

BIBLIODem

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

Volume 16, numéro 7 Septembre 2019

Nombre de Références retenues : 11

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)

Edito : Oh ! Aducanumab ! 2019.

Un éditorial, ce n'est pas fréquent dans Bibliodémence ! Surtout à partir d'un communiqué de presse !

Pourtant les résultats des essais EMERGE et ENGAGE le méritent. Depuis 15 ans que nous faisons Bibliodémence, nous appelons de nos vœux un traitement efficace de la Maladie d'Alzheimer qui pourrait tout changer de son image, de son diagnostic, de sa prise en charge, de son évolution surtout ! Biogen et Eisai ont présenté les résultats positifs d'EMERGE et partiellement positifs d'ENGAGE, deux essais menés aux Etats-Unis et en Europe avec la même indication : la MA au stade de MCI ou léger avec un MMS > 23 et un PET amyloïde positif. Après une analyse de futilité négative, les essais ont été interrompus mais l'analyse prenant en compte l'ensemble des suivis réalisés est dans l'ensemble positive, justifiant une demande d'Autorisation de Mise sur le Marché déposée par les deux Laboratoires.

Ce résultat est aussi remarquable qu'inattendu ! Il montre la futilité des analyses quand l'évolution des maladies est mal connue ce qui est le cas de la MA. Si l'AMM est obtenue, tout va changer ! Il faut s'y préparer. C'est aussi la preuve que la MA existe bien et d'aucuns peuvent se préparer à manger leur chapeau...

**Jean-François Dartigues,
Comité éditorial de BiblioDémence**

1. Epelbaum S, Paquet C, Hugon J, Dumurgier J, Wallon D, Hannequin D, et al. **How many patients are eligible for disease-modifying treatment in Alzheimer's disease? A French national observational study over 5 years.** BMJ Open. 2019;9(6):e029663. [doi:10.1136/bmjopen-2019-029663](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-029663)

Analyse critique

Combien de patients sont éligibles pour un traitement curatif de la Maladie d'Alzheimer ? Une étude observationnelle Nationale sur 5 ans.

Synthèse

Les auteurs ont analysé deux bases de données françaises, la BNA (Banque Nationale Alzheimer) et une base de données réunissant tous les patients vus dans 11 centres experts en France. L'objectif était d'étudier l'incidence de la MA diagnostiquée au stade prodromal ou léger susceptible de pouvoir bénéficier d'un traitement curatif (hypothétique bien sûr). La BNA a été analysée de 2014 à 2018 ; 550 198 patients ont été inclus et 9,1% avaient un diagnostic de MA et un MMS > 19. Dans les 11 centres experts, avec le diagnostic basé sur les biomarqueurs, 1,3% des 14 596 patients inclus seulement avaient un diagnostic de MA prodromale ou légère.

Le diagnostic de MA à un stade accessible à un traitement curatif possible est donc rarement fait en France

Commentaires

Pas de surprise. Le diagnostic de MA est fait tardivement en France comme ailleurs avec une aggravation actuelle du fait du déremboursement des médicaments. Mais tout changera bien sûr si un traitement curatif efficace, bien toléré, facile à administrer et peu cher (on peut rêver...) est trouvé.

Mots-clés

Alzheimer, MCI, Diagnostic, Traitement

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR de Bordeaux

2. Jack CR, Jr., Therneau TM, Weigand SD, Wiste HJ, Knopman DS, Vemuri P, et al. **Prevalence of Biologically vs Clinically Defined Alzheimer Spectrum Entities Using the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Research Framework.** JAMA Neurol. 2019. doi:10.1001/jamaneurol.2019.1971

Analyse critique

Prévalence des entités du spectre Alzheimer définies biologiquement vs cliniquement en utilisant le cadre de recherche de l'association Alzheimer du National Institute on Aging (NIA-AA).

Synthèse

Une nouvelle définition biologique de la maladie d'Alzheimer (MA), basée sur l'évaluation des biomarqueurs β amyloïde et tau, a été proposée par le NIA-AA. L'objectif de cette étude était d'évaluer la prévalence de la maladie d'Alzheimer définie biologiquement à l'aide de ces biomarqueurs, comparée à la prévalence utilisant les définitions conventionnelles basées sur les symptômes cliniques.

Au total, 5 213 participants de la cohorte de la Mayo clinique (MCSA) ont été classés en 3 catégories cliniques : cognitivement sain (n=3926), MCI (n=640) et déments (94 actifs, 553 passivement détectés). Un sous-échantillon de 1 524 participants ont eu une imagerie amyloïde, dont 576 ont également eu une imagerie tau. Les individus ayant une charge amyloïde anormale mais des biomarqueurs tau normaux (A+T-) sont considérés comme ayant des changements pathologiques Alzheimer. Un diagnostic de MA requiert des biomarqueurs amyloïde et tau anormaux (A+T+). Le continuum Alzheimer définit tout sujet A+. Différentes prévalences ont été établies par régression logistique et multinomiale : la prévalence du statut clinique (sain, MCI or dément) au sein de la cohorte totale, la prévalence de A+ par groupe clinique au sein de la cohorte imagerie amyloïde, et la prévalence de T+ par groupe clinique au sein de la cohorte avec l'imagerie tau. Ces prévalences ont ensuite été combinées pour rapporter la prévalence des entités définies par biomarqueurs dans la population du comté d'Olmsted par âge et sexe.

La prévalence du MCI augmentait avec l'âge et était supérieure chez les hommes à partir de 75 ans. La prévalence de la démence et de la MA ne différait pas entre les hommes et les femmes. Parmi les déments, les prévalences du continuum Alzheimer (A+), du changement pathologique Alzheimer (A+T-) et de la MA biologique (A+T+) étaient de 77%, 8% et 68% respectivement. Chez les sujets sains et MCI, les prévalences A+, A+T- et A+T+ augmentaient avec l'âge mais ne différaient pas selon le sexe. Les prévalences âge et sexe spécifiques des différentes entités diagnostiques pour le comté d'Olmsted augmentaient avec l'âge, à l'exception des A+T- dont la prévalence stagnait après 80 ans. A 80 ans, environ 50% de la population se situait dans le continuum Alzheimer (A+). A 85 ans pour les 2 sexes, la prévalence la MA biologique était 3 fois supérieure à la prévalence de la MA clinique, 2 fois plus fréquente que la démence, et comparable à la fréquence du groupe MCI + démence. La prévalence du MCI + démence était supérieure chez les hommes par rapport aux femmes.

Si la prévalence des syndromes cliniques informe sur les besoins et coûts présent et dans un futur proche pour la société, la prévalence de la définition biologique du spectre de la MA indique le nombre d'individus qui serait éligible aux essais cliniques visant des aspects biologiques de la MA.

Commentaires

Etude intéressante de Jack et al. comparant la prévalence de la MA définie cliniquement ainsi que biologiquement selon les biomarqueurs amyloïde et tau. Ce travail montre bien à quel point la prévalence de la MA serait augmentée si l'on ne tenait pas compte des symptômes cliniques pour le diagnostic. Une grande partie des personnes A+T+ considérées MA dans la population serait en effet cognitivement saine. En l'absence d'intervention efficace au cours de la phase préclinique de la maladie, utiliser un diagnostic biologique en dehors de la recherche peut être source de confusion, et devrait principalement être utilisé pour l'amélioration de la compréhension de la maladie et la planification future d'essais cliniques.

Mots-clés

Alzheimer, Diagnostic, Prévalence

Analysé par Leslie Grasset, CMRR de Bordeaux

3. Kalamagi J, Lavikainen P, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Hartikainen S, et al. **Predictors of high hospital care and medication costs and cost trajectories in community-dwellers with Alzheimer's disease**. Ann Med. 2019;51(5-6):294-305. [doi:10.1080/07853890.2019.1642507](https://doi.org/10.1080/07853890.2019.1642507)

Analyse critique

Facteurs prédictifs et profils évolutifs des surcoûts hospitaliers et médicamenteux chez les patients Alzheimer à domicile.

Synthèse

Objectifs : L'étude recherche des facteurs prédictifs de surcoûts médicaux (définis par l'appartenance, à un moment donné d'une trajectoire de coût, au décile supérieur) chez des patients Alzheimer (MA) cliniquement diagnostiqués entre 2005 et 2011 (suivi moyen de 89 mois). Méthodes : Il s'agit d'une étude ancillaire de la cohorte finlandaise MEDALZ, qui vise à l'exhaustivité (N=70719), Les coûts hospitaliers, les dépenses médicamenteuses, et les dépenses de santé globales, ont été analysés séparément, par périodes de 6 mois, entre 5 ans avant le diagnostic de MA et 3 ans après. Résultats : La moitié des patients restent constamment « à coûts bas », un tiers sont « à coût progressivement décroissant », 7,6% atteignent un coût élevé aux alentours de l'établissement du diagnostic, 8% sont « à coûts exponentiellement croissants ». Les coûts hospitaliers l'emportent sur les autres dépenses de santé. 63 % des sujets sont « à coût élevé » à un moment donné. Six trajectoires de coûts distinctes ont été identifiées, les situations hospitalières les plus onéreuses étant : les accidents vasculaires cérébraux, les maladies cardiovasculaires, les fractures, et les troubles mentaux et comportementaux. Par ailleurs, les auteurs observent que la prise de traitements symptomatiques de la MA est statistiquement associée à des coûts hospitaliers plus faibles, quel que soit le type de trajectoire de coût du patient. Conclusions: les dépenses hospitalières et médicamenteuses varient fortement au cours de la maladie d'Alzheimer, et d'un profil de malade à un autre.

Commentaires

Cette étude observationnelle, qui fait appel à des modèles d'analyse complexes, répond à de réelles questions dans le domaine médico-économique (en particulier, pistes d'orientation en termes de prévention des surcoûts, ou pistes d'amélioration des filières hospitalières). L'impact en apparence positif des traitements médicamenteux à visée cognitive sur les dépenses de santé mérite d'être souligné.

Mots-clés

Alzheimer, Coûts, Hospitalisation, Médicaments

Analysé par Sandrine Harston, MSPB Bagatelle

4. Lourida I, Hannon E, Littlejohns TJ, Langa KM, Hypponen E, Kuzma E, et al. **Association of Lifestyle and Genetic Risk With Incidence of Dementia**. JAMA. 2019. [doi:10.1001/jama.2019.9879](https://doi.org/10.1001/jama.2019.9879)

Analyse critique

Association entre le risque lié au mode de vie et à la génétique avec l'incidence de la démence.

Synthèse

Les facteurs de risques liés à la génétique et au mode de vie ont été identifiés dans la maladie d'Alzheimer (MA) et d'autres formes de démence. L'objectif de ce travail est d'analyser si un mode de vie sain peut compenser le risque génétique de démence. L'étude est basée sur la UK Biobank en sélectionnant les sujets de plus de 60 ans. Au total, 196 383 sujets ont été inclus. Un score de risque polygénique a été constitué à partir de tous les polymorphismes identifiés associés à la MA et divisé en quintiles, permettant de classer les individus en risque faible (quintile inférieur), intermédiaire (quintile 2 à 4) ou fort (quintile supérieur). Un score de mode de vie sain a été construit à partir de 4 facteurs de risque établis (le statut tabagique, l'activité physique, le régime alimentaire et la consommation d'alcool) et variait de 0 à 4, un score élevé indiquant un mode de vie sain. Un score pondéré standardisé a ensuite été établi en tenant compte des covariables comme l'âge, le sexe, le niveau d'études, le statut socioéconomique et diverses informations familiales. Le diagnostic de démence était basé sur les dossiers médicaux ou les causes de décès. Le suivi des sujets était effectué depuis l'inclusion en 2006-2010 jusqu'à la date d'analyse en 2017.

Les 196 383 sujets avaient un suivi médian de 8 ans et 1769 cas de démence ont été identifiés. La plupart des sujets montraient 2 (27,7%) ou 3 (40%) activités favorables. Sur le score standardisé, 68,1% étaient classés en comportement favorable et 8,2% en défavorable. Un score de risque génétique élevé était observé chez 27,4% des sujets et un risque faible chez 14% d'entre eux. Le risque de démence augmentait avec le score génétique ainsi qu'avec le score de mode de vie. Il n'y avait pas d'interaction entre le score génétique et de mode de vie. Par conséquent, le risque génétique et le mode de vie sont indépendamment associés au développement d'une démence

Commentaires

Ce travail indique qu'un mode de vie sain ne permet pas de compenser un fond génétique défavorable, mais il met clairement en lumière qu'au sein d'un profil génétique donné, adopter un comportement de vie sain permet de réduire le risque par rapport à ceux ayant un comportement moins vertueux. La définition d'un mode de vie sain reste toutefois discutable. Intégrer l'alcool dans ce score ne me semble pas justifié et le score standardisé semble être une boîte noire assez peu applicable en vie réelle. Ce travail donne quelques directions intéressantes mais l'utilisation de ces scores n'a aucune application pratique utilisable pour le commun des mortels.

Mots-clés

Alzheimer, Comportement, Démence, Génétique

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

5. Mattsson N, Palmqvist S, Stomrud E, Vogel J, Hansson O. **Staging beta-Amyloid Pathology With Amyloid Positron Emission Tomography**. JAMA Neurol. 2019. doi:10.1001/jamaneurol.2019.2214

Analyse critique

Stadification de l'amyloïdopathie avec la Tomographie par émission de positrons (TEP) amyloïde.

Synthèse

L'accumulation des dépôts amyloïdes dans la maladie d'Alzheimer (MA) débute bien avant l'apparition des troubles cognitifs et des anomalies structurales. Une classification de l'évolution de cette accumulation, basée sur des examens anatomopathologiques, a été proposée par Thal et al., mais elle ne peut pas être directement transposée aux études TEP car les marqueurs utilisés sont différents. L'objectif de cette étude était de réaliser une classification des stades de l'amyloïdopathie à partir d'une évaluation longitudinale d'examens TEP et du liquide cébrospinal (LCS). Les sujets de la base de données « Alzheimer's disease neuroimaging initiative » (ADNI) ont été analysés (âge 55 à 90 ans, ≥ 6 ans d'études). Les évaluations cognitives ont permis de distinguer des sujets sans trouble cognitif, MCI et MA. L'amyloïdopathie a été analysée sur deux TEP 18F-florbetapir réalisées à distance (2 ans), et sur le LCS. L'atrophie temporale a été évaluée par mesure de l'épaisseur corticale (IRM 3T). Six cent quarante et un sujets (52,3% d'hommes) ont été analysés. L'absence d'accumulation amyloïde était définie par une TEP négative/LCR négatif, les « accumulateurs » précoces par une TEP négative/LCR positif (les anomalies dans le LCS survenant précocement, avant la positivité de la TEP), et les « accumulateurs » tardifs par une TEP positive/LCR positif. Le stade 1 comprenait les sujets positifs dans un composite précoce (contraste des « accumulateurs » précoces par rapport aux « non accumulateurs »), le stade 2 les sujets positifs dans les composites précoces et intermédiaires (contraste des « accumulateurs » tardifs par rapport aux « non accumulateurs »), et le stade 3 les sujets positifs dans les composites précoces, intermédiaires, et tardifs (contraste des « accumulateurs » tardifs par rapport aux précoces). Les régions identifiées positives pour le composite précoce étaient le précuneus, le gyrus cingulaire (postérieur et isthme), l'insula, le cortex orbitofrontal médial et latéral ; pour le composite tardif : le cortex lingual, péricalcarin, pré et post-central ; pour le composite intermédiaire : plusieurs régions des cortex temporaux, frontaux, le cingulaire antérieur, cuneus, le cortex pariétal supérieur et inférieur, occipital latéral et le putamen. Les sujets au stade 0 avaient un risque de 14,7% (IC 95% 11,2 – 18,1) de passer à un stade supérieur (principalement en stade 1), ceux au stade 1 avaient un risque de 71,4% (IC 95% 50 – 90,9) de progresser, et ceux au stade 2 un risque de 53,1% (42,2 – 64). Ont été classés au stade 3, 16,4% des sujets sans trouble cognitif, 35,2% des sujets MCI et 79,2% des sujets MA. Le déclin cognitif était accéléré au stade 2, l'atrophie temporale entre les stades 2 et 3, et l'élévation des protéines tau dans le LCS existait dès le stade 1. Pour validation, les résultats ont été répliqués dans la cohorte suédoise BioFINDER (TEP amyloïde 18F-flutemetamol).

Commentaires

Cet article propose une stadification de la pathologie amyloïde potentiellement intéressante pour le suivi de cibles thérapeutiques dans les essais cliniques. Il présente plusieurs points forts : grande cohorte, suivi longitudinal jusqu'à 6 ans (pour 139 sujets), résultats validés sur une autre cohorte. Cependant, en dehors de son intérêt dans la recherche clinique, son application en routine peut être limitée du fait de l'accessibilité de la TEP amyloïde, et de la détection possible de l'amyloïdopathie plus précocement sur le LCS, qui est souvent plus accessible. Il est aussi intéressant de voir que 16,4% et 35,2% des sujets sans trouble cognitif et MCI étaient classés en stade 3, ce qui suggère qu'il est important de prendre en compte d'autres éléments que la sévérité de l'amyloïdopathie dans la prédiction de l'évolution des troubles cognitifs (notamment les facteurs démographiques).

Mots-clés

Alzheimer, Epaisseur corticale, MCI, PET

Analysé par Sharmilla Sagnier, UNV Bordeaux

6. Neitzel J, Franzmeier N, Rubinski A, Ewers M, Alzheimer's Disease Neuroimaging I. **Left frontal connectivity attenuates the adverse effect of entorhinal tau pathology on memory.** *Neurology*. 2019;93(4):e347-e57. [doi:10.1212/wnl.00000000000007822](https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007822)

Analyse critique

La connectivité fonctionnelle de repos du cortex frontal gauche atténue les effets délétères sur la mémoire de la taupathie dans le cortex entorhinal.

Synthèse

L'émergence d'études d'imagerie combinant les TEP amyloïdes et tau avec de l'IRM fonctionnelle permet désormais d'étudier plus finement les mécanismes de réserves cognitive et cérébrale dans le contexte de la maladie d'Alzheimer (MA). Ici, les auteurs ont étudié 125 sujets âgés (82 cognitivement normaux et 43 avec un MCI amnésique) de la cohorte ADNI III ayant bénéficié d'une IRM fonctionnelle de repos, d'une TEP-amyloïde, d'une TEP-tau et d'un bilan neuropsychologique.

La sévérité de la taupathie mesurée dans le cortex entorhinal (premiers stades de Braak) était fortement associée aux performances de mémoire épisodique verbale ($\beta = -0,38$, SE = 0,07, $p < 0,001$) alors que la taupathie présente dans les régions relatives aux stades plus élevés de Braak n'expliquait pas la variation de ces performances. Le volume du cortex entorhinal et le statut amyloïde n'étaient pas associés non plus aux performances mnésiques si les résultats de la TEP-tau étaient inclus dans le modèle. L'interaction statistique « connectivité fonctionnelle de repos dans le cortex frontal gauche (LFC) x intensité de la pathologie tau dans le cortex entorhinal » était significativement associée aux performances mnésiques ($\beta = 0,19$, SE = 0,06, $p = 0,003$) : l'association entre la taupathie entorhinale et les faibles performances mnésiques était atténuée par une connectivité fonctionnelle de repos augmentée dans le LFC. Les résultats étaient similaires si on élargissait l'analyse à l'ensemble du réseau de contrôle frontopariétal, dont le LFC est un nœud majeur. L'amyloidopathie ne modulait pas ces interactions statistiques.

Commentaires

Cette étude suggère que la connectivité fonctionnelle de repos dans le cortex frontal gauche et dans l'ensemble du réseau de contrôle frontopariétal (susceptible d'être impliqué dans la flexibilité mentale) peut compenser les conséquences mnésiques délétères de la dégénérescence neurofibrillaire dans le cortex entorhinal. Cet effet est indépendant de la charge amyloïde, soulignant une nouvelle fois que la taupathie est le déterminant clé de l'atteinte cognitive de la MA.

Cette étude est très élégante, mettant en œuvre toute la palette de l'imagerie contemporaine. Il serait intéressant de la confirmer par des analyses longitudinales pour voir si cette connectivité fonctionnelle dans le LFC ralentit le déclin mnésique malgré la progression de la taupathie. Au-delà de préciser les connaissances physiopathologiques sur la MA, cette étude pourrait encourager les recherches en neuromodulation, en utilisant par exemple la résonance magnétique transcranienne (rTMS) pour stimuler la connectivité frontopariétale aux stades précoces de la maladie.

Mots-clés

Amyloïde, IRM, Mémoire, PET, tau, Réserve cognitive

Analysé par Vincent Planche, CMRR Nouvelle Aquitaine

7. Oliveira LM, Nitrini R, Roman GC. **Normal-pressure hydrocephalus: A critical review.** Dement Neuropsychol. 2019;13(2):133-43. [doi:10.1590/1980-57642018dn13-020001](https://doi.org/10.1590/1980-57642018dn13-020001)

Analyse critique

Hydrocéphalie à pression Normale, une revue critique

Synthèse

Les auteurs présentent une revue de la littérature actualisée de l'Hydrocéphalie à Pression Normale (HPN), une des causes principale de démence curable, au moins partiellement. 54 articles ont été sélectionnés de 2012 à 2018 parmi 341 articles repérés par Medline et PubMed. Le diagnostic d'HPN reste difficile et la clinique est inchangée par rapport à la description princeps de Hakim et Adams (trilogie démence, chute et troubles de la marche, incontinence), mais de nouvelles méthodes de mesure du débit sanguin cérébral en particulier par « arterial spin-labelling » (ASL) semblent donner d'excellents résultats prédictifs d'une amélioration après dérivation du Liquide cérébro-spinal. Les HPN symptomatiques ou primitives se présentent de manière analogue. La MA est souvent associée à l'HPN ce qui complique bien sûr les choses... La dérivation du LCS est le meilleur traitement.

Commentaires

Un texte émouvant pour moi sur un sujet qui fut l'objet de ma Thèse de Médecine en 1979... Les choses ont peu changé depuis et l'ASL est assez voisine du pouls cérébral que j'avais analysé à l'époque mais pas publié en dehors de ma Thèse...
L'HPN semble réellement exister... Mais qui la cherche ?

Mots-clés

Démence, Hydrocéphalie à pression normale

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR de Bordeaux

8. Rabin JS, Klein H, Kim DR, Schultz AP, Yang HS, Hampton O, et al. **Associations of Physical Activity and beta-Amyloid With Longitudinal Cognition and Neurodegeneration in Clinically Normal Older Adults**. JAMA Neurol. 2019. [doi:10.1001/jamaneurol.2019.1879](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1879)

Analyse critique

Associations entre activité physique et β amyloïde avec le déclin cognitif et la neurodégénérescence.

Synthèse

De précédentes études ont suggéré un effet bénéfique de l'activité physique régulière dans l'atténuation de l'accumulation d'A β , la préservation de la structure de la matière grise corticale et plus largement dans la prévention de la démence. Dans cet article, les auteurs ont cherché à savoir si l'activité physique pouvait modérer l'association entre la charge amyloïde et (i) le déclin cognitif, mesuré par le score PACC (Preclinical Alzheimer Cognitive Composite), et (ii) la neurodégénérescence (atrophie), mesurée par IRM avec un focus au niveau de la matière grise totale et de l'épaisseur corticale. Des modèles linéaires mixtes ont été utilisés, avec ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et le statut Apoe4 (+volume intracrânien total selon les modèles). Etant donné l'association entre activité physique et santé vasculaire, mais également entre santé vasculaire et déclin cognitif, les auteurs ont examiné dans un second temps si cette association était indépendante de facteurs de risques vasculaires (score de probabilité de survenue d'un évènement vasculaires dans les 10 ans FHS-CVD (Framingham Heart Study Cardiovascular Risk Factor)). Un total de 182 participants cognitivement sains à l'inclusion, issus de la cohorte HABS (Harvard Aging Brain Study) et âgés en moyenne de 73 ans, ont été inclus dans l'étude. Le suivi moyen était respectivement de 6 et 4,5 ans pour les analyses avec le déclin cognitif et la neurodégénérescence. La charge amyloïde, mesurée par PET scan, et l'activité physique, mesurée par le port d'un podomètre pendant 7 jours consécutifs (nombre de pas par jour), étaient mesurées à l'inclusion. Les principaux résultats ont montré qu'en analyse transversale, il n'y avait pas d'association entre l'activité physique et la charge amyloïde, mais que sur le long terme une activité physique plus élevée atténuait l'association négative entre charge amyloïde et déclin cognitif. Cette association était également retrouvée avec l'atrophie de la matière grise mais aussi après ajustement sur les facteurs de risque vasculaire. Lorsque le score composite PACC était décomposé, des associations significatives étaient rapportées avec les tests de mémoire (Mini-mental state examination, Free and cued selective reminding test et Wechsler scale-revised logical memory delayed recall) mais pas de vitesse de traitement (Wechsler adult intelligence scale-revised digit symbol coding test). En conclusion, les auteurs suggèrent qu'une activité physique régulière protège du déclin cognitif et de la neurodégénérescence liés à l'A β chez les personnes âgées asymptomatiques, et que cette association ne serait pas entièrement médiée par des facteurs vasculaires.

Commentaires

Cet article est bien fait et apporte des preuves supplémentaires du bénéfice de l'activité physique régulière chez les personnes âgées, et supporte l'idée d'un effet cumulatif de l'activité physique et d'une bonne gestion des facteurs de risques vasculaires sur la cognition. En l'absence de traitements efficaces anti-A β , le recours à l'activité physique pourrait donc permettre de limiter l'accumulation de A β et pourrait être proposé en complément du traitement quand celui-ci sera disponible. Cependant, notamment dû à la triple interaction activité physique*A β *temps dans les modèles statistiques, les résultats des analyses sont difficilement interprétables d'un point de vue clinique.

Mots-clés

Activité physique, Amyloïde, Déclin cognitif, Neurodégénérescence

Analysé par Perrine André, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

9. Solfrizzi V, Scafato E, Lozupone M, Seripa D, Schilardi A, Custodero C, et al. **Biopsychosocial frailty and the risk of incident dementia: The Italian longitudinal study on aging.** *Alzheimers Dement.* 2019;15(8):1019-28. [doi:10.1016/j.jalz.2019.04.013](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.04.013)

Analyse critique

Fragilité biopsychosociale et risque de démence incidente : l'étude ILSA.

Synthèse

La fragilité est un état qui augmente le risque de survenue d'évènements de santé défavorables, tels que par exemple la démence, l'hospitalisation et le décès. Dans cette étude, trois géiatres ont évalué en insu les items de la GDS-30 et des IADL qui correspondaient le mieux, selon eux, aux items issus des échelles de fragilité psychosociales déjà publiées, afin de développer un construit de fragilité biopsychosociale (FB). La présente étude met à l'épreuve l'hypothèse d'une FB combinant les domaines physique, psychologique et social pour estimer son rôle comme prédicteur de la démence et de ses sous-types à court et long terme. Un échantillon de 5 632 personnes âgées de 65 à 84 ans (d'âge moyen 73,3 et dont 43,9 % sont des femmes), indépendantes ou institutionnalisées, a été sélectionné au hasard sur les listes électorales de 8 municipalités italiennes, après stratification sur l'âge et le sexe. Des modèles à risque proportionnel de Cox ont été utilisés pour évaluer la contribution indépendante de la FB sur 3,5 ans (durée moyenne du suivi : 3,9 ans) et sur 7 ans (durée moyenne du suivi : 7,4 ans) sur le risque de survenue de démence. Les résultats ont montré que tous les paramètres de mesure indiquaient un risque accru de démence (coefficient de risque (HR) 2,16 ; intervalle de confiance à 95 % (IC) 1,07 à 4,37), et plus spécifiquement de démence vasculaire (VaD) (HR 3,21 ; IC 95 % 1,05 à 9,75). De même, après sept ans, le risque de démence, et notamment de VaD, était également plus élevé chez les personnes présentant une FB (respectivement : HR 1,84 ; IC à 95 % : 1,06 à 3,20 et HR 2,53 ; IC à 95 % : 1,08 à 5,91).

Commentaires

A partir d'une large cohorte de personnes âgées sans déficience cognitive au début de l'étude, une définition alternative et potentiellement complémentaire de la fragilité combinant les domaines physique, psychologique et social a été élaborée pour la première fois. Lors du développement d'un modèle de FB, le meilleur modèle a été celui prenant en compte les points 3 ou 10 du GDS-30, qui évaluent le concept de solitude et de non-participation sociale, éléments importants de l'évaluation psychosociale. En effet, les études longitudinales suggèrent que des contacts sociaux plus fréquents et le fait d'avoir un conjoint sont associés à des trajectoires plus favorables du vieillissement cognitif, et, dans cette étude, cet aspect psychosocial a été combiné avec la fragilité physique. Les auteurs de la présente étude ont montré que la FB est associée à un risque plus élevé de développer une démence, en particulier une VaD, à court et long terme. Il apparaît que, comparativement aux résultats issus d'un modèle comprenant la fragilité physique seule (the Cardiovascular Health Study (CHS) criteria), le nombre de personnes ayant développé une démence est légèrement plus élevé. Néanmoins, le nombre de personnes qui sont devenues démentes et qui correspondaient aux critères de la FB était relativement bas. Si l'on considère le nombre croissant de personnes âgées amenées à devenir démentes dans les années à venir, ce modèle pourrait tout de même devenir intéressant en termes de prédiction en santé publique. Enfin, le modèle de la FB semble prendre en compte plus de facteurs de risque pour la VaD que pour la maladie d'Alzheimer (MA) ; il manque toutefois des informations sur les antécédents familiaux de MA par exemple, ce qui pourrait expliquer pourquoi le risque de démence est plus élevé pour la VaD. Les différents phénotypes de la fragilité sont parmi les principaux problèmes de santé associés au vieillissement, et la vulnérabilité des personnes âgées à risque de développer une démence ne semble pas être entièrement prise en compte par la perspective biologique (l'accumulation de déficits ou sur les déficits physiques) ; le modèle de la FB peut donc ajouter une valeur significative tant dans l'évaluation que dans le ciblage des interventions auprès de personnes âgées fragiles.

Mots-clés

Alzheimer, Démence, Démence vasculaire, Fragilité

Analysé par Alfonso Zamudio Rodriguez, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

10. Tan ECK, Johnell K, Bell JS, Garcia-Ptacek S, Fastbom J, Nordstrom P, et al. **Do Acetylcholinesterase Inhibitors Prevent or Delay Psychotropic Prescribing in People With Dementia? Analyses of the Swedish Dementia Registry.** Am J Geriatr Psychiatry. 2019. [doi:10.1016/j.jagp.2019.06.008](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.06.008)

Analyse critique

Les inhibiteurs de l'acetylcholinesterase permettent-ils de prévenir ou éviter la prescription de psychotropes chez les personnes ayant une démence ? Analyses du registre suédois des démences.

Synthèse

Les troubles psychocomportementaux des démences (TPCD) sont fréquents et ont des impacts sur la qualité de vie, le stress des aidants et l'entrée en institution des patients. Les recommandations sont d'utiliser des stratégies non médicamenteuses avant de prescrire des psychotropes (sauf situations urgentes). Il est recommandé en particulier d'éviter les antipsychotiques qui peuvent avoir des effets secondaires significatifs. Les effets des inhibiteurs des cholinesterases (IchE) sur les TPCD sont controversés mais certaines études ont montré que la prescription de psychotropes pouvait être différée chez les patients recevant des IchE. La question posée ici est de savoir si la prescription d'IchE permet d'éviter la prescription de psychotropes chez les sujets présentant une démence, via l'exploitation d'un registre suédois ayant rassemblé les données de 28 078 patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) et démences mixtes et de 2013 patients atteints de maladie à corps de Lewy (MCL) et démences parkinsoniennes, de 2007 à 2015. Après exclusion des patients prenant des psychotropes à l'inclusion (38,1%) 17 763 patients ont été étudiés. Des ajustements statistiques ont été faits pour tenir compte des différences de caractéristiques initiale entre les sujets prenant et ne prenant pas d'IchE (propensity score), et des modèles de Cox ont été utilisés pour estimer les « hazard ratios » et intervalles de confiance à 95% des variables d'intérêt (prise de psychotropes) en fonction de la prise d'IchE et de la dose prescrite. Les analyses ont été restreintes aux patients dont le traitement par IchE a été initié durant l'étude, pour avoir moins de biais. Résultats : les 17 763 patients avaient environ 79 ans, 57% étaient des femmes, et 69,1% avaient pris au moins une fois un IchE (donepezil 49%, galantamine 27,7%, rivastigmine 23,3%). Comparés aux patients non traités, les patients traités étaient plus jeunes, plus souvent des femmes, avec un MMS plus élevé, vivant à domicile, sans aide professionnelle, avec moins d'antécédents psychiatriques. Durant une période de suivi de 3 ans environ, 56,1% (9 959) ont eu une initiation de traitement psychotrope : 17,2% un antipsychotique, 33% un anxiolytique, 29,5% un hypnotique, et 35,2 % un antidépresseur. Par rapport aux patients ne recevant pas d'IchE, ceux qui en recevaient avaient moins de prescriptions d'antipsychotiques et d'anxiolytiques, mais pas moins de prescriptions d'hypnotiques ou d'antidépresseurs. Les patients prenant de faibles doses d'IchE étaient plus à risque de prescriptions de psychotropes que ceux qui prenaient de fortes doses. La prise d'IchE était associée à une moindre prise d'antipsychotiques dans tous les groupes de diagnostic sauf la MCL. La prise d'IchE était associée à la prise d'hypnotiques chez les plus de 80 ans, et à plus d'antidépresseurs chez les femmes. Ces résultats ont déjà été retrouvés dans certaines études : une étude finlandaise de 70 719 patients avait trouvé une relation inverse entre prise d'IchE et psychotropes. De même, une étude en EHPAD incluant 1249 résidents avait retrouvé que les patients traités par rivastigmine avaient un risque moindre de prescription de neuroleptiques que ceux qui n'étaient pas sous IchE. D'autres études par contre ont trouvé que les patients sous IchE avaient plus de risque d'être aussi sous neuroleptiques, ou n'ont pas retrouvé de lien entre les deux prescriptions.

Commentaires

Les forces de l'étude sont le grand nombre de sujets, issus de larges cohortes de patients traités en consultations mémoire en Suède, et l'inclusion des patients ayant une MCL. La population est particulière en ce sens qu'elle ne prenait pas de psychotropes à la base, mais cela était nécessaire pour la question posée, c'est-à-dire l'initiation de psychotropes en fonction de la prescription d'IchE. Il reste que l'étude est observationnelle et l'association IchE/moins de neuroleptiques et hypnotiques peut être liée à d'autres facteurs que ceux étudiés. L'effet dose est intéressant, et semble soutenir la validité de l'association, de même que l'absence d'association IchE/moins de neuroleptiques dans la maladie à corps de Lewy. Ces résultats sont une autre bonne raison de pouvoir continuer à prescrire les IchE.

Mots-clés

Alzheimer, Démence, Psychotropes, Maladie à corps de Lewy, Médicament, Symptômes psychologiques et comportementaux

Analysé par **Sophie Auriacombe, CMRR Nouvelle Aquitaine**

© BiblioDem

11. van Loenhoud AC, van der Flier WM, Wink AM, Dicks E, Groot C, Twisk J, et al. **Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease: A paradoxical relationship**. *Neurology*. 2019;93(4):e334-e46. [doi:10.1212/wnl.00000000000007821](https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000007821)

Analyse critique

Réserve cognitive et progression clinique dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

La réserve cognitive (RC) est la capacité du cerveau à préserver la cognition malgré la présence de dégâts cérébraux et pourrait être un déterminant clé de la progression clinique de la maladie d'Alzheimer (MA). Il n'y a pas de consensus sur la définition de la RC, certains auteurs utilisant des mesures approchées comme le niveau d'études ou la profession et peu d'études se sont intéressées à l'influence de la RC sur la progression clinique de la MA. Les auteurs proposent d'analyser la RC et la progression clinique de la MA en utilisant une mesure (plus directe) en neuroimagerie de la RC chez les sujets positifs pour l'amyloïde de tout statut (normal, MCI et MA). Les données sont issues de l'étude ADNI et a permis d'inclure 839 sujets positifs pour l'amyloïde, dont 175 normaux, 437 MCI et 227 MA. La RC est basée sur les altérations du cerveau mesurées en IRM. Elles comprennent les volumes de matière grise (MG) totaux ou des zones temporopariétale ou de l'hippocampe et des hypersignaux de la substance blanche (HSB). Un score a été créé en comparant le niveau d'altération cérébrale attendu selon le niveau cognitif observé au niveau d'altération observé à l'IRM. Plusieurs scores ont été calculés en tenant compte des caractéristiques du sujet pour les atteintes de la MG et les HSB. Un score élevé indique une bonne RC.

Des modèles de Cox montrent que le risque de démence est plus faible pour des scores élevés de MG totale ou temporopariétale, aussi bien chez les sujets normaux que les MCI. En termes de déclin cognitif, un déclin plus faible était observé pour les scores élevés (donc meilleure RC) chez les normaux et les MCI, mais le déclin apparaissait plus marqué pour les scores élevés chez les déments.

Commentaires

Ces résultats confirment qu'une RC élevée retarde l'entrée au stade de démence, mais qu'une fois le stade de démence atteint, l'évolution cognitive devient catastrophique. Les auteurs semblaient surpris de ce dernier résultat qui a déjà été observé sur des cohortes populationnelle. Ce travail indique que la RC semble encore active au stade MCI, ce qui suggère que l'évaluation du pronostic doit être pondérée par cet aspect. La mesure de RC proposée apparaît relativement complexe à mettre en œuvre même si les auteurs considèrent qu'il suffit de mesurer l'atrophie du lobe médio temporal et d'un MMS pour créer le score de RC.

Mots-clés

Alzheimer, Imagerie, Réserve cognitive

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health



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. Kapogiannis D, Mustapic M, Shardell MD, Berkowitz ST, Diehl TC, Spangler RD, et al. **Association of Extracellular Vesicle Biomarkers With Alzheimer Disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging**. JAMA Neurol. 2019. [doi:10.1001/jamaneurol.2019.2462](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.2462)
Mots-clés : Alzheimer, Biomarqueurs, prédiction

Analysé par Morgane Linard, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

2. Li H, Habes M, Wolk DA, Fan Y, Alzheimer's Disease Neuroimaging I, the Australian Imaging B, et al. **A deep learning model for early prediction of Alzheimer's disease dementia based on hippocampal magnetic resonance imaging data**. Alzheimers Dement. 2019;15(8):1059-70. [doi:10.1016/j.jalz.2019.02.007](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2019.02.007)

Mots-clés : Alzheimer, Hippocampe, Imagerie, Prédiction

Analysé par Marion Pech, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

3. Santabarbara J, Gracia-Rebled AC, Lopez-Anton R, Tomas C, Lobo E, Marcos G, et al. **The effect of occupation type on risk of Alzheimer's disease in men and women**. Maturitas. 2019;126:61-8. [doi:10.1016/j.maturitas.2019.05.008](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.05.008)

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Profession, Sexe

Analysé par Aline Thomas, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Schneider LS, Thomas RG, Hendrix S, Rissman RA, Brewer JB, Salmon DP, et al. **Safety and Efficacy of Edonepic Maleate for Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Phase 2 Randomized Clinical Trial**. JAMA Neurol. 2019. [doi:10.1001/jamaneurol.2019.1868](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.1868)

Mots-clés : Alzheimer, Démence, traitement

Analysé par Anamaria Bogdan, CMRR de Nice