

BIBLIODem

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

Volume 17, numéro 3, Avril 2020

Nombre de Références retenues : **9**

La veille bibliographique est réalisée chaque semaine à partir de la base de données bibliographique PubMed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) qui répertorie la littérature scientifique internationale.

Les bulletins 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. Barthelemy NR, Li Y, Joseph-Mathurin N, Gordon BA, Hassenstab J, Benzinger TLS, et al. **A soluble phosphorylated tau signature links tau, amyloid and the evolution of stages of dominantly inherited Alzheimer's disease.** Nat Med. 2020;26(3):398-407. [doi:10.1038/s41591-020-0781-z](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0781-z)

Analyse critique

Une « signature » de protéines tau phosphorylées solubles relie tau, Abeta, et l'évolution clinique et préclinique des formes autosomiques dominantes de maladie d'Alzheimer

Synthèse

L'histoire naturelle précise du développement de la tauopathie dans la maladie d'Alzheimer (MA) reste mal connue. Les auteurs de cette étude se sont appuyés sur la cohorte DIAN (Dominantly Inherited Alzheimer Network) pour étudier l'évolution temporelle des marqueurs biologiques de tauopathie au stade présymptomatique et symptomatique de la MA. En effet, le début des symptômes cliniques de la MA est très prévisible chez les sujets de cette cohorte, porteurs d'une mutation causale, ce qui permet d'étudier les modifications biologiques et anatomiques en lien avec la maladie en fonction de l'année estimée de début des symptômes. La spectrométrie de masse a permis de déterminer les concentrations de différentes formes phosphorylées de protéine tau dans le liquide cébrospinal (LCS) de ces sujets. La phosphorylation pathologique "site spécifique" de la protéine tau débutait de manière quasi-concomitante à la pathologie amyloïde (mesurée en PiB-PET) presque 20 ans avant le début des symptômes avec tout d'abord la thréonine 217 (-21 ans), puis la thréonine 181 (-19 ans), puis une augmentation de la concentration de la protéine tau totale (-17 ans), etc. La concentration en protéine tau phosphorylée sur les thréonines 217 et 181 diminuait ensuite significativement peu avant l'apparition des symptômes alors que la tau totale continuait à monter. De la même manière, la concentration en protéine tau totale dans le LCS augmentait linéairement avec le déclin cognitif alors que la concentration des formes phosphorylées sur les thréonines 217 et 181 diminuait avec l'aggravation des fonctions cognitives et que la forme phosphorylée sur la Sérine 202 restait très stable au cours de l'évolution de la maladie. La présence de dégénérescence neurofibrillaire mesurée en TEP-Tau n'était mesurable que peu de temps avant l'apparition des troubles cognitifs.

Commentaires

Cette étude apporte des conclusions nouvelles sur la biologie de la MA en premier lieu, mais également sur l'interprétation clinique des résultats des biomarqueurs du LCS et sur les différences d'informations livrées par la TEP-Tau (dégénérescence neurofibrillaire insoluble, sans doute tardive) et la mesure des concentrations en protéines tau et tau phosphorylée solubles dans le LCS. Même dans la forme autosomique dominante de la MA, où la théorie de la cascade amyloïde est très largement acceptée, on s'aperçoit ici que les premières anomalies de phosphorylation de tau sont contemporaines de l'amyloïdopathie (du moins telle qu'elle est mesurée en PiB-PET) et qu'il s'agit donc de phénomènes très précoces dans la physiopathologie de la maladie. Cela renforce l'idée que la protéine tau est une bonne cible pharmacologique pour un traitement « disease-modifier » mais que cela est complexe étant donné le caractère très dynamique de sa phosphorylation pathologique.

La cohorte DIAN est unique pour étudier la phase pré-symptomatique de la MA mais on ne doit pas oublier que les premiers stades physiopathologiques sont probablement différents dans la forme sporadique. De plus, cette étude donne l'apparence d'une étude longitudinale mais il ne s'agit en fait que d'une concaténation de cas à différents âges estimés de début des symptômes. Les auteurs ont tenté dans cet article d'étendre leur résultats à la forme sporadique de la MA mais les analyses transversales ne permettent pas vraiment de conclure. Des analyses longitudinales sont désormais nécessaires pour confirmer cette « dynamique » de phosphorylation de la protéine tau.

Mots-clés

Amyloïde, Démence, Pathophysiologie, Tau

Analysé par Vincent Planche, CMRR de Bordeaux

2. Ducharme S, Dols A, Laforce R, Devenney E, Kumfor F, van den Stock J, et al. **Recommendations to distinguish behavioural variant frontotemporal dementia from psychiatric disorders**. Brain. 2020. [doi:10.1093/brain/awaa018](https://doi.org/10.1093/brain/awaa018)

Analyse critique

Recommandations pour distinguer le variant comportemental des démences fronto-temporales des pathologies psychiatriques

Synthèse

Le variant comportemental de la DFT et plusieurs pathologies psychiatriques, telles que dépression majeure, trouble bipolaire, schizophrénie, TOC, troubles du spectre autistique et troubles de la personnalité présentent de nombreux points communs sur le plan clinique. Environ 50% des patients DFT présentent un diagnostic de pathologie psychiatrique (PP) au début de leur maladie et le délai diagnostic est souvent de 5 à 6 ans. Pour le moment, le diagnostic différentiel repose surtout sur la clinique et l'imagerie, en l'absence de biomarqueurs.

Les auteurs (groupe d'experts internationaux au sein d'un consortium – Neuropsychiatric International Consortium for FTD) ont entrepris une revue de littérature de 1992 à 2017 pour identifier les meilleurs marqueurs cliniques et paracliniques pour différencier DFT et PP. Pour chaque domaine étudié, 3 ensembles de « critères » ont été proposés : les critères de base minimum (minimal requirements), les recommandations cliniques, et les outils nécessitant encore validation. Ils sont tous présentés dans des tableaux de 1 à 7.

Résultats : il est impossible de reproduire l'ensemble des résultats pour chaque domaine, et nous rapportons ici seulement les principaux, ainsi que la partie « minimal requirements ».

Pour l'histoire de la maladie, importance d'un recueil complet des premiers signes neurologiques et psychiatriques, de l'âge de début des troubles, et de préférence avec un informant, étant donné l'anosognosie fréquente. Un début jeune adulte oriente plutôt vers une PP.

1 Les échelles cliniques de DFT ont surtout servi à différencier DFT des autres démences. La Frontal Behavioral Inventory (FBI) est utile dans ce cadre, mais le score global ne différencie pas bien DFT de PP. L'échelle française DAPHNE basée sur les critères de Rascovsky (2011) est utile pour différencier DFT d'un trouble bipolaire. L'échelle DFT vs PP de Ducharme et coll (2019), check-list de 17 items, semble prometteuse mais nécessite encore validation. Minimum : les échelles de critères internationaux de DFT.

2 L'évaluation psychiatrique : des symptômes tels qu'apathie, désinhibition ou compulsions sont communs aux DFT et PP, cependant les patients DFT remplissent rarement les critères DSM5 de pathologies psychiatriques. De l'importance de consultations multidisciplinaires neurologues / psychiatres / gériatres. En général, la détresse émotionnelle est moindre dans les DFT, et l'insight est plus important dans les PP. Il n'y a pas d'échelle validée de symptômes psychiatriques permettant de différencier DFT et PP, la NPI ne semble pas utile dans ce cadre.

Minimum : évaluation par un psychiatre en plus du neurologue/gériatre et avis coordonné, utilisation des critères DSM-5 des PP.

3 Examen physique et neurologique

Les signes neurologiques sont bien sûr très en faveur d'une pathologie neurologique, surtout aphasie, apraxie etc. mais aussi une atteinte oculomotrice ou des signes de SLA. Les symptômes parkinsoniens sont fréquents dans les DFT, mais existent aussi dans les PP, d'origine iatrogène. Minimum : recherche de syndrome parkinsonien, oculomoteur et maladie du motoneurone (EMG en cas de doute).

4 Tests cognitifs

A. de première intention (bedside)

Ils n'ont pas été élaborés pour différencier DFT de PP et dans l'ensemble leur performance ne sera pas optimale pour ce propos. Le MMS est peu sensible aux DFT et on préférera une MoCA, complétée éventuellement de BREF ou autres tests courts de fonctions exécutives. Cependant une atteinte de type exécutive n'est pas non plus très efficace pour différencier DFT de PP.

Minimum : MoCA ou autre test bref comportant évaluation des fonctions exécutives. Screening de cognition sociale avec un informant.

B. Examen neuropsychologique

Les fonctions exécutives sont souvent atteintes aussi bien dans les DFT que les PP. De plus, les fonctions exécutives ne sont pas toujours atteintes dans les DFT contrairement à ce que l'on croit souvent. Des atteintes instrumentales du langage ou des praxies sont des arguments forts en faveur de DFT. L'aspect évolutif des troubles est aussi très important, la notion de déclin est en faveur d'une pathologie de type neurodégénérative plutôt que d'une PP.

Minimum : évaluation complète attention/fonctions exécutives, mémoire de travail, langage, mémoire, praxies.

C Cognition sociale

Le terme recouvre plusieurs compétences variées telles que reconnaissance des émotions, théorie de l'esprit, empathie, morale... Des déficits dans ces domaines sont rapportés dans les DFT, mais là encore peu d'études comparent DFT et PP. L'une d'entre elles rapporte une meilleure reconnaissance des émotions chez les patients déprimés que chez les patients DFT (Bertoux, 2012). Enfin, la cognition sociale ne serait pas indemne chez les patients PP, notamment autistes et schizophrènes. Les questionnaires élaborés pour la recherche dans ce domaine attendent leur validation, y compris transculturelle.

Minimum : reconnaissance émotions visages Ekman, SEA ou mini SEA.

5 Imagerie

A. Structurale

La présence d'une atrophie frontale et/ou temporale fait passer le diagnostic de possible à probable pour une DFT dans les critères de Rascovsky, c'est dire son importance. C'est l'examen d'imagerie à réaliser en priorité. Il manque toutefois de sensibilité. Les analyses volumétriques, et surtout l'observation d'une atrophie progressive lors d'examens successifs amélioreraient la sensibilité de cet examen.

B. Imagerie nucléaire

La TEP est utile en cas de normalité de l'IRM, ou en cas de résultat limite, cependant plusieurs PP comportent des anomalies métaboliques (40% dans une cohorte de patients PP de début tardif). Une TEP normale tendra à exclure un diagnostic de DFT.

Minimum : IRM avec T1, FLAIR et coupes coronales (scanner si IRM non disponible ou contre-indiquée), TEP si IRM « négative » ou ambiguë.

Minimum : IRM encéphalique

6 Biomarqueurs

Pour le moment les biomarqueurs du LCR servent surtout à éliminer une pathologie de type Alzheimer, en l'absence de biomarqueurs de DFT, attendus avec grand intérêt. Une augmentation isolée de tau, sans baisse d'Abeta 42, est en faveur d'une DFT. Les neurofilaments, marqueurs non spécifiques de neurodégénérescence, dans le sang et le LCR, semblent utiles pour différencier DFT de PP. Ils se développent en France en ce moment.

Minimum : aucun

7 Génétique

Trente à 50% des patients atteints de DFT ont des antécédents familiaux de DFT. Des mutations MAPT et Progranuline surviennent surtout chez des patients ayant des antécédents familiaux assez marqués, alors que les mutations C9ORF72 peuvent apparaître sans antécédents connus. Beaucoup d'autres gènes plus rares peuvent être en cause (CHMP2B, VCP, TBK1, T1A1, OPTN, TARDBP, CCNF, CHCHD10).

Une des difficultés en pratique est le diagnostic de DFT liée à C9ORF72 vs PP. L'expansion serait pathologique à partir de 30 répétitions, la pénétrance est complète, mais l'âge de début est très variable. Les symptômes psychiatriques prodromaux sont très fréquents, et l'évolutivité peut être faible ce qui égare le diagnostic d'autant plus longtemps. Et l'imagerie peut être normale. Les troubles psychiatriques sont de type psychotiques, TOC, bipolaire. On sait aussi que certains troubles bipolaires vont se compliquer de tableaux démentiels dont certains sont des DFT. L'intrication est donc importante, et en tous cas justifie une recherche de mutation C9ORF72 devant un tableau psychiatrique inexpliqué de début tardif.

Minimum : avoir accès à un laboratoire de diagnostic génétique

Discussion :

Un algorithme diagnostique est proposé, basé sur la revue de littérature. Les auteurs pensent que la plupart des consultations spécialisées se basent déjà sur ces recommandations, mais ils insistent sur :

- Inclure un test de cognition sociale dans le bilan neuropsychologique/comportemental
- Importance d'une IRM de préférence 3D haute résolution et d'analyses volumétriques si possible
- L'intérêt du dosage des neurofilaments sang et LCR
- Le screening C9ORF72 chez tous les patients suspects de DFT dont le tableau est très psychiatrique et qui n'ont pas les critères de DFT probable.

Commentaire

Comme le reconnaissent les auteurs dans leur conclusion, et même après avoir lu toutes les recommandations....le diagnostic différentiel DFT/PP reste bien difficile en l'absence de biomarqueurs de DFT. Ces biomarqueurs sont une priorité de recherche.

L'article est utile aux cliniciens confrontés à ces questions, ne serait-ce que pour vérifier qu'ils sont bien au point et qu'ils ont à disposition les outils les plus pertinents. Il est utile aussi à ceux qui veulent se former à ce diagnostic différentiel.

On ne peut qu'insister sur la nécessaire coopération entre psychiatres et neurologues/gériatres pour réussir ces diagnostics différentiels. De façon pratique, il est parfois tellement difficile de se positionner sur un diagnostic que seul un suivi prolongé (parfois très prolongé), avec des allers-retours neurologie/gériatrie/psychiatrie, permet finalement de conclure à la présence ou non d'une maladie neurodégénérative.

Mots-clés

Démence frontotemporale, Diagnostic différentiel, Pathologies psychiatriques

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Nouvelle Aquitaine

3. Edjolo A, Dartigues JF, Peres K, Proust-Lima C. **Heterogeneous long-term trajectories of dependency in the elderly: the PAQUID cohort, a 22-year population-based study.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020. [doi:10.1093/gerona/glaa057](https://doi.org/10.1093/gerona/glaa057)

Analyse critique

Des trajectoires hétérogènes de la dépendance au long court : La cohorte PAQUID, une étude en population sur 22 ans.

Synthèse

Les populations humaines vieillissant, le nombre de pathologies chroniques augmentent et l'entrée en dépendance devient un élément altérant la qualité de vies des aînés. L'histoire naturelle de la dépendance est assez mal connue alors que l'hétérogénéité des parcours selon les individus est flagrante. Les auteurs proposent d'évaluer l'hétérogénéité de l'évolution des capacités fonctionnelles sur un temps long dans l'étude PAQUID, une cohorte de personnes âgées vivant initialement à leur domicile dans deux départements du sud-ouest de la France. Les capacités fonctionnelles ont été évaluées par les échelles IADL de Lawton et ADL de Katz, mais au lieu de considérer ces échelles comme de simples seuils (dépendant ou non) ou des scores, les auteurs ont modélisé la dépendance comme un processus continu (latent, donc non observé) dont les scores ADL/IADL observés sont des représentations imparfaites. Un suivi longitudinal sur 22 ans avec des visites tous les 2 à 3 ans permet d'évaluer l'évolution de ce processus de dépendance jusqu'au décès. L'échantillon est constitué de 3 238 participants dont le décès a été observé, les individus encore vivants à la dernière visite étant exclus.

Le modèle a permis d'identifier 5 trajectoires de dépendance distinct. Un groupe représentant 8,2% de l'échantillon ne montre aucune dépendance au cours du suivi. Ce sont essentiellement des hommes ayant le certificat d'études primaires (CEP, considéré comme un marqueur de haut niveau d'études dans cette cohorte) en couple, relativement jeunes initialement (70,9 ans) mais qui meurent jeunes (76,4 ans) de tumeurs. Un second groupe (39,7%) est constitué de sujets ayant une dépendance faible au cours du suivi. Ils meurent avec une dépendance modérée avec seulement des difficultés partielles à faire les courses. Le troisième groupe (25,6%) correspond à une dépendance modérée persistante et meurent à un niveau de dépendance modéré avec des difficultés totales à faire les courses et partielles à utiliser les transports. Par rapport au groupe à dépendance faible, on y trouve davantage de femmes, de démence au cours du suivi et des niveaux de dépendance initiaux plus dégradés. Le quatrième groupe (11,7%) est constitué de sujets constamment à des niveaux élevés de dépendance avec des caractéristiques proches du groupe précédent, avec un rôle plus marqué de la démence. Le dernier groupe (14,8%) est constitué de sujets commençant à des niveaux de dépendance plus faibles que les 2 groupes précédents mais montrent une accélération rapide du déclin fonctionnel 10 ans avant le décès. Comme dans le groupe précédent, le rôle de la démence est marqué.

Globalement, l'entrée en dépendance est observée entre 2 et 13,5 ans avant le décès. L'entrée en dépendance modérée, caractérisée par la difficulté totale à faire ces courses, apparaît de 2 à 9 ans avant le décès selon le groupe. Environ la moitié des sujets vont décéder sans ou à un niveau faible de dépendance mais 27% vivront plusieurs années avec de fortes limitations fonctionnelles en ayant besoin d'aide au moins 2 à 4 ans avant le décès.

Commentaires

Ce travail montre la relative hétérogénéité des évolutions vers la dépendance. Il souligne que beaucoup vont vivre leur vieillesse sans trop de limites fonctionnelles mais il souligne également le besoin d'aides dans le parcours de certains profils, souvent associés à l'apparition d'une démence. En effet, le poids de la démence dans les groupes les plus péjoratifs est majeur.

Mots-clés

Démence, Dépendance

Analysé par Luc Letenneur, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

4. Fowler NR, Perkins AJ, Gao S, Sachs GA, Boustani MA. **Risks and Benefits of Screening for Dementia in Primary Care: The Indiana University Cognitive Health Outcomes Investigation of the Comparative Effectiveness of Dementia Screening (IU CHOICE) Trial.** J Am Geriatr Soc. 2020;68(3):535-43. [doi:10.1111/jgs.16247](https://doi.org/10.1111/jgs.16247)

Analyse critique

Risques et bénéfices du dépistage de la démence en soins primaires : Investigation des critères de santé cognitive à l'Université d'Indiana au travers d'un essai comparatif de l'efficacité du dépistage de la démence.

Synthèse

La question des bénéfices/risques du dépistage de la démence Alzheimer et autres syndromes apparentés (ADRD) parmi des patients du soin primaire, jusqu'ici peu exploré, est posée. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé (IU CHOICE) en deux groupes : avec ou sans dépistage, chez des patients asymptomatiques de consultation de soins primaires en zone urbaine, périurbaine ou rurale.

Au total, 4005 patients de plus de 65ans ont été inclus (moy. âge : 74.2ans), parmi lesquels 2008 dans le groupe dépistage et 1997 dans le groupe témoin (soins primaires courants + orientation vers un centre mémoire si besoin). Les outils de screening étaient le MIS et le Mini-Cog (3 mots du MMSE encodage/rappel + le test de l'horloge). Les patients présentant un score de dépistage positif (soit MIS, soit Mini Cog) étaient rappelés par téléphone pour une visite d'évaluation diagnostique (Aging Brain Care Medical Home) et proposition de prise en charge en cas de diagnostic ADRD (ABC-MedHome program). Les critères d'évaluation principaux étaient l'index de qualité de vie liée à la santé (HUI) à 12 mois, les symptômes dépressifs (Patient Health Questionnaire-9) et anxieux (Generalized Anxiety Disorder seven-item scale) à 1 mois, et les critères secondaires, l'utilisation des services de soins (urgences, hospitalisations).

Les résultats montrent d'une part, aucune différence entre les 2 groupes dépistage/non dépistage sur l'index qualité de vie du patient, mais par ailleurs, pas de différence en termes de symptomatologies dépressive et anxieuse. De même, sur les critères secondaires recours aux soins, et impact du dépistage sur la reconnaissance des nouveaux cas, aucune différence entre les 2 groupes n'a été relevée.

Les auteurs concluent à des résultats sous tendant une absence de bénéfice ou de risque du dépistage de la démence en soin primaire. Mais les données manquantes (HUI 42% à 12mois), le faible taux de screening positifs (7,7%) et le taux élevé de refus de suivi post screening positif, pourraient expliquer ces résultats.

Commentaires

Outre les limites discutées dans l'article qui amène à conclure à une faible puissance de l'étude, les auteurs pointent combien mener des personnes à travers un cheminement, du screening au traitement, est un challenge. En effet, seuls 34% (n=43) des patients dépistés positifs en soins primaires ont accepté le rendez-vous pour une visite d'évaluation diagnostique et de suivi en cas de diagnostic ADRD. Ce résultat à lui seul suggère l'absence d'intérêt du dépistage de la démence en soin primaire. La même étude, effets du dépistage ADRD en termes de bénéfices et risques, mais cette fois sur l'entourage familial, est en cours pour complément.

Mots-clés

Démence, Dépistage, Médecin généraliste

Analysé par Nadine Raoux, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

5. Itzhaki RF, Golde TE, Heneka MT, Readhead B. **Do infections have a role in the pathogenesis of Alzheimer disease?** Nat Rev Neurol. 2020;16(4):193-7. [doi:10.1038/s41582-020-0323-9](https://doi.org/10.1038/s41582-020-0323-9)

Analyse critique

Les infections ont-elles un rôle dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer ?

Synthèse

L'hypothèse de l'implication d'agents infectieux dans la maladie d'Alzheimer (MA) n'est pas nouvelle et a longtemps été déconsidérée par la communauté scientifique. Néanmoins, certaines découvertes récentes ont ranimé l'intérêt pour cette hypothèse comme en témoigne la tenue d'un débat sur la question au dernier congrès de l'AAIC en juillet 2019.

Cet article donne la parole à 4 experts ayant participé à ce débat : R. Itzhaki (domaine de recherche principal : implication des virus dans la MA), T. Golde (hypothèse amyloïde et implication du système immunitaire dans la MA), M. Heneka (interactions entre immunologie et neurodégénérescence) ainsi que B. Readhead (interaction entre hôte et microbiome cérébral dans la MA).

Quatre principales questions leur ont été posées :

- Qu'est-ce que la « théorie infectieuse » dans la MA et pourquoi y a-t-il un renouveau concernant l'intérêt pour cette théorie ?
- Qu'en est-il des preuves existantes ?
- Comment cette théorie pourrait-elle être testée dans de futures études ?
- Quelles sont les potentielles implications thérapeutiques de cette recherche ?

Commentaires

Si cet article ne permet pas de se faire une idée précise concernant les résultats des recherches sur l'hypothèse infectieuse (le format ne s'y prête pas et de nombreuses revues sur le sujet traitent mieux la question), ce débat d'experts éclaire sur ce qu'il reste à faire pour confirmer ou infirmer cette hypothèse infectieuse et sur la place donnée à cette hypothèse dans le monde scientifique aujourd'hui. Si les experts ont des avis divergents sur la plausibilité de cette hypothèse, ils sont tous d'accord sur un point : une réponse, quelle qu'elle soit, est attendue...

Mots-clés

Alzheimer, Infections, Virus

Analysé par Morgane Linard, Inserm1219 Bordeaux Population Health

6. Lohmeyer JL, Alpinar-Sencan Z, Schick Tanz S. **Attitudes towards prediction and early diagnosis of late-onset dementia: a comparison of tested persons and family caregivers.** Aging Ment Health. 2020:1-12. [doi:10.1080/13607863.2020.1727851](https://doi.org/10.1080/13607863.2020.1727851)

Analyse critique

Attitudes envers la prédiction et la détection précoce de la démence : une comparaison des personnes testées et de leurs aidants familiaux.

Synthèse

Le changement de la définition de la démence, incluant les marqueurs biologiques, a conduit à une nouvelle perception de la démence qui débute par un stade préclinique asymptomatique durant lequel des biomarqueurs de la pathologie Alzheimer sont présents. Dans ce cadre, la notion de MCI prend d'autant plus d'importance. Se posent alors l'intérêt du diagnostic précoce et de la compréhension et la perception du résultat de ce diagnostic par les patients et leurs aidants familiaux. Les auteurs ont inclus 44 participants (32 aidants et 12 patients) pour une étude qualitative sur différents centres d'Allemagne centrale et de l'ouest en face à face avec les patients et en focus groupe avec les aidants pour évaluer la perception de l'annonce du diagnostic. Plusieurs aspects sont analysés : Les patients MCI ou les aidants de MCI ne comprennent pas vraiment ce diagnostic, trop flou et incertain, alors que les personnes/aidants ayant un diagnostic de démence ont une compréhension plus claire du diagnostic. Les problèmes d'un diagnostic précoce sur le plan moral et social est abordé sous différents aspects : les patients vivent l'annonce comme un choc émotionnel alors que les aidants voient que le test va clarifier la situation. Certains participants voient dans l'annonce précoce une opportunité de traitement mais l'absence de thérapeutique efficace ne plaide pas pour une détection précoce pour d'autres. La détection précoce est vue comme une possibilité de suivi et d'accès aux spécialistes, mais certains participants critiquent le faible support apporté par les cliniques mémoire allemandes (en particulier pour tout ce qui relève du paramédical et social). Le suicide a été abordé par les participants, avec en sous-jacent la notion d'autodétermination de son devenir.

Commentaires

Article à lire absolument car impossible à résumer. L'introduction concernant le changement de paradigme de la définition de la démence est passionnant, les différents extraits des témoignages éclairent très fortement les différents aspects abordés dans les focus groupes et remet le patient ou leurs aidants au centre du débat.

Mots-clés

Démence, Diagnostic

Analysé par Luc Letenneur, Inserm 1219 Bordeaux Population Health

7. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. **Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement.** *Jama.* 2020;323(8):757-63. [doi:10.1001/jama.2020.0435](https://doi.org/10.1001/jama.2020.0435)

Analyse critique

Dépistage des troubles cognitifs chez la personne âgée. Recommandations du groupe de travail américain sur les services préventifs.

Synthèse

The US Preventive Services Task Force (USPSTF) est un groupe de travail américain indépendant et bénévole constitué d'experts en matière de prévention des maladies et de médecine factuelle. Dans cette déclaration, la Task Force met à jour ses recommandations concernant le dépistage de troubles cognitifs chez la personne âgée sans symptômes de déficience cognitive et vivant en communauté ou dans des établissements de vie autonome. Leur revue systématique de la littérature inclut des preuves sur la précision des tests de dépistage et des preuves sur les avantages et les inconvénients du dépistage, des traitements et des interventions (à travers des essais cliniques) chez les patients souffrant d'un MCI ou d'une démence légère à modérée.

Les résultats montrent que parmi l'ensemble des instruments de dépistage, le MMSE présente la plus grande sensibilité et spécificité pour détecter la démence mais généralement, les instruments restent peu appropriés dans la détection du MCI. Aussi, l'effet du dépistage ne serait pas néfaste sur (i) la qualité de vie liée à la santé, (ii) l'utilisation des soins de santé ou (iii) les mesures de planification préalable des soins. Toutefois, cette conclusion ne se base que sur un seul essai (IU-CHOICE37). Concernant les traitements, le niveau de preuve pour les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et la mémantine est suffisant pour admettre qu'ils améliorent les mesures de la fonction cognitive globale à court terme chez des patients déments (pas MCI) mais l'ampleur du changement reste faible, leurs effets à long terme sont incertains et des effets secondaires peuvent être graves. Concernant les interventions psychoéducatives ciblant l'aidant ou la dyade aidant-patient, dans l'ensemble une légère amélioration des mesures relatives à la charge de travail et à la dépression des aidants est constatée, principalement chez les personnes s'occupant de patients atteints de démence modérée. Enfin, les interventions non pharmacologiques (ex. activité physique et intellectuelle) ne montrent pas de preuves suffisantes d'amélioration.

La conclusion de la Task Force est assez similaire à celle donnée en 2014 : si les instruments de dépistage peuvent assez bien détecter les troubles cognitifs, il n'y a pas de preuve convaincante que le dépistage précoce des troubles cognitifs améliore les résultats des patients ou des soignants, ni qu'il cause des dommages. Après avoir tenu compte de plusieurs alertes concernant cette conclusion, la Task Force précise qu'elle ne doit pas être interprétée comme une opposition au dépistage précoce mais qu'elle résume simplement l'état actuel des preuves disponibles.

Commentaires

Cette revue systématique a été faite dans les règles de l'art. Toutefois, les preuves sur laquelle elle se base présentent plusieurs limites, en particulier la courte durée de la plupart des essais (souvent 6 mois pour les agents pharmacologiques et 1 an pour les interventions non pharmacologiques), ainsi que la nature hétérogène des interventions et l'incohérence des résultats rapportés, ce qui rend difficiles les comparaisons entre études. De plus, notons que dans l'essai IU-CHOICE37, 38% des personnes évaluées pour leur admissibilité ont refusé de participer et 66% des participants dont le dépistage était positif ont refusé l'évaluation diagnostique et le suivi. Aussi, il est assez surprenant de constater que les études sur la prévention de la déficience cognitive par le contrôle des facteurs de risque, comme l'hypertension, ou par une intervention multidomaine (ex, essai FINGER) n'aient été considérées/mentionnées. Même si ces études ne répondent pas aux critères d'inclusion de cette recommandation (i.e., études sur le dépistage et/ou le traitement des troubles cognitifs légers ou une démence légère/modérée), leurs résultats sont prometteurs et mériteraient d'être au moins discutés. De nouveaux essais au long-cours doivent être menés/financés. En attendant, espérons que ces recommandations ne conduisent pas à l'inaction en soin primaire, comme le craignent Petersen RC and Yaffe K dans un article d'Opinion du JAMA.

Mots-clés

Démence, Détection, MCI

Analysé par Maude Wagner, Inserm U1219 Bordeaux Population Health

© BiblioDem

8. Patnode CD, Perdue LA, Rossom RC, Rushkin MC, Redmond N, Thomas RG, et al. **Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force.** Jama. 2020;323(8):764-85. [doi:10.1001/jama.2019.22258](https://doi.org/10.1001/jama.2019.22258)

[7. Owens DK, Davidson KW, Krist AH, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. **Screening for Cognitive Impairment in Older Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement.** Jama. 2020;323(8):757-63. doi:10.1001/jama.2020.0435]

9. Petersen RC, Yaffe K. **Issues and Questions Surrounding Screening for Cognitive Impairment in Older Patients.** Jama. 2020;323(8):722-4. [doi:10.1001/jama.2019.22527](https://doi.org/10.1001/jama.2019.22527)
JAMA. 2020 Feb 25;323(8):722-724. doi: 10.1001/jama.2019.22527.

Analyse critique

Revue de la littérature, recommandations américaines et éditorial critique concernant le dépistage systématique des troubles cognitifs.

Synthèse

Très important travail de mise à jour des recommandations concernant l'intérêt d'un dépistage systématique des troubles cognitifs en soins primaires. Les recommandations ne changent pas par rapport à 2014.

Le dépistage systématique des troubles cognitifs en soins primaires n'est pas recommandé. Il n'y a pas d'arguments suffisants en faveur ou en défaveur du dépistage. Un effort de recherche est indispensable.

Ronald Petersen et Kristine Yaffe remarquent que ces recommandations reposent avant tout sur un seul essai randomisé réalisé en soins primaire, publié dans le JAGS en 2019 comparant 2000 sujets âgés par groupe (un groupe avec détection systématique, un groupe sans détection). 134 sujets seulement ont été détectés dans le groupe dépistage, et 46 (34%) ont accepté une consultation mémoire. La puissance de l'analyse est donc très faible... L'editorial de Carol Brayne apporte un élément de plus : la faible valeur prédictive positive de la détection par un test comme le MMS pour les sujets âgés de 65 à 75 ans (20%)

Commentaires

Il est assez incroyable qu'aussi peu de recherches soient menées dans un domaine aussi important et aussi controversé. L'efficacité de la prise en charge est bien sûr au cœur du problème. Quand aura-t-on le courage de résoudre ce problème ? La survie des consultations mémoire est en jeu si on ne démontre pas l'efficacité du dépistage. A noter qu'Alzforum ne s'est pas l'écho de ces recommandations... Les scientifiques seraient-ils hors sol ?

Mots-clés

Alzheimer, Détection, MCI

Analysé par Jean François Dartigues, CMMR de Bordeaux



Analyse critique : Association entre des caractères génétiques de maladies ayant une composante immune et la maladie d'Alzheimer. L'Analyse critique de ces 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. Amin Al Olama A, Wason JMS, Tuladhar AM, van Leijsen EMC, Koini M, Hofer E, et al. Simple MRI score aids prediction of dementia in cerebral small vessel disease. *Neurology*. 2020;94(12):e1294-e302. [doi:10.1212/wnl.00000000000009141](https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000009141)

Mots-clés : Démence, Imagerie vasculaire, IRM

Analysé par Sharmilla Sagnier, UNV Bordeaux