéfique sur différents critères en lien avec l'accès aux services de soins à domicile – comme la prise en charge en accueil de jour et les mesures de répit pour les aidants - les auteurs rappellent que seules sept études étaient des essais randomisés contrôlés, et que certaines étaient issues de la « littérature grise », avec pour résultats des designs très différents. Ils insistent sur le besoin d'études robustes pour tester l'efficacité de ces interventions.

Commentaires

Le manque d'interventions évaluées et validées est évident à la lecture de cette revue de la littérature sur l'accès et l'utilisation des services de prise en charge de la démence chez les personnes vivant au domicile. Cette étude, qui se veut exploratoire, prend en compte en toute connaissance de cause des études de qualité discutable. Cette démarche est néanmoins intéressante car elle montre qu'il existe un réel intérêt de la communauté scientifique pour le sujet, reflet de la préoccupation grandissante, depuis plusieurs dizaines d'années, pour les maladies neurodégénératives et leurs conséquences sociales et familiales, et plus seulement médicales. Néanmoins, dans la mesure où l'utilisation de ces services, pour des raisons sociales, financières ou encore familiales, est loin d'être systématique, il existe un réel besoin d'information et d'accompagnement des patients et de leurs proches.

Mots-clés

Aidants, Démence, Intervention psychosociale

Analysé par Roxanne Villeneuve, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

13. Scott TL, Liddle J, Pachana NA, Beattie E, Mitchell GK. **Managing the transition to non-driving in patients with dementia in primary care settings: facilitators and barriers reported by primary care physicians.** *Int Psychogeriatr.* 2019;1-10. doi:10.1017/s1041610218002326

Analyse critique

Gérer l'arrêt de la conduite chez les patients atteints de démence dans un contexte de médecine générale : facilitateurs et obstacles rapportés par les médecins généralistes.

Synthèse

Les médecins généralistes (MG) sont dans de nombreux pays en première ligne pour identifier des changements cognitifs pouvant impacter la conduite de leurs patients déments. L'étude s'intéresse aux stratégies qu'ils utilisent pour les amener à cesser de conduire. Les données ont été recueillies dans le cadre de cinq focus groupes d'1h30 avec 29 MG en Australie, en milieu urbain et rural. Les MG sont issus de 5 structures (type cabinets médicaux) qui ont accepté de participer sur les 10 sollicitées parce qu'elles avaient un taux élevé de patients âgés. Un guide thématique semi-structuré a été utilisé pour recueillir des informations sur les facteurs de décision et les stratégies utilisées. Les discussions ont été enregistrées et transcrites textuellement, puis analysées par thème.

Quatre thèmes clés sont ressortis : 1) la prise en compte de l'individu par une approche personnalisée ; 2) la relation MG-patient qui peut entraver ou aider l'arrêt ; 3) les moyens disponibles face au nombre croissant de conducteurs âgés (formation, outils, ...) ; 4) les dilemmes et considérations éthiques.

Les résultats montrent que les MG sont plutôt défavorables à évaluer l'aptitude à la conduite de leurs patients déments : manque de temps, relation médecin/patient affectée, risque en matière de suivi médical. Ils ont aussi conscience de la montée en puissance de cette problématique avec le vieillissement de la population. Au final, ils expriment un besoin de programmes pour évaluer l'aptitude à conduire, améliorer les compétences des professionnels de santé (eux compris), et explorer le rapport coût/bénéfice d'un tel soutien des patients déments.

Commentaires

La littérature sur la question de l'aptitude à la conduite pour des conducteurs fragilisés tels que des patients déments est assez riche. Le diagnostic seul de démence s'est en effet souvent révélé insuffisant pour décider un arrêt de la conduite. A défaut d'une évaluation en condition réelle de conduite, beaucoup d'équipes ont donc cherché des indicateurs de fonctionnement cognitif au-delà duquel il n'est plus raisonnable de conduire. Mais à ce jour, il n'existe pas de procédure validée qui permet de prendre cette décision aisément, et la complexité de la mission des MG est partagée dans beaucoup de pays.

L'étude est intéressante car elle donne la parole aux MG, ce qui est rarement faisable par manque de temps. Elle pointe leur difficulté pour aborder la question de la conduite, et met en évidence leurs besoins en matière d'outils et leur souhait d'un relais pluridisciplinaire pour la décision de l'arrêt. Ces procédures multidisciplinaires émergent (Canada, Australie) depuis quelques années, elles s'adressent à l'ensemble des conducteurs âgés, et elles mettent en particulier l'accent sur la préparation à l'arrêt (aussi évoqué par les MG de l'étude). A ce propos, on peut regretter que les auteurs n'aient pas distingué (souci de confidentialité) l'environnement rural ou urbain, les alternatives à la voiture n'étant pas les mêmes.

En France, il n'y a pas d'évaluation systématique de l'aptitude à la conduite pour les conducteurs âgés, mais la démence avérée fait partie des contre-indications médicales à la conduite qui nécessite un contrôle médical (arrêté 21 déc. 05). Le MG, neurologue ou gériatre peut orienter son patient vers un médecin agréé. Ces derniers expriment des besoins comparables à ceux des MG australiens (outils et décision pluridisciplinaire). Mais souvent, le médecin traitant est en première ligne pour gérer l'arrêt, et là aussi, une inquiétude sur la relation médecin/patient et sur le suivi médical est exprimée.

Mots-clés

Conduite automobile, Démence, Médecin généraliste

Analysé par Sylviane Lafont, Umrestte, Ifsttar/UCBL Lyon



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une composante immune et la maladie d'Alzheimer. L'analyse critique de ces quatre 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. Femminella GD, Dani M, Wood M, Fan Z, Calsolaro V, Atkinson R, et al. **Microglial activation in early Alzheimer trajectory is associated with higher gray matter volume.** Neurology. 2019. doi:10.1212/wnl.00000000000007133

Mots-clés

Imagerie, IRM, MCI, Microglie, Neuroinflammation, PET

Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Gordon BA, Blazey TM, Christensen J, Dincer A, Flores S, Keefe S, et al. **Tau PET in autosomal dominant Alzheimer's disease: relationship with cognition, dementia and other biomarkers.** Brain. 2019. doi:10.1093/brain/awz019

Mots-clés

Alzheimer, Biomarqueurs, Cohorte, génétique, PET, Tau

Analysé par Aline Thomas, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. Park JC, Han SH, Yi D, Byun MS, Lee JH, Jang S, et al. **Plasma tau/amyloid-beta1-42 ratio predicts brain tau deposition and neurodegeneration in Alzheimer's disease.** Brain. 2019. doi:10.1093/brain/awy347

Mots-clés

A beta, Biomarqueurs, PET, Plasma, tau

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Regan B, Wells Y, O'Halloran P. **"I'm more aware now": perspectives from people with mild cognitive impairment (MCI), supporters and counsellors about the MAXCOG cognitive rehabilitation intervention.** Aging Ment Health. 2019;1-6. doi:10.1080/13607863.2019.1574712

Mots-clés

MCI, Intervention psychosociale, Symptômes psychologiques et comportementaux

Analysé par Camille Ouvrard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health