

BiblioDémences

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

Volume 5, Numéro 5 (mai 2008)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 8 + 7

La veille bibliographique est réalisée chaque semaine à partir des revues de sommaires des trois éditions des **Current Contents**, éditées par Thomson/ISI : Clinical Medicine ([1188 périodiques](#)), Life Sciences ([1416 périodiques](#)) et Social & Behavioral Sciences ([1688 périodiques](#)) qui répertorient la littérature scientifique internationale. L'équation de recherche utilisée est : **Alzheimer's or dementia or mild cognitive impairment**.

Accès aux documents (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les textes des articles présentés sont disponibles en format pdf sur demande à : Evelyne.Mouillet@isped.u-bordeaux2.fr

Une base de données enrichie chaque mois des informations présentées dans les bulletins est disponible sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RIS/RISWEB.ISA>, liste déroulante Search : **BiblioDémences.enl**.

Les bulletins sont archivés sur internet : <http://www.isped.u-bordeaux2.fr>, rubrique **BiblioDémences**

Mots-clés. Chaque référence a été indexée, en particulier, avec ces descripteurs spécifiques : Démence, Comprendre la maladie, Diagnostiquer, Évaluer l'impact de la maladie en Santé Publique, Imagerie, Informer le patient et son entourage, Maladie d'Alzheimer, MCI, Neuropsychologie, Prévenir, Prescrire, Pronostiquer, Suivre et prendre en charge le patient.

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

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

Adresse de l'auteur référent (si disponible)

Analyse critique (titre traduit, synthèse, commentaires)

Analysé par (lecteur de l'article)

[Accès au texte intégral](#) (si disponible)

Mots-clés



1. Giovannetti T, Bettcher BM, Brennan L, Libon DJ, Burke M, Duey K, Nieves C, Wambach D. **Characterization of everyday functioning in mild cognitive impairment: A direct assessment approach.** Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2008 25 (4):359-365.

Adresse de l'auteur référant: Giovannetti, T; Temple Univ; Dept Psychol; 1701 N 13th St; Philadelphia; PA 19122; USA. tgio@temple.edu

Analyse critique: Fonctionnement dans la vie quotidienne des MCI : une approche d'évaluation directe.

Synthèse

Objectif. Comparer le fonctionnement observé dans la vie quotidienne entre des Alzheimer légers (MA), des MCI et des sujets normaux et décrire les différences observées.

Méthode. 25 MCI, 25 MA légers et 18 contrôles ont été filmés réalisant les trois activités de la NAT (Naturalistic Action Test) de niveaux de complexité croissants et selon des consignes imposées : préparer une tartine et une tasse de café, faire un paquet cadeau malgré la présence de distracteurs et préparer un pique-nique et un sac d'écolier (certains éléments étant rangés dans un tiroir, parmi lesquels il y a également des distracteurs). Plusieurs types d'erreurs étaient évaluées : les erreurs de « commission » (mauvaise réalisation de la tâche, e.g étale le beurre avec la cuillère), d'omission (ex : oublie le sucre dans le café) et d'addition (ex : mange la tartine alors que cela ne faisait pas partie des consignes).

Résultats. Globalement les MCI avaient des niveaux de performances intermédiaires entre les normaux et les MA. Chez les MCI comme les contrôles, la plupart des erreurs observées étaient des erreurs de commission, alors que chez les MA, beaucoup plus d'omissions étaient observées. Les erreurs d'omissions seraient le témoin de déficit en mémoire épisodique alors que les erreurs de commissions seraient davantage liées aux fonctions exécutives. Étonnamment, les différences entre MCI et contrôles n'étaient pas observées uniquement pour l'activité la plus complexe mais pour toutes les activités de la NAT, y compris la plus simple.

Conclusion. Les déficits fonctionnels légers observés seraient un critère pertinent dans le diagnostic du MCI.

Commentaires

Approche originale d'autant plus importante dans le contexte de la MA, où le déni et l'anosognosie compliquent considérablement l'évaluation du fonctionnement réel des sujets dans leur vie quotidienne. Ce papier fait suite à plusieurs du même auteur. Selon ces travaux, les MCI auraient des connaissances préservées mais davantage de difficultés dans la réalisation des tâches. Est-ce expliqué par la mise en œuvre des capacités de réserve et des mécanismes de compensation ? On aurait aimé une discussion à ce sujet. Cet article confirme une nouvelle fois l'intérêt de l'introduction des capacités fonctionnelles dans les critères diagnostiques du MCI, mais les auteurs sont bien conscients qu'une telle évaluation est peu applicable en routine. Ils suggèrent toutefois au praticien d'orienter davantage l'interrogatoire du patient et/ou de l'informant sur la qualité de réalisation de la tâche et non plus seulement sur le fait de savoir si le patient fait ou ne fait plus l'activité. Concernant les limites, on peut regretter la taille d'échantillon insuffisante et le manque de rigueur dans la sélection des sujets contrôles. De plus, les auteurs assurent que ces activités ne sont pas sexe-dépendant, ce qui m'étonne un peu, surtout dans cette génération d'hommes âgés. De plus, la réalisation de ces activités peut être également liée aux habitudes (si on l'habitude de griller son pain et de sucrer son café...on a plus de chance de respecter ces consignes). Enfin, la discussion est par endroit un peu trop spéculative : partir de la façon de beurrer une tartine pour conclure à une atteinte hippocampique me semble un peu osé ! De tels travaux doivent être développés et peut-être étendus à une application en réadaptation ; à l'origine, la NAT ayant été développée pour la réadaptation post-AVC.

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI, ADL

2. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GA, Morris JGL. **The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: The inevitability of dementia at 20 years.** *Movement Disorders* 2008 23(6):837-844.

Adresse de l'auteur référent: Hely, MA; Westmead Hosp; Dept Neurol; Westmead; NSW 2145; Australia. mariesehely@exemail.com.au

Analyse critique: La *Sidney Multicenter Study of Parkinson's Disease* : la démence est inévitable après 20 ans de Parkinson

Synthèse

La maladie de Parkinson (MP) se complique plus fréquemment d'une démence qu'on ne le pensait. L'étude multicentrique de Sydney est le suivi d'une cohorte de patients parkinsoniens nouvellement diagnostiqués, durant plus de 20 ans. **L'objectif** de l'article est de décrire la survenue d'une démence et d'autres signes cliniques non dopa-sensibles dans cette cohorte. **Méthodes.** De 1984 à 1987, 149 patients de novo atteints de maladie de Parkinson ont été recrutés par le biais de 29 neurologues. Lors de l'évaluation de base, 26 étaient déments (maladie à corps de Lewy selon les critères actuels). En excluant seulement les parkinsoniens atypiques (N=13) et les perdus de vue (N=6), l'échantillon final était de 130 sujets. Des tests neuropsychologiques ont été administrés à 110 sujets lors de leur entrée dans l'étude puis à tous les suivis, ainsi que le MMS, le test de dénomination de Boston et la CDR (*Clinical Dementia Rating*) aux suivis 15 et 20 ans. Le diagnostic de démence était porté sur une association de déclin cognitif (par rapport à une population témoin), et de retentissement fonctionnel, ou une CDR supérieure à 1 pour les patients n'ayant pas d'évaluation neuropsychologique. **Résultats** : à 20 ans, 100 patients sur 136 sont décédés (74%). Trente sujets ont été vus au suivi à 20 ans. Entre 3 et 20 ans, 95 sujets sont décédés pour une mortalité attendue de 38.7 dans la population australienne appariée. Cette surmortalité avait tendance à augmenter avec la durée d'évolution de la maladie, sans relation avec l'âge ou le sexe. La cause de décès la plus fréquente était une infection pulmonaire. La plupart des 30 patients survivants présentaient des chutes (87%) et des phénomènes de blocages (81%), une incontinence urinaire (71 %). Des hallucinations étaient présentes chez 23 patients sur 30, dont 10 nécessitaient la prescription d'antipsychotiques. Enfin, 25 patients sur 30 étaient déments. La plupart des patients (97 sur 130) étaient déments avant leur décès. En excluant les patients déments au départ, le délai moyen de survenue d'une démence était de 10.9 ans, et une fois que le diagnostic était posé, le temps de survie médian était de 4.5 ans. **Conclusion** : les auteurs concluent à la grande fréquence de la démence chez les patients parkinsoniens, lié à l'âge plus qu'à la durée de la maladie, à la nécessité d'évaluations neuropsychologiques répétées, même brèves.

Commentaires

Cette étude est intéressante par la durée de suivi d'un groupe de patients parkinsoniens dont on ne sait pas, toutefois, la représentativité. L'étude débute à une période où l'on commence juste à s'intéresser aux démences (les années 80) pour se terminer à notre époque où la prise de conscience de l'ampleur du problème s'accélère. Par exemple, les patients parkinsoniens et déments initialement ont été rebaptisés « démences à corps de Lewy » dans l'intervalle... Les auteurs présenteront les données de la neuropsychologie dans un autre papier, mais ils soulignent que les tests étaient souvent en avance sur le clinicien pour diagnostiquer le syndrome démentiel. D'où leur recommandation de faire des tests régulièrement, et surtout de les faire avant que le patient ne soit dément pour avoir une « base » de comparaison pour le futur. En effet, le déclin des performances du patient lui-même est bien plus significatif qu'un écart par rapport à la moyenne de sujets témoins. Les auteurs appellent enfin à la recherche de traitements pour les symptômes non dopa-sensibles et ne semblent pas très enthousiastes vis-à-vis des anticholinestérasiques.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Parkinson, Démence

3. Kempermann G. **The neurogenic reserve hypothesis: what is adult hippocampal neurogenesis good for?** Trends in Neurosciences 2008 31(4):163-169.

Adresse de l'auteur référant: Kempermann, G; CRTD; Tatzberg 47-49; D-01307 Dresden; Germany. gerd.kempermann@crt-dresden.de

Analyse critique: L'hypothèse de la réserve neuronale : A quoi sert la neurogénèse hippocampique de l'adulte ?

Synthèse

L'auteur veut expliquer dans cet article le rôle de la neurogénèse hippocampique à travers l'hypothèse de la réserve neuronale. Cette hypothèse développée d'abord par R. Katzman et P. Satz, puis reprise par d'autres (Y Stern, par exemple), tend à expliquer comment la neurogénèse hippocampique de l'adulte pourrait contribuer au maintien et la promotion de la fonction hippocampique dans la santé ou la maladie au cours de la vie.

Par exemple, elle pourrait expliquer pourquoi au cours des maladies neurodégénératives, on ne retrouve pas de corrélation entre la perte fonctionnelle et la quantité de dommages neuropathologiques. La neurogénèse de l'adulte se produit dans deux endroits spécifiques du cerveau au niveau de l'hippocampe et du système olfactif. Au niveau de l'hippocampe, elle se situe dans un endroit clé sur le plan fonctionnel, puisqu'elle est localisée à l'entrée de l'hippocampe au niveau du gyrus dentate impliqué dans les procédés d'apprentissage et de mémoire. En effet, le gyrus dentate joue un rôle de goulot à l'entrée de l'hippocampe probablement dans le but de préserver le contenu même de l'hippocampe. Le fait d'ajouter de nouveaux neurones au sein du gyrus dentate permettrait d'optimiser économiquement les projections dans l'hippocampe proprement dit et de résoudre le soi-disant dilemme de stabilité-plasticité, inondation du réseau par de nouvelles informations et maintien des contenus précédemment instruits. Le fait que l'activité joue un rôle dans la stimulation de la neurogénèse adulte ajoute une dimension temporelle au problème : il existe un recrutement aigüe de cellules immatures et la stimulation de mécanismes qui augmentent le nombre de cellules recrutables sur de plus longs termes.

Il existe donc des mécanismes spécifiques et non spécifiques dans cette régulation. En laboratoire, les auteurs ont réussi à séparer, jusqu'à un certain degré, activité physique et activité cognitive. Même si les deux types d'activités agissent sur la neurogénèse adulte, il semble que l'activité physique agisse sur des cellules précurseur de prolifération et induit leur division tandis que des stimuli plus cognitifs favorisent plutôt la survie de cellules nouvelles postmitotiques. Les deux activités restent intriquées, l'une permet le maintien de la prolifération et contrecarre le déclin physiologique lié à l'âge, l'autre permet un affinage de la régulation. D'autre part, une composante temporelle s'ajoute dans cette hypothèse de réserve neuronale. Bien que la plupart de la neurogénèse adulte semble réellement avoir lieu dans la jeunesse ou chez l'adulte jeune, elle persiste jusqu'à des âges avancés de la vie. Par ailleurs, l'auteur insiste sur le caractère qualitatif plutôt que quantitatif de cette réserve neuronale.

Concernant les implications médicales, si on extrapole les données animales à l'homme, une large gamme d'activités débutée tôt dans la vie permet non seulement de développer un réseau optimisé au niveau de l'hippocampe mais aussi une réserve neuronale de qualité. Cette réserve aurait un rôle de prévention primaire ou secondaire dans le déclin de la fonction hippocampique mais pas une fonction de régénération.

Au total, l'hypothèse de la réserve neuronale vise à expliquer comment l'intégration par des activités dépendantes d'un faible nombre de neurones au réseau hippocampique peut entraîner un bénéfice fonctionnel tout au long de la vie.

Commentaires

L'auteur se demande si la neurogénèse adulte n'a pas d'autres fonctions que l'intérêt temporel du traitement de l'information notamment dans les processus d'apprentissage. Il nous propose ici une nouvelle hypothèse sur le rôle de la neurogénèse adulte à travers la réserve neuronale.

Le lien entre activité, exposition à l'environnement, stimulation cognitive et réserve neuronale est séduisant. Il souligne aussi dans son article le lien entre neurogénèse et comportements affectifs.

Toutefois pour déterminer quel est le rôle de tel ou tel stimulus, les choses se compliquent, ces facteurs étant souvent intriqués. Il reste donc à évaluer ces différentes composantes et actions sur la neurogénèse adulte chez l'animal et chez l'homme.

Au-delà de la vérification de l'hypothèse, quelle sera la place exacte de la réserve neuronale dans la prévention primaire et secondaire des maladies neurodégénératives ?

Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMMR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Hippocampe, Comprendre la maladie

4. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JPG, Mayeux R. **Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community**. *Annals of Neurology* 2008 63(4):494-506.

Adresse de l'auteur référent: Mayeux, R; Columbia Univ; Med Ctr; 630 W 168th St, P&S Box 16; New York; NY 10032; USA. rpm2@columbia.edu

Analyse critique: Fréquence et évolution du *Mild Cognitive Impairment* dans une communauté multi-ethnique.

Synthèse

Cette étude rapporte les taux d'incidence et de pronostic du *Mild Cognitive Impairment* (MCI) calculés auprès d'une large cohorte de sujets âgés. Un des sous-objectifs en particulier était d'étudier le phénomène de réversibilité du MCI en déterminant les caractéristiques des sujets qui passent de cet état diagnostiqué à un temps donné à un état de normalité au cours d'un suivi ultérieur. Un échantillon total 2.364 sujets dans lequel trois communautés ethniques étaient représentées (39% d'hispaniques, 29% de noirs non-hispaniques, de 32% blancs non-hispaniques) a été analysé. Les sujets étaient âgés de 65 ou plus, ne présentaient pas de démence à l'évaluation initiale et ont été suivis sur une durée moyenne de 4.7 ans à des intervalles allant de 18 à 24 mois (2.3 visites en moyenne). Les diagnostics de maladie d'Alzheimer (MA) et de MCI ont été portés à l'issue d'un examen médical, incluant une évaluation neuro-psychiatrique et neuropsychologique relativement exhaustive. L'incidence annuelle du MCI était de 5.1%. Parmi les MCI prévalents, 21.8 % ont développé une MA au cours du suivi (incidence annuelle de 5.4%), 47 % sont restés MCI, 31 % ont été classés normaux à un suivi ultérieur. La réversibilité de l'état de MCI était donc fréquente ; toutefois, les résultats montraient qu'en fonction du type d'atteinte cognitive, les probabilités d'évolution vers une MA ou de retour vers la normalité n'étaient pas identiques. Les sujets MCI présentant une altération dans plus d'un domaine cognitif (MCI « multi-domaines ») dont la mémoire étaient plus enclins à progresser vers la MA. Les taux les plus élevés de sujets demeurant MCI au suivi ultérieur étaient retrouvés chez les sujets présentant une atteinte dans plus d'un domaine cognitif en excluant la mémoire. Enfin, les taux de réversibilité les plus élevés étaient retrouvés chez ceux qui ne présentaient qu'un domaine cognitif altéré (MCI « simple-domaine ») en particulier ceux présentant une atteinte limitée aux fonctions exécutives. Une autopsie a pu être réalisée sur un sous-échantillon de 27 sujets. Au sein de cet échantillon, 94% des MCI prévalents ou incidents présentaient des lésions caractéristiques de MA, la sensibilité en revanche était de 60 % seulement.

Commentaires

Il s'agit d'une étude intéressante qui fait un nouveau point sur l'incidence du MCI en population et sur son pronostic. Concernant l'incidence annuelle, les taux rapportés sont supérieurs à ceux observés dans l'étude Paquid (1%).

Tout comme les données de Paquid ou EUGERIA en revanche, ce travail met l'accent sur le phénomène de réversibilité du concept de MCI (31 % des patients dans cette étude redeviennent « normaux » après avoir été classés MCI, 40 % dans Paquid) rappelant à juste titre que le MCI tel qu'il est défini à l'heure actuelle n'est pas un diagnostic de MA pré-démontielle définitif mais constitue un ensemble de critères permettant d'identifier des sujets à risque de MA.

Un des intérêts de ce travail réside dans la batterie exhaustive de test qui a été proposée aux sujets permettant aux auteurs de faire une étude du pronostic en fonction du pattern d'atteinte relativement fine.

Analysé par Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI

5. Mosconi L, De Santi S, Li J, Tsui WH, Li Y, Boppana M, Laska E, Rusinek H, de Leon MJ. **Hippocampal hypometabolism predicts cognitive decline from normal aging.** *Neurobiology of Aging* 2008 29(5):676-692.

Adresse de l'auteur référant: de Leon, MJ; NYU; Sch Med; MHL 400,560 1st Ave; New York; NY 10016; USA. mony.deleon@med.nyu.edu

Analyse critique: L'hypométabolisme hippocampique dans le vieillissement normal prédit le déclin cognitif futur

Synthèse

Les études de tomographie par émission de positrons au 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG-PET) ont montré que le cerveau des malades d'Alzheimer présentait un métabolisme du glucose (glucose metabolic rate: MRglc) diminué, en particulier dans l'hippocampe (hip), ce qui pourrait constituer un marqueur précoce de la maladie. Il existe très peu d'études sur l'association entre PET et déclin cognitif en longitudinal. Les auteurs s'intéressent à deux hypothèses: La diminution du MRglc hip est 1) prédictrice, chez des individus cognitivement normaux, du déclin cognitif futur ; 2) corrélée dans le temps à la progression du vieillissement normal vers la MA (N-MA) ou le MCI.

Méthodes : 77 personnes âgées de 50 ans et plus, cognitivement normales, sont incluses en 1990 et suivies en moyenne 7.2 années, avec recueil longitudinal des images par FDG-PET (pour 55 sujets, 1 à 2 suivis d'imagerie) et des performances cognitives. Les sujets sont classés selon leur progression (normaux (N-N), MA (N-MA) ou MCI (N-MCI)). La première hypothèse est testée en modélisant la probabilité d'être dans un des groupes, ou le délai de survenue du déclin, en fonction du MRglc hip à l'inclusion. L'exactitude de la mesure du MRglc hip pour prédire la maladie est calculée. La seconde hypothèse est étudiée en modélisant la trajectoire longitudinale du MRglc hip en fonction du groupe de diagnostic et du temps d'initiation du déclin.

Résultats : 1) A l'inclusion, le MRglc hip est diminué de 20% chez les N-MA et de 15% chez les N-MCI, par rapport aux N-N (ajusté sur l'âge). Les N-MA montrent aussi 15% de réduction par rapport aux N-non MA. Le MRglc hip à l'inclusion prédit une future démence (82% de sensibilité, 79% de spécificité), un futur MCI (71% exactitude). Il ne distingue pas une future démence d'un futur MCI. La diminution d'une unité de MRglc hip à l'inclusion est associée à un raccourcissement du délai d'apparition du déclin vers la MA de 8.7%. 2) Le taux annuel de diminution du MRglc hip est supérieur chez les N-MA (-4.4%) et les N-MCI (-2.3%) par rapport aux N-N (-0.8%). Le point d'origine de la différenciation relative au métabolisme du glucose dans l'hippocampe est estimé statistiquement significatif à 5 à 6 ans avant l'inclusion.

Commentaires

Cette belle étude démontre que l'hypométabolisme hippocampique du glucose est un marqueur préclinique du déclin cognitif, et qu'il accompagne le déclin, tout comme l'atrophie de l'hippocampe observée à l'IRM. En ajustant sur le volume partiel, les auteurs s'assurent que la diminution du MRglc hip est indépendante de l'augmentation du LCR associé à l'atrophie cérébrale.

Cependant, l'étude n'offre aucune information sur les volumes hippocampiques : on ne peut donc pas exclure que la diminution du MRglc hip ne soit pas simplement due à l'atrophie de l'hippocampe, qui, selon de récentes estimations, débiterait 6 ans avant les symptômes. Les auteurs pensent donc, en estimant le début de la diminution du MRglc hip à 5 à 6 ans avant l'inclusion de leurs sujets normaux, anticiper davantage encore la détection préclinique, ce qui reste à vérifier par une étude comparant atrophie et hypométabolisme hippocampique.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Hippocampe, Cognition

6. Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, Teraoka R, Fukushima A, Kanemitsu H, Takuma H, Kuwano R, Imagawa M, Ataka S, Wada Y, Yoshioka E, Nishizaki T, Watanabe Y, Mori H. **A new amyloid mu variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia.** *Annals of Neurology* 2008 63(3):377-387.

Adresse de l'auteur référant: Mori, H; Osaka City Univ; Grad Sch Med; 1-4-3 Asahima Chi; Osaka 5458585; Japan. mori@med.osaka-cu.ac.jp

Analyse critique: Un nouveau variant de beta amyloïde favorisant l'oligomérisation dans la démence de type Alzheimer.

Synthèse

L'accumulation cérébrale du peptide beta amyloïde (AB) est une des caractéristiques des lésions de la maladie d'Alzheimer (MA). Des études génétiques ont identifié plusieurs mutations dans le gène du précurseur de la protéine amyloïde (APP), ces mutations pouvant influencer le métabolisme d'AB de plusieurs façons : augmentation de la production totale d'AB1-40 et AB1-42 (mutation Swedish), de la production d'AB1-42 amyloïdogénique (mutations London, Indiana, Florida), augmentation de l'agrégation de l'AB, résistance à la protéolyse (mutations Flemish, Dutch, Italian, Arctic). Les auteurs décrivent une nouvelle mutation de l'APP identifiée chez une patiente japonaise et présentent différents travaux de biochimie évaluant les mécanismes d'action de cette mutation. La patiente, issue d'une famille ayant des antécédents de démence, n'avait pas d'histoire ou de symptômes d'autres problèmes neurologiques, mais avait remarqué des problèmes de mémoire à 55 ans et était venue consulter à l'hôpital d'Osaka à 57 ans. Le MMS était normal et elle fut classée en MCI. Une IRM et un PET ne montrèrent ni atrophie corticale ni anomalie de métabolisme du glucose, mais un SPECT indiqua une hypoperfusion légère dans les lobes temporaux. A 59 ans, son MMS chuta à 22 et elle fut classée comme ayant une MA. A 61 ans, les symptômes s'aggravèrent avec un MMS à 18. Elle présentait des signes d'ataxie cérébelleuse, de troubles de la posture, d'apraxie idéomotrice et des signes pyramidaux (réflexes de Babinski et de Chaddock anormaux). Malgré une démence sévère à 62 ans (MMS à 5), l'IRM montrait seulement une atrophie pariétale légère. Une recherche de mutation sur le gène de l'APP permit d'identifier une mutation correspondant à la délétion du codon 693, la première délétion de codon identifiée dans l'APP. Cette mutation réduit la sécrétion de AB totale et ne modifie pas le rapport 1-40 / 1-42. Le peptide généré est plus résistant que l'AB normale aux 2 enzymes de dégradation principales (néprilysine et IDE) augmentant sa demi-vie et contrebalançant la moindre sécrétion. La mutation favorise un haut niveau d'oligomérisation d'AB et suggère que la démence est due à l'augmentation de la formation d'oligomères AB synaptotoxiques. Des analyses génétiques montrent que les homozygotes, mais pas les hétérozygotes avaient une MA, ou plus précisément, une démence de type Alzheimer, ce qui représenterait la première mutation récessive, ou de pénétrance incomplète. Alors que les autres mutations altèrent la production, la dégradation et l'agrégation de l'AB, cette délétion influence également le métabolisme de l'AB, en augmentant l'oligomérisation d'AB. Ces résultats valideraient l'hypothèse selon laquelle les troubles synaptiques et cognitifs dans la MA seraient plus liés à la formation d'oligomères solubles d'AB que de la formation de fibrilles amyloïdes.

Commentaires

C'est un travail très complet et très fouillé sur le point biochimique pour identifier le mécanisme d'action de la mutation. Les auteurs semblent promouvoir l'hypothèse amyloïde. Les auteurs restent toutefois prudents en ce qui concerne la dénomination de la maladie, préférant démence de type Alzheimer à maladie d'Alzheimer. Il est clair que la présentation clinique et les anomalies identifiées à l'imagerie ne sont pas totalement représentatives d'une MA. Nous sommes en présence d'un modèle de toxicité de l'AB qui devrait permettre d'avancer un peu plus dans la compréhension des mécanismes pathologiques.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Amyloïde, Maladie d'Alzheimer

7. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, Coley N, Wilcock G. **Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus.** Lancet Neurology 2008 7(5):436-450.

Adresse de l'auteur référant: Wilcock, G; Univ Oxford; John Radcliffe Hosp; Level 7; Oxford OX3 9DU; England. gordon.wilcock@ndm.ox.ac.uk

Analyse critique: Indicateurs utiles pour les enquêtes dans la Maladie d'Alzheimer : recommandations de l'*European Task Force Consensus*

Synthèse

L'*European Task Force Group* présente les critères de jugement, outils (cliniques et radio-biologiques) et indicateurs pertinents dans les essais cliniques sur la maladie d'Alzheimer. Ces recommandations sont issues d'une revue de la littérature préalable à une conférence de consensus en avril 2007. Elles portent sur tous les stades de la maladie, de la prévention aux essais thérapeutiques :

- Essais en prévention primaire : L'évolution des performances cognitives doit être préférée à l'entrée dans la démence comme critère principal, à cause de la difficulté à identifier des critères objectifs d'entrée dans la démence à des stades précoces.
- Essais en prévention secondaire (valables pour le MCI amnésique) : L'évaluation des fonctions cognitives doit être le critère principal. Utiliser des batteries de tests composites (dont la NTB, conçue pour les stades précoces ou modérés, non encore validée en prévention).
- Essais portant sur les symptômes (stades précoces à modérés) : Préférer l'évaluation séparée des performances cognitives et fonctionnelles à l'évaluation globale comme critère principal à ces stades. L'ADAS-cog est recommandée dans la démence modérée. Dans le stade précoce d'autres instruments peuvent être utilisés. Aucun marqueur radio-biologique n'a été identifié.
- Essais curatifs (stades précoces à modérés) : Les instruments le plus utilisés restent recommandés : l'ADAS-cog, l'ADCS-ADL et la CDR. Ils peuvent être utilisés de façon complémentaire. Leurs seuils de signification clinique actuels sont à revoir car leur validité est remise en cause par le diagnostic précoce de la maladie : une différence de 2 points dans l'ADAS-cog a été proposée comme cliniquement significative. L'utilité des marqueurs radio-biologiques n'est pas établie, mais pourrait apporter des bénéfices dans le futur. Pour l'analyse statistique, des méthodes de type analyse de survie avec détermination du délai avant la perte de capacités cognitives et fonctionnelles cliniquement importantes (à définir) permettent de minimiser les biais entraînés par la perte d'effectifs.
- Essais portant sur les stades sévères de la maladie : les critères de performance globale sont les plus pertinents. Des indicateurs comme le délai d'entrée en institution, la perte de certaines fonctions cognitives ou des ADL peuvent être utilisés. Des scores de qualité de vie du patient et de l'entourage et des évaluations coût-efficacité peuvent avoir un intérêt.

Commentaires

La critique des méthodes utilisées pour l'évaluation des performances dans la maladie d'Alzheimer est très intéressante. La discussion sur les critères de jugement valables dans chaque stade de la maladie est pertinente. La structure adoptée pour la présentation des recommandations permet de tenir compte des problèmes posés par l'évaluation des performances à chaque stade de la maladie. En ce qui concerne les enquêtes portant sur les symptômes, la mise en perspective avec les guidelines du CHMP apporte du recul par rapport aux conclusions énoncées. En outre, la revue de la littérature a été réactualisée avant la publication de l'article.

Analysé par Bruna Alves de Rezende, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Recommandations, Maladie d'Alzheimer

8. Wolfs CAG, Kessels A, Dirksen CD, Severens JL, Verhey FRJ. **Integrated multidisciplinary diagnostic approach for dementia care: randomised controlled trial.** British Journal of Psychiatry 2008 192(4):300-305.

Adresse de l'auteur référant: Verhey, FRJ; Univ Hosp; Alzhelmers Ctr Limburg; POB 5800; NL-6202 AZ Maastricht; Netherlands. f.verhey@np.unimaas.nl

Analyse critique: L'approche diagnostique pluridisciplinaire pour la prise en charge de la démence : un essai contrôlé randomisé

Synthèse

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé se déroulant dans la région de Maastricht et qui concernait des patients âgés d'au moins 55 ans avec suspicion de démence ou de troubles cognitifs, vivant à domicile et bénéficiant de la présence d'un informant fiable.

Les sujets ont été sélectionnés par 70 cabinets de médecine générale (MG) entre juillet 2002 et août 2004. Les cabinets de MG étaient randomisés en 2 groupes (33 cabinets dans le groupe expérimental et 37 dans le groupe contrôle). L'approche diagnostique du groupe expérimental est organisée par le Centre d'Observation et de Diagnostic pour patients déments (DOC-PG) en deux semaines. Elle consistait en un premier examen au domicile puis un scanner et des analyses sanguines.

Les résultats étaient discutés lors d'une réunion pluridisciplinaire au cours de laquelle le diagnostic final était posé et un plan de suivi était proposé. Un résumé des analyses ainsi que les propositions faites par l'équipe étaient envoyés au médecin généraliste. Les recommandations comprenaient tous les aspects d'une prise en charge de qualité (stimulation sensorielle, informations sur les structures de répit, sur les traitements, sur les services d'aide à domicile...). Dans le groupe contrôle, les patients bénéficiaient des soins usuels, le diagnostic était posé par le généraliste ou par n'importe quel service spécialisé hormis le DOC-PG. Les sujets étaient suivis à 6 et 12 mois par une batterie de test comprenant la qualité de vie du patient (EQ-5D, SF-36), les troubles comportementaux (NPI), l'évolution globale de détérioration (GDS), les activités de la vie quotidienne (IADL), le statut cognitif (MMSE) et la dépression (CSDD) ; les tests étaient adressés aux aidants. Le critère principal de jugement étant la qualité de vie des patients mesurée par la EQ-5D. 414 sujets ont été randomisés : 230 dans le groupe expérimental et 184 dans le groupe contrôle. Les patients du groupe expérimental n'étaient pas au courant de l'existence du groupe contrôle et inversement. A 12 mois, 113 patients du groupe expérimental et 77 patients du groupe contrôle ont été testés.

On observe une amélioration significative du score de la composante « sociale » de la SF-36 à 6 mois pour le groupe expérimental ainsi qu'une amélioration de la qualité de la vie liée à la santé (des patients mais perçue par les aidants) à 12 mois (différence de 9.6% à la VAS). La proportion de patients présentant une amélioration de plus de 10% à la VAS était significative plus élevée dans le groupe expérimental (39% vs 22.1%, $p=0.01$). Les améliorations observées n'étaient pas attribuables à l'utilisation de traitement anticholinestérasique chez les patients. Aucune autre différence n'était détectée aux autres tests.

Commentaires

Cet essai souffre de limites méthodologiques (absence de double insu, randomisation imparfaite, importante attrition dans les 2 groupes). Les deux seules améliorations relevées portent sur la dimension sociale de la SF-36 (2 items) et sur la *Visual Analogue Scale* de la EQ-5D qui est une échelle analogique dont l'interprétation est qualifiée de subjective par les auteurs.

La principale information de cet article semble être la bonne qualité des « soins usuels » de la région de Maastricht. On remarquera la très faible proportion de patients traités par des anticholinestérasiques y compris dans le groupe expérimental (19.6% dans le groupe expérimental vs 9.1% dans le groupe contrôle, $p=0.01$).

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Suivre et prendre en charge la maladie

Les analyses critiques de ces sept articles supplémentaires sont présentées dans la base Bibliodémences et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé.

La base est interrogeable à cette adresse :

URL: <http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RIS/RISWEB.ISA>, choisir dans la liste déroulante *All Databases* la base **BibiDémences.enl**, taper les mots-clés ou le nom des auteurs.

1. Dichgans M, Markus HS, Salloway S, Verkkoniemi A, Moline M, Wang Q, Posner H, Chabriat HS. **Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL**. *Lancet Neurology* 2008;7(4):310-318.

Analysé par Pascale Cowppli Bony, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Donepezil, Prescrire

2. Garcia AM, Sisternas A, Hoyos SP. **Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis**. *International Journal of Epidemiology* 2008;37(2):329-340.

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Champs magnétiques, Maladie d'Alzheimer

3. Kaduszkiewicz H, Wiese B, van den Bussche H. **Self-reported competence, attitude and approach of physicians towards patients with dementia in ambulatory care: Results of a postal survey - art. no. 54**. *BMC Health Services Research* 2008;8:NIL_1-NIL_10.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Médecins

4. Ott BR, Heindel WC, Papandonatos GD, Festa EK, Davis JD, Daiello LA, Morris JC. **A longitudinal study of drivers with Alzheimer disease**. *Neurology* 2008;70(14):1171-1178.

Analysé par Fanny Matharan, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Conduite automobile

5. Psaty BM, Kronmal RA. **Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment - A case study based on documents from rofecoxib litigation**. *Journal of the American Medical Association* 2008;299(15):1813-1817.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Rofecoxib, Maladie d'Alzheimer, Mortalité, Prescrire

6. Sun XY, Steffens DC, Au R, Folstein M, Summergrad P, Yee J, Rosenberg I, Mwamburi M, Qiu WQ. **Amyloid-associated depression - A prodromal depression of Alzheimer disease?** *Archives of General Psychiatry* 2008;65(5):542-550.

Analysé par Laure-Diane Chauvin de Vendômois, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Dépression, Amyloïde, Maladie d'Alzheimer

7. Trompet S, Westendorp RG, Kamper AM, de Craen AJ. **Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study**. *Neurobiol Aging* 2008;29(2):306-308.

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Prescrire