

BiblioDémences

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

Volume 5, Numéro 9 (septembre 2008)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 25

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. Burns A, Jacoby R. **Dimebon in Alzheimer's disease: old drug for new indication.** Lancet 2008 372(9634):179-180.

Adresse de l'auteur référent: Burns, A; Univ Manchester; Psychiat Res Grp; Manchester M13 9PL; Lancs; England. alistair.burns@manchester.ac.uk

Analyse critique: Voir Doody

2. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, Thomas RG, Aisen PS, Bachurin SO, Seely L, Hung D. **Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled study.** Lancet 2008 372(9634):207-215.

Adresse de l'auteur référent: Doody, RS; Baylor Coll Med; Alzheimers Dis & Memory Disorders Ctr; 6550 Fannin St,Suite 1801; Houston; TX 77030; USA. rdoody@bcm.tmc.edu

Analyse critique: Effet du Dimebon sur la cognition, les activités de la vie quotidienne, le comportement, et l'appréciation globale chez des malades présentant une maladie d'Alzheimer : une étude randomisée en double insu contre placebo.

Synthèse

Les auteurs présentent les résultats d'une étude de phase II réalisée en Russie sur 11 sites différents, comparant l'effet du Dimébon, un antihistaminique connu, à la dose de 60 mg/jour chez 89 malades d'Alzheimer légères à modérées avec un placebo chez 94 malades randomisés en double insu. Le Dimebon aurait la vertu d'agir à la fois comme inhibiteur de l'acétylcholinestérase, comme antagoniste des récepteurs NMDA et sur le métabolisme mitochondrial. Le Dimebon a un effet très significatif sur tous les critères de jugement (cognition, activités de la vie quotidienne, comportement, jugement global par l'aidant) après 26 semaines. Cet effet se maintient lors de l'extension en double aveugle à 52 semaines. L'effet se caractérise par une amélioration des performances à l'ADAS-COG avec une perte de un point à un an dans le groupe traité (soit en fait une amélioration des performances, puisque l'échelle est inversée), alors que le groupe placebo a progressé de 6 points. C'est un très net écart, très significatif ($p < 0.0001$) et l'analyse est réalisée en intention de traitement. Les essais de phase III sont attendus avec impatience.

Commentaires

Il s'agit encore d'un essai de phase II qui incite donc toujours à la prudence dans son interprétation. Il a été réalisé en Russie où les essais longs contre placebo sont possibles car les médicaments antidémence ne sont pas remboursés. Cependant cet essai est prometteur, peut-être plus que les précédents pour plusieurs raisons soulignées par Alistair Burns et Robin Jacoby dans un éditorial du même journal. L'efficacité a été jugée en intention de traitement, prenant donc en compte l'évolution de tous les cas randomisés. L'efficacité est manifeste sur tous les critères de jugement. L'effet est très significatif à moins de un pour 10 000 ce qui permet de contrôler au moins partiellement le démon de la multiplicité des essais de phase II. Enfin on note une amélioration des sujets traités et une dégradation des sujets sous placebo.

On peut donc réellement être optimiste, ce qui a conduit plusieurs centres en France à accepter un essai contre placebo avec le Dimébon sur six mois sans prise d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. A suivre ...

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Dimebon, Prescrire, Maladie d'Alzheimer

3. Forbes D, Forbes S, Morgan DG, Markle Reid M, Wood J, Culum I. **Physical activity programs for persons with dementia - art. no. CD006489**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 (3):NIL_3952-NIL_3983.

Adresse de l'auteur référant: Forbes, D; Univ Western Ontario; Sch Nursing; London; ON N6A 5C1; Canada. dforbes6@uwo.ca

Analyse critique: Programmes d'activité physique pour les patients déments

Synthèse

Les études de cohorte ont montré que les activités physiques étaient associées à une réduction du risque de déclin cognitif et de démence chez des sujets avec trouble cognitif léger (MCI). Une revue de la littérature sur des études chez les sujets âgés sains, a rapporté un effet de l'activité physique aérobie sur une composante de la cognition, avec des effets les plus significatifs sur la vitesse de traitement, la mémoire différée, l'attention visuelle et auditive.

Par ailleurs, une méta-analyse a rapporté un effet léger sur le bien-être psychologique chez des sujets âgés normaux (Netz 2005). Une première méta-analyse (Heyn 2004) portant sur des études chez les sujets avec troubles cognitifs et démence, a montré que l'exercice physique améliorait la fonction physique, la cognition et les comportements.

Cette présente étude est une méta-analyse qui a pour but de remettre à jour la méta-analyse de 2004, mais aussi de centrer la revue sur des essais portant uniquement sur des sujets déments.

Les questions posées par les auteurs sont :

- ◆ Objectif principal: est ce que les programmes d'activité physique maintiennent ou améliorent la cognition, les activités fonctionnelles, les comportements, la dépression, et la mortalité, comparés aux soins courants chez les sujets âgés déments ?
- ◆ Objectifs secondaires: est ce que ces programmes ont un effet indirect sur la santé, la qualité de vie, et la mortalité des aidants de patients déments ? Est ce que cela réduit le recours aux services de soins pour le patient et les aidants familiaux ?

La méthode a consisté à sélectionner dans les bases de données seulement les essais contrôlés randomisés, portant sur des sujets déments vivant au domicile ou bien en institution, pour des interventions de type activité physique (mots clés: exercice ou activité physique ou vélo ou natation ou gym ou marche ou danse ou yoga ou tai chi)

La recherche bibliographique a permis d'identifier, sur 187 abstracts sélectionnés, 17 articles pertinents et valides, parmi lesquels seulement 4 essais ayant les critères requis de qualité méthodologique, notamment un processus de randomisation adéquat et clair (ou à clarifier) publiés entre 1997 et 2007.

Les 4 essais retenus ont été classés selon une analyse qualitative des risques de biais (processus de randomisation, simple aveugle, quantité de données manquantes). Une étude a été classée positive (risque de biais le plus bas) (Rolland 2007).

Au final, la méta-analyse a porté sur deux essais seulement (128 patients), pour lesquels les données adéquates avaient été fournies, pour l'analyse de l'effet de l'activité physique sur le critère fonctionnel (CADS, ADL) comparativement au soin courant. Aucun effet significatif n'a été montré (Forest plot of comparison) ni à court terme (6 mois) ni à plus long terme (1 an). On note cependant une augmentation de la taille de l'effet à 1 an (Rolland 2007).

Sur les autres critères d'évaluation, comportement (NPI) et dépression (MADRS), seule l'étude de Rolland a été maintenue dans la méta-analyse. Les résultats ne montrent pas d'effet significatif sur ces variables ni à 6 mois, ni à 1 an.

Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de preuve suffisante pour déterminer l'efficacité des programmes d'activité physique sur le maintien ou l'amélioration de la cognition, des activités fonctionnelles, du comportement et de la mortalité chez des patients déments. D'autres essais sont nécessaires.

Commentaires

Qu'apporte cette méta-analyse?

Le constat qu'il n'y a pas assez d'essais réalisés actuellement avec les critères de qualité méthodologique pour étudier l'effet d'un programme d'activité physique chez les patients déments et les auteurs fournissent une liste des points méthodologiques à améliorer dans les futurs essais.

Une méta-analyse un peu décevante qui aboutit à : Pas de conclusion!

On est tout de même surpris que la méta-analyse, en ne reprenant quasiment que les données de Rolland (2007), ne recueille pas l'effet significatif observé du programme d'activité physique (marche, exercices des membres inférieurs, entraînement à l'équilibre, pendant 1 an, deux fois/semaine), montré par les auteurs de l'essai, sur la baisse du déclin fonctionnel (score ADL), chez des patients déments en institution.

Par ailleurs, Rolland et al. (2007) rapportent une amélioration de la vitesse moyenne de marche chez les patients stimulés physiquement. Des modèles statistiques différents pour traiter les données pourraient expliquer la non congruence des résultats.

En tout cas, l'étude de Rolland, la seule actuellement avec une qualité méthodologique satisfaisante, donne des résultats encourageants pour poursuivre les essais dans le domaine.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Activité physique

4. Geschwind MD, Shu H, Haman A, Sejvar JJ, Miller BL. **Rapidly progressive dementia.** Annals of Neurology 2008 64(1):97-108.

Adresse de l'auteur référent: Geschwind, MD; Univ Calif San Francisco; Med Ctr; Box 1207; San Francisco; CA 94143; USA. mgeschwind@memory.ucsf.edu

Analyse critique: Démences d'évolution rapide

Synthèse

L'équipe californienne de Geschwind et collaborateurs est référente pour le diagnostic des démences d'évolution rapide (DER). Les pathologies à prions sont les premières causes de DER, la maladie de Creutzfeldt-Jacob sporadique représentant 46,9% des cas, la MCJ génétique 13.6% et le variant de MCJ 1.7%, dans une série de 178 cas adressés entre 2001 et 2007. Mais il existe de très nombreux autres diagnostics possibles parmi les 38 % de pathologies « non prions » dont les principaux groupes sont les pathologies neurodégénératives (39%) et autoimmunes (22%), puis une série de diagnostics variés. Dans seulement 8 cas sur les 178 initiaux, le diagnostic reste inconnu.

Les pathologies à prions sont actuellement diagnostiquées au mieux par l'IRM avec séquences FLAIR et diffusion, examen plus sensible et spécifique que le dosage de la protéine 14-3-3 et l'EEG. Les anomalies visibles sont des hyperintensités du ruban cortical et des noyaux gris centraux.

Les pathologies neurodégénératives sont le groupe le plus représenté des pathologies « non prions ». Habituellement d'évolution lente, elles peuvent parfois être rapidement progressives : maladie d'Alzheimer, DFT, maladie à corps de Lewy et dégénérescence cortico-basale, cette dernière pathologie ayant été souvent prise pour une MCJ dans leur série.

Les pathologies auto-immunes et paranéoplasique de type encéphalite limbique sont le deuxième groupe de pathologies non prions. Elles se présentent avec des signes psycho-comportementaux (dépression, labilité de l'humeur, anxiété) qui souvent précèdent la survenue de crises comitiales et de troubles cognitifs. Le diagnostic se fait sur la présence d'anticorps dans le sang et/ou LCR, la liste des anticorps étant en évolution constante. Le cancer primitif n'est souvent pas retrouvé, même si la présence de certains anticorps est évocatrice d'un certain type de cancer (ex : anti HU et anti CV2 associés avec le cancer du poumon à petites cellules). La principale encéphalite auto-immune est l'encéphalopathie de Hashimoto. L'euthyroïdie est possible, et le diagnostic se fait sur la présence d'anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase.

Dans ce groupe peuvent être discutées aussi la maladie coeliaque, la sarcoïdose, les vascularites cérébrales. Nombre de ces pathologies sont sensibles à un traitement immunosuppresseur.

Les autres groupes comprennent les pathologies infectieuses, malignes (notamment les lymphomes), toxiques et métaboliques.

Commentaires

Les DER ne sont pas des pathologies fréquentes. Il est donc très intéressant d'avoir l'expertise d'un groupe de cliniciens qui en a l'habitude et « concentre » les cas, ce qui est dû à une collaboration avec Stanley Prusiner, expert des pathologies à prions. Chaque groupe de DER est bien détaillé sur le plan clinique et paraclinique, et un screening de première, puis de deuxième intention est proposé en fin d'article. Bref, il s'agit d'un article indispensable à tout clinicien confronté à ces problèmes !

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démences d'évolution rapide

5. Holmes C, Boche D, Wilkinson D, Yadegarfar G, Hopkins V, Bayer A, Jones RW, Bullock R, Love S, Neal JW, Zotova E, Nicoll JAR. **Long-term effects of A beta(42) immunisation in Alzheimer's disease: follow-up of a randomised, placebo-controlled phase I trial.** Lancet 2008 372(9634):216-223.

Adresse de l'auteur référent: Holmes, C; Moorgreen Hosp; Hampshire Partnership Trust; Botley Rd; Southampton SO30 3JB; Hants; England. ch4@soton.ac.uk

Analyse critique: Effet à long terme de l'immunisation de l'Aβ42 dans la maladie d'Alzheimer : Suivi d'une étude de phase 1 randomisée avec groupe contrôle placebo.

Synthèse

Les auteurs rapportent les résultats de suivi sur 6 ans de 80 patients ayant participé à la première étude clinique phase I d'immunisation active contre la protéine β-amyloïde (AN 1792, *Elan Pharmaceuticals*). Cette étude avait commencé en septembre 2000. L'étude de suivi clinique à long terme et d'évaluation neuropathologique avait été mise en place pour 80 patients en 2003. L'évaluation a porté sur le nombre de plaques (charge Aβ) au niveau cortical et sur les caractéristiques histologiques traduisant la réduction des plaques. Résultats. Chez les huit participants qui avaient reçu l'immunisation et qui ont eu un examen neuropathologique, la charge Aβ était plus basse (2,1 %) que chez un groupe de patients contrôles appariés pour l'âge au moment de la mort (5,1 %). Même si il y a des variations considérables dans la charge Aβ et dans le degré de réduction des plaques, ce degré de réduction des plaques varie significativement avec la réponse anticorps moyenne atteinte durant la période de traitement. Sept des huit patients immunisés avaient atteint un stade de démence sévère au moment de leur décès. Sur les 26 participants ayant donné leur consentement pour un suivi clinique à long terme, il n'a pas été mis en évidence de différence en terme de déclin clinique (ADAS-Cog, MMSE, DAD), entre les patients du groupe immunisé et les patients du groupe placebo. Dans le commentaire de P.H. St George Hyslop et John C. Morris publié dans le même numéro du Lancet (pages 180-181), il est indiqué que comme le prévoient les études faites chez l'animal, la charge corticale Aβ était plus basse chez les patients qui avaient reçu l'immunisation comparativement au groupe contrôle. D'une manière également prédictible, les patients présentant la réponse anticorps la plus importante avaient la réduction la plus importante. Par contre, d'une manière inattendue, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de performance cognitive ou de taux de survie entre les deux groupes, même chez les patients ayant un titrage important en anticorps. Autrement dit, d'un côté la vaccination active a, d'une manière tout à fait claire, un effet biologique sur l'amyloïde cérébrale. D'un autre côté, il n'y a pas d'action sur les caractéristiques cliniques. Il est cependant peut-être trop précoce de conclure que la vaccination n'a pas d'effet compte tenu de la faible puissance de l'étude. Une troisième observation que les auteurs ont rapportée précédemment est que les autres caractéristiques de la maladie (par exemple l'accumulation de Tau) persistent même dans les zones où l'Aβ a disparu. Les données de forme familiale mettent en évidence que l'accumulation d'Aβ précède le début des symptômes d'une ou plusieurs décades. Le rapport actuel indique que les événements secondaires (en particulier la réponse inflammatoire, Tau et radicaux libres) entraînent une atteinte qui persiste. Une fois installés, ces processus secondaires pourraient être non affectés par la disparition de l'atteinte primaire induite par l'accumulation d'Aβ.

Cette réflexion est importante et amène aussi à se poser la question de la fenêtre optimale où doit être utilisée l'immunisation Aβ.

Analysé par Philippe Robert, CMRR de Nice

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Aβ42

6. Isaac M, Quinn R, Tabet N. **Vitamin E for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment - art. no. CD002854**. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 (3):NIL_33-NIL_56.

Adresse de l'auteur référent: Isaac, MGEKN; Milton Court Resource Ctr; Sussex Partnership NHS; Milton Rd; Eastbourne BN21 1SL; E Sussex; England.
mokhtarisa@hotmail.com

Analyse critique: Vitamine E dans la maladie d'Alzheimer et le MCI

Synthèse

La vitamine E est un puissant anti-oxydant qui pourrait avoir un intérêt dans les maladies neuro-dégénératives dans lesquelles le stress oxydant est impliqué. Plusieurs études d'observation ont montré un lien entre des taux plasmatiques bas de vitamine E et des fonctions cognitives altérées sans que l'on puisse en inférer de causalité.

Cette revue de la littérature a identifié tous les essais randomisés en double aveugle ayant comparé l'administration de vitamine E avec un placebo chez des patients atteints de MCI ou de maladie d'Alzheimer (MA).

Seules deux études répondaient à ces critères.

L'essai de Sano (publié dans le N Eng J Med en 1997) a administré 2000 UI/j de vitamine E pendant 2 ans chez des patients atteints de MA probable modérément sévère. Le critère de jugement principal était le délai de survenue du décès, de l'entrée en institution, du passage à la démence sévère (CDR 3) ou de l'aggravation de la dépendance pour les activités de base de la vie quotidienne. Les patients sous vitamine E avaient un risque divisé par 2 d'atteindre l'un des ces événements en 2 ans (OR=0,49 IC 0,25 - 0,96) par rapport au placebo mais cette analyse ne tient pas compte de la date de survenue de l'évènement.

L'étude de Petersen (N Engl J Med 2005) a administré 2000 UI/j de vitamine E pendant 3 ans à des patients atteints de MCI amnésique. Le critère de jugement principal était le temps de passage à la MA.

Aucune différence significative n'était observée entre patients sous vitamine E et ceux sous placebo (HR=1,02 IC 0,74 - 1,41).

Commentaires

Ces deux études n'apportent pas d'arguments convaincants en faveur d'une supplémentation en vitamine E dans la MA ou le MCI. D'autres études sont nécessaires, dont deux sont en cours.

Il faut souligner que les doses utilisées ici étaient extrêmement élevées, bien au-dessus des quantités quotidiennes recommandées (15 UI chez les hommes et 12 UI chez les femmes). A très forte dose la vitamine E peut se comporter comme un pro-oxydant.

Il n'existe donc pour l'instant aucune indication à une supplémentation en vitamine E chez les patients atteints de MA ou de MCI.

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Nutrition, Vitamine E

7. Kinkingnehum S, Sarazin M, Lehericy S, Guichart Gomez E, Hergueta T, Dubois B. **VBM anticipates the rate of progression of Alzheimer disease - A 3-year longitudinal study.** *Neurology* 2008 70(23):2201-2211.

Adresse de l'auteur référant: Sarazin, M; Hop La Pitie Salpetriere; Res & Resource Memory Ctr; 47 Bd Hop; F-75013 Paris; France. marie.sarazin@psl.aphp.fr

Analyse critique: L'imagerie anticipe le taux de progression de la maladie d'Alzheimer : une étude longitudinale de 3 ans

Synthèse

Objectifs : Rechercher des facteurs permettant de prédire la vitesse de déclin chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer modérée. Deux types d'éléments seront étudiés: l'atrophie régionale mesurée en *Voxel Based Morphometry* (VBM) et différentes évaluations cognitivo-comportementales.

Méthodes : Dix huit sujets contrôles et 23 patients présentant une maladie d'Alzheimer modéré (diagnostiqués selon les critères du NINCDS-ADRDA) ont été suivis tous les 6 mois pendant 3 ans. A l'inclusion, les sujets ont subi une batterie de tests neuropsychologiques et une IRM cérébrale anatomique (3D). A la fin des 3 ans, le groupe de patients est divisé en 2 sous-groupes sur la base de leur évaluation au MMSE ; 11 patients ont présenté une diminution de 6 points au moins au MMSE sur les 3 ans de suivi et ont été classés dans un sous-groupe à conversion rapide ; 12 patients ont présenté une diminution inférieure ou égale à 5 points au MMSE sur les 3 ans de suivi et ont été classés dans un sous-groupe à conversion lente. Une analyse statistique des résultats aux tests comportementaux à l'inclusion ainsi qu'une analyse classique en VBM sur l'IRM d'inclusion ont alors été réalisées sur ces 2 sous-groupes.

Résultats : A l'inclusion, les résultats aux tests cognitifs suivants : le MMSE, le test d'orientation temporo-spatiale, les tests verbal et visuel de mémoire épisodique, le test de mémoire sémantique, les tests de praxie constructive et gestuelle, les tests du langage, les tests des fonctions exécutives, ne sont pas statistiquement différents entre les sujets à conversion rapide et les sujets à conversion lente. Seuls les *shift response latency* du CANTAB sont significativement augmentés chez les sujets à conversion rapide par rapport à ceux des sujets à conversion lente. L'analyse en VBM des IRM effectuées à l'inclusion indique que les patients à conversion rapide présentent une densité de substance grise au niveau du cortex pariéto-occipital médian moins importante que chez les patients à conversion lente.

Commentaires

D'après ces résultats, seule l'atrophie du cortex pariéto-occipital médian (incluant le *precuneus*, le *cuneus* et le *gyrus lingual*) permet de distinguer clairement les patients à conversion rapide des patients à conversion lente. En effet, les évaluations cognitivo-comportementales classiques effectuées à l'inclusion ne s'avèrent différentes entre les deux groupes que pour un sous item d'un test attentionnel. Étant donné l'implication du cortex pariéto-occipital inférieur dans les processus d'attention visuelle chez les sujets sains, les auteurs expliquent le déficit comportemental observé chez les patients à conversion rapide comme résultant de l'atrophie de cette région. D'après de nombreuses études, les analyses en VBM permettent de mettre en évidence une atrophie des régions temporales spécifiques dans les stades pré-démenciels (MCI).

D'après cette étude, les analyses en VBM permettraient également à des stades plus avancés de la maladie de pronostiquer la vitesse de déclin des patients.

Analysé par Gwénaëlle Catheline, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Cognition

8. Lupp M, Luck T, Braehler E, Koenig HH, Riedel Heller SG. **Prediction of institutionalisation in dementia - A systematic review.** Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2008 26 (1):65-78.

Adresse de l'auteur référant: Lupp M; Univ Leipzig; Publ Mental Hlth Res Unit; Johannisallee 20; DE-04317 Leipzig; Germany. Melanie.Lupp@medizin.uni-leipzig.de

Analyse critique: Prédiction de l'entrée en institution dans la démence. Une revue systématique.

Synthèse

Objectif. Réaliser une synthèse de la littérature sur l'institutionnalisation des déments en termes de taux d'entrée, de délai et de facteurs prédictifs.

Méthodes. 42 études répondaient aux critères d'inclusion (âge des patients de 65 et plus, études longitudinales et analyses multivariées). Basée sur le modèle conceptuel d'Andersen sur le recours aux soins, cette revue a été organisée autour de trois catégories de variables: (1) les facteurs prédisposants : caractéristiques sociodémographiques et les relations aidant-aidé), (2) les facteurs de besoin : facteurs associés à la démence (sévérité, dépendance, troubles du comportement...), caractéristiques de l'aide apportée (temps passé, santé de l'aidant...) et la perception de l'aidant (qualité de vie, satisfaction, fardeau), (3) et les facteurs de ressources : ressources intrinsèques aux aidants (*coping*, taille du réseau social et familial...) et aides à disposition (aides à domicile, service long séjour, taux d'occupation des institutions...).

Résultats. Le taux d'institutionnalisation passait de 20-25% l'année du diagnostic à 50% à 5 ans. Le délai médian entre l'entrée dans les études et l'institutionnalisation était de 30 à 40 mois. Le délai estimé entre la date du diagnostic et l'entrée en institution allait de 30 à 88 mois selon les études. Les facteurs prédictifs étaient présentés par sous-groupes.

Conclusion. Malgré les limites méthodologiques observées dans ces études, plusieurs prédictifs ressortent de cette revue de la littérature.

Commentaires

La décision d'institutionnaliser une personne démente est complexe et dépend de nombreux facteurs qui interagissent les uns avec les autres. L'identification des facteurs impliqués dans ce passage du domicile à l'institution est une question importante pour maintenir aussi longtemps que possible le patient à son domicile et assurer le moment venu l'entrée en institution dans les meilleures conditions. Selon les auteurs, il s'agit de la première revue de la littérature sur la prédiction de l'institutionnalisation dans la démence.

L'approche selon ce modèle conceptuel est intéressante et permet de structurer l'analyse autour de trois groupes de facteurs : les facteurs prédisposants, les facteurs de besoins et de ressources. Les auteurs discutent également des limites méthodologiques de la littérature sur le sujet (faibles tailles d'échantillons, critères diagnostics de démence de qualité variable...). Ils rapportent également que la plupart des études sont réalisées sur des populations recrutées en consultations spécialisées. Or, compte tenu du défaut de prise en charge des démences, les facteurs identifiés ici joueraient-ils le même rôle sur des populations n'ayant pas ce type de recours aux soins ? On peut en effet penser que certaines caractéristiques notamment celles de l'aidant et du patient pourraient jouer un rôle spécifique selon la population étudiée.

Pour conclure, cette revue fait donc le point sur les facteurs prédictifs d'entrée en institution, qui sont dans la très grande majorité, attendus...

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Institutionnalisation

9. Martin BK, Szekely C, Brandt J, Piantadosi S, Breitner JCS, Craft S, Evans D, Green R, Mullan M. **Cognitive function over time in the Alzheimer's disease anti-inflammatory prevention trial (ADAPT) - Results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib.** Archives of Neurology 2008 65(7):896-905.

Adresse de l'auteur référant: Martin, BK; Johns Hopkins Ctr Clin Trials; 615 N Wolfe St, Ste W5010; Baltimore; MD 21205; USA. bmartin@jhsph.edu

Analyse critique: Évolution de la fonction cognitive dans l'essai de prévention de la maladie d'Alzheimer par des anti-inflammatoires (ADAPT) Résultats de l'essai randomisé évaluant l'effet du Naproxen et du Celecoxib

Synthèse

L'impact des anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS) sur l'évolution de la fonction cognitive chez les sujets âgés n'est pas clairement établi et les résultats observés jusqu'à présent restent conflictuels. Dans cet essai randomisé, l'impact du Naproxen et du Celecoxib (versus placebo) sur l'évolution de 7 tests neuropsychologiques a été étudié dans une population de sujets âgés de plus de 70 ans (n=2117), sans atteinte cognitive à l'inclusion (mars 2001) et ayant au moins un parent ayant développé un syndrome démentiel de type MA. L'évolution aux 7 tests suivants a été étudiée : la version modifiée du mini mental state examination (3MS-E), le test d'apprentissage verbal de Hopkins, les rappels différés des deux tests de mémoire de Rivermead (comportementale et visuo-spatiale), le *Digit Span Test* (2 versions), un test de fluence verbale et un score composite créé à partir des 6 tests précédents. La moyenne de suivi était comparable dans les 3 groupes de traitements et d'environ 2 ans. Différentes analyses ont été réalisées ; d'une part la comparaison de la moyenne de changement à chaque année de suivi (1, 2 et 3) entre les 2 groupes de traitement et le groupe Placebo, d'autre part la comparaison de l'évolution cognitive des trois groupes à l'aide de modèles linéaires généralisés. De manière générale, tous les scores ont déclinés au cours du temps et dans les 3 groupes ; ce déclin était significativement plus important dans les 2 groupes traités par AINS pour le test 3MS-E et significativement plus important dans le groupe traité par Naproxen pour le score composite. Une analyse secondaire excluant les sujets devenus déments au cours du suivi n'a pas montré de différence significative dans l'évolution cognitive des 3 groupes. En revanche, une analyse restreinte au temps de suivi dans l'essai (en effet, l'essai a été arrêté prématurément car ces AINS ont été évalués à risque de maladie cardiovasculaire par ailleurs) a montré des résultats similaires à l'analyse en intention de traiter.

Ces résultats suggèrent donc un effet délétère des AINS sur l'évolution cognitive des personnes âgées non démentes et sont en accord avec le résultat principal de l'essai ADAPT à savoir une non diminution du risque de démence ou de MA dans les groupes traités par rapport au groupe placebo.

Commentaires

Cet essai est adapté à l'étude de l'impact du Celecoxib et du Naproxen sur l'évolution cognitive et suggère un déclin plus important pour les sujets traités. L'intérêt de ce résultat est de montrer la non efficacité de l'utilisation des AINS en prévention primaire du déclin cognitif (et de la démence en générale).

Toutefois, comme l'ont suggéré d'autres études, l'hypothèse sous-jacente à l'efficacité de ce type de médicament (le ralentissement du processus d'inflammation) pourrait être valable si la prise du traitement se faisait longtemps avant le développement des symptômes. D'autre part, il n'est pas exclu que la non efficacité observée soit due au type d'AINS administrés (Celecoxib et Naproxen). En effet, l'influence des AINS sur la diminution de la production de β -amyloïde n'a pas été démontrée pour ces 2 traitements mais pour d'autres types d'AINS tels que l'Ibuprofen.

Analysé par Laure Carcaillon, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Naproxen, Celecoxib, Prescrire

10. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, Waldman A, Walton I, Poulter R, Ma S, Comsa M, Burch L, Fletcher A, Bulpitt C. **Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial.** *Lancet Neurology* 2008 7(8):683-689.

Adresse de l'auteur référant: Peters, R; Univ London Imperial Coll Sci Technol & Med; Div Med; S Kensington Campus; London SW7 2AZ; England. r.peters@imperial.ac.uk

Analyse critique: Démence incidente et baisse de la pression artérielle chez les très âgés: un essai randomisé en double aveugle contre placebo

Synthèse

Objectif : Évaluer si chez des sujets d'âge ≥ 80 ans, traiter une hypertension artérielle (HTA) (systolique entre 160 et 220 mmHg en position assise et ≥ 140 mmHg en position debout et diastolique < 110 mmHg) permet de réduire l'incidence de la démence, la maladie d'Alzheimer (MA) et la démence vasculaire (DV).

Méthodes : HYVET-COG est un essai multicentrique international qui a inclus, de 2001 à 2007, 3845 sujets non déments d'âge ≥ 80 ans. Avec une analyse de 3336 participants suivis en moyenne durant 2 ans, les auteurs évaluent l'incidence, les risques de déclin cognitif (*Mini Mental State Examination* < 24 ou baisse de trois points) et de démence puis font une méta analyse incluant HYVET-COG et 3 autres essais (Syst-Eur, PROGRESS, SHEP).

Résultats : Les groupes placebo ($n=1649$) et traité ($n=1687$ sous 1,5 mg d'indapamide associé parfois à 2-4mg de Perindopril) étaient initialement semblables (age moyen=83,5 ans ; 60% femme ; TA systolique moyenne=170 mmHg ; 7% d'AVC ; 12% affection cardiovasculaire). Dans le groupe placebo, avec 126 déments, l'incidence de la démence, MA, et DV était respectivement de 38/1000 personnes-année (pa), 23/1000 pa et 12/1000 pa. Dans le groupe traité, avec 137 déments, ces incidences étaient respectivement de 38/1000 pa, 20/1000 pa et 12/1000 pa. Les risques de démence, MA, DV et de déclin cognitif n'étaient pas significativement réduits dans le groupe traité. La méta analyse montrait un risque limite significativement réduit dans le groupe traité (HR=0,87 ; 95%IC=0,76-1,00, $p=0,05$).

Conclusions : Le traitement antiHTA ne réduit pas significativement le risque de démence. Ce résultat négatif peut être dû au court suivi des sujets. La méta analyse est en faveur d'une réduction de l'incidence de la démence par le traitement HTA.

Commentaires

Cet article illustre bien que le traitement HTA du point de vue de possibilités de prévention de la démence pose encore question. Il rappelle que Syst-Eur reste le seul essai à avoir montré, chez des sujets plus jeunes (≥ 65 ans) une réduction de l'incidence de la démence sous traitement HTA.

Le résultat de la méta analyse, avec les limites qu'il comporte, n'est pas clairement significatif mais il reste encourageant ainsi que la principale limite soulignée par les auteurs : le manque de puissance dû (1) à l'arrêt prématuré de l'essai parce que le bénéfice du traitement HTA sur la mortalité, l'incidence d'accident vasculaire cérébral et cardiaque était clairement établi ; (2) à l'hypothèse initiale peut être trop optimiste de réduction de 33% de la démence chez les sujets traités.

Une lettre à l'éditeur (publiée par Skoog, même numéro de *lancet Neurol*) montre l'importance de cet essai qui se poursuit, en ouvert et fournira des résultats issus d'un suivi plus long. Pour l'instant HYVET-COG montre au moins qu'il y a un bénéfice certain à traiter l'HTA chez les sujets d'âge ≥ 80 ans (Beckett et al, *New England Journal of Medicine*, 2008).

Analysé par Pascale Cowppli-Bony, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Hypertension, Démence

11. St George Hyslop PH, Morris JC. **Will anti-amyloid therapies work for Alzheimer's disease?** Lancet 2008 372(9634):180-182.

Adresse de l'auteur référant: St George-Hyslop, PH; Univ Cambridge; Dept Clin Neurosci; Cambridge CB2 0XY; England. phs22@cam.ac.uk

Analyse critique: Voir Holmes C (page 94).

12. Stewart R, Dufouil C, Godin O, Ritchie K, Maillard P, Delcroix N, Crivello F, Mazoyer B, Tzourio C. **Neuroimaging correlates of subjective memory deficits in a community population.** Neurology 2008 70(18):1601-1607.

Adresse de l'auteur référant: Dufouil, C; Hop La Pitie Salpetriere; INSERM; F-75651 Paris; France. dufouil@chups.jussieu.fr

Analyse critique: Corrélats neuroanatomiques de la plainte mnésique dans une cohorte en population.

Synthèse

La présence d'une plainte mnésique fait partie des critères définissant le *Mild Cognitive Impairment*. Pourtant, la signification clinique de la plainte mnésique est loin d'être consensuelle. Même si plusieurs études ont mis en évidence une relation entre plainte mnésique et risque accru de développer une maladie d'Alzheimer, d'autres études n'ont pas trouvé cette association.

Les mêmes résultats discordants existent concernant la relation entre plainte mnésique et altération cognitive, certaines études suggérant que les sujets présentant une plainte subjective présentent une altération cognitive réelle, tandis que d'autres études ne montrent pas de troubles particuliers chez ces sujets.

L'objectif de cette étude est de déterminer s'il existe un lien entre plainte mnésique et différents marqueurs de neuroimagerie que sont les anomalies de la substance blanche et des mesures morphométriques de l'atrophie de la substance blanche et de la substance grise (technique de *Voxel-Based Morphometry*).

L'échantillon d'étude est un sous-échantillon de 1924 sujets de la cohorte des 3 Cités (échantillon de Dijon), une étude en population réalisée sur des sujets âgés de 65 ans et plus vivant à domicile. Sur les 1924 examens IRM initiaux, 123 n'ont pu être exploités en raison d'une mauvaise qualité d'acquisition, et 8 ont été exclus car ils correspondaient à des sujets diagnostiqués déments. La plainte était recueillie au moyen de questions interrogeant le sujet sur ses difficultés de mémoire dans la vie quotidienne et pour retenir des informations récentes. Au sein de l'échantillon, la prévalence de la plainte mnésique était de 26.4%.

Les résultats ont montré une association significative entre plainte et anomalies de la substance blanche dans les régions temporales. Cette relation restait significative après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'étude, le score de symptomatologie dépressive et le score au MMS (relation toutefois essentiellement expliquée par le fait que la plainte était particulièrement fréquente chez les sujets du dernier quintile de la distribution des mesures d'anomalies de la substance blanche).

Concernant la relation avec l'atrophie globale (volumes de gris et de blanc), l'association était significative mais disparaissait après ajustement sur les variables pré-citées. En revanche, l'association plus spécifique entre plainte et atrophie de la région hippocampique résistait à l'ajustement.

Commentaires

Ces résultats sont importants car ils contribuent à comprendre l'étiologie de la plainte mnésique chez le sujet âgé. Du fait de sa fréquence chez les personnes âgées, la plainte a tendance à être banalisée. Cette tendance est renforcée par les études ne montrant pas de lien entre plainte subjective et trouble cognitif objectif, ou risque futur de démence, et qui ont conduit certains auteurs à interpréter la plainte chez une personne âgée non pas comme une appréciation subjective d'un processus de dégradation cognitive mais comme la manifestation d'une souffrance psychique comme l'atteste la présence d'une symptomatologie dépressive souvent plus élevée chez ces sujets.

Les résultats de cette étude au contraire, sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle une plainte mnésique chez un sujet âgé traduirait bien l'existence d'une altération. Les capacités de méta-cognition d'un individu iraient jusqu'à la capacité à apprécier l'existence d'un dysfonctionnement relativement subtil au sein des structures cérébrales sous-tendant les processus mnésiques.

Cette étude ne permet toutefois pas de savoir - mais ce sera probablement l'objet d'études futures -, si le dysfonctionnement que le sujet auto-perçoit et qui motive la plainte est le prodrome d'un processus neurodégénératif ou s'il s'agit d'un dysfonctionnement qui a toujours existé chez l'individu et qui ne fait que s'accroître avec le vieillissement.

A suivre...

Analysé par Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Plainte mnésique, Mémoire

13. Tan ZS, Beiser A, Vasan RS, Au R, Auerbach S, Kiel DP, Wolf PA, Seshadri S. **Thyroid function and the risk of Alzheimer disease: The Framingham Study**. Archives of Internal Medicine 2008 168(14):1514-1520.

Adresse de l'auteur référent: Tan, ZS; Beth Israel Deaconess Med Ctr; Gerontol Div; 110 Francis St, LMOB 1A; Boston; MA 02215; USA. ztan@hms.harvard.edu

Analyse critique: La fonction thyroïdienne et le risque de maladie d'Alzheimer

Synthèse

Objectif : Étudier l'association entre la fonction thyroïdienne (mesurée à l'aide de la thyrotropine) et la démence.

Méthodes : Les données sont issues de la cohorte longitudinale *Framingham Study* (EU). Une prise de sang a été effectuée sur les sujets en 1977-79, et la thyrotropine dans le sérum a été mesurée en 1990-91. Pour leurs analyses, les auteurs ont utilisé un modèle de Cox ajusté sur un certain nombre de facteurs vasculaires et socio-démographiques.

Résultats : Sur un suivi moyen de 12,7 ans, les auteurs ont répertorié 209 cas de maladie d'Alzheimer incidente. Dans leur population, 4,2% des sujets présentaient une hypothyroïdie (taux de thyrotropine < 0,1 mIU/L) et 5,0 une hyperthyroïdie (taux de thyrotropine > 10,0 mIU/L). Les femmes avec un taux de thyrotropine < 1,0 ou > 2,1 mIU/L avaient deux fois plus de risque d'avoir une maladie d'Alzheimer que les femmes ayant un taux entre 1,0 et 2,1. Aucune relation n'était retrouvée chez les hommes.

Discussion : Selon les auteurs, un faible taux de thyrotropine serait plus une conséquence qu'une cause de la maladie d'Alzheimer. En effet, la maladie d'Alzheimer provoquerait une réduction de la sécrétion d'hormones synthétisant la thyrotropine par l'hypothalamus ou des altérations dans la réceptivité pituitaire des hormones synthétisant la thyrotropine, ce qui se manifesterait par une diminution des taux de thyrotropine et de la thyroxine. Plusieurs mécanismes biologiques peuvent expliquer cette association :

- ◆ un effet inverse de la réduction de la thyroxine sur les neurones cholinergiques : l'hormone thyroïdienne régule l'expression du gène de l'APP ;
- ◆ un effet inverse de taux excessif d'hormones thyroïdiennes (qui augmenterait la synthèse de l'acétylcholine) ;
- ◆ association liée à des facteurs vasculaires : l'hypothyroïdie affecte le système cardiovasculaire et l'hyperthyroïdie est associée à une augmentation de l'épaisseur de la membrane vasculaire et une destruction capillaire.

Commentaires

L'association suggérée par cette étude, entre la fonction thyroïdienne et la maladie d'Alzheimer reste à confirmer sur d'autres populations et il semble même nécessaire d'évaluer la fonction thyroïdienne dans le temps afin de déterminer si ce changement dans la fonction thyroïdienne est plus une cause ou une conséquence de la maladie d'Alzheimer.

Les auteurs suggèrent qu'il s'agit plus d'une conséquence mais à vrai dire cela reste mal connu. Or le statut de cause ou de conséquence détermine tout l'intérêt d'une telle association ! Des études d'observation et des études portant sur les mécanismes biologiques semblent plus que nécessaires...

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Thyroïde

14. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, van Staveren WA, Dullemeijer C, OldeRikkert MGM, Beekman ATF, de Groot C. **Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects - A randomized, controlled trial.** *Neurology* 2008 71(6):430-438.

Adresse de l'auteur référent: van de Rest, O; Wageningen Univ; Div Human Nutr; POB 8129; NL-6700 EV Wageningen; Netherlands. ondine.vanderest@wur.nl

Analyse critique: Effets de l'huile de poisson sur les performances cognitives. Un essai contrôlé randomisé.

Synthèse

Contexte : La plupart des études d'observation tendent à montrer qu'une forte consommation de poisson (riches en acides gras polyinsaturés Oméga3) serait associée à un moindre déclin cognitif ou à un moindre risque de maladie d'Alzheimer (MA). Cette étude d'intervention est destinée à éprouver cette hypothèse dans une population de sujets âgés non déments.

Méthodes : 3 groupes de 100 sujets environ âgés de plus de 65 ans reçoivent soit (i) le placebo (acide oléique ; acide gras monoinsaturé) ; soit (ii) une supplémentation de 400 mg d'EPA et DHA (acides gras polyinsaturés oméga3 à longue chaîne) ; soit (iii) 1800 mg d'EPA et DHA pendant 26 semaines (6mois). L'évaluation des performances cognitives est réalisée à l'inclusion, à 13 semaines et à 26 semaines par la passation d'une batterie de tests cognitifs comprenant le Word learning test, le Wechsler digit span test, les Trail making tests A et B, le *Stroop color word test* et le *Verbal fluency test*.

Résultats : Les sujets sont comparables de part leurs caractéristiques sociodémographiques et cognitives à l'inclusion mais également après 26 semaines de supplémentation avec 400 ou 1800 mg d'EPA et DHA. Seul un effet significatif est observé dans le groupe supplémenté avec 400 mg d'EPA et DHA dont les performances cognitives globales (Z score) sont inférieures à celles des sujets recevant le placebo après 13 semaines de supplémentation. Une interaction statistique significative est observée entre la supplémentation et la possession de l'allèle apolipoprotéine E4 (ApoE4) ou le sexe.

Ainsi, les sujets porteurs de l'ApoE4 et les hommes ont de meilleures performances dans le domaine de l'attention s'ils reçoivent la supplémentation par rapport aux sujets recevant le placebo.

Commentaires

Cette étude est la première à évaluer l'impact d'une supplémentation en acides gras oméga3 chez des sujets âgés non déments. Les résultats sont pour la plupart non significatifs ou au contraire dans le sens opposé à ce qui était attendu.

Ceci est décevant mais peut s'expliquer par la courte durée de supplémentation (seulement 6 mois) et par le fort effet d'apprentissage des tests au cours du suivi.

Par ailleurs, le choix de l'acide oléique pour le placebo est critiquable puisque cet acide gras est majoritairement apporté par la consommation d'huile d'olive qui pourrait avoir un impact non négligeable sur le risque de MA.

L'interaction statistique observée avec la possession de l'ApoE4 confirme l'hypothèse déjà émises par d'autres auteurs selon lesquels l'absorption et le transport des acides gras polyinsaturés diffère selon le génotype.

Analysé par Catherine Féart, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Nutrition, Cognition, Huile de poisson

15. Weiner DE. **The cognition-kidney disease connection: Lessons from population-based studies in the United States.** American Journal of Kidney Diseases 2008 52(2):201-204.

Adresse de l'auteur référant: Weiner, DE; Tufts Med Ctr; Div Nephrol; Box 391,800 Washington St; Boston; MA 02111; USA. dweiner@tuftsmedicalcenter.org

Analyse critique: Voir Yaffe K (ci-dessous, page 104)

16. Wilcock GK, Black SE, Hendrix SB, Zavitz KH, Swabb EA, Laughlin MA. **Efficacy and safety of tarenflurbil in mild to moderate Alzheimer's disease: a randomised phase II trial.** Lancet Neurology 2008 7(6):483-493.

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

Analyse critique: Efficacité et tolérance du tarenflurbil dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée : une étude randomisée de phase II.

Synthèse

Le tarenflurbil est une drogue diminuant la quantité de A β 42 dans le cerveau des patients présentant la maladie d'Alzheimer. Les auteurs ont analysé l'efficacité et la tolérance de cette drogue dans un essai de phase II en double insu, multicentrique réalisé au Canada et en Grande Bretagne.

210 patients ambulatoires ont été randomisés en trois groupes : tarenflurbil 400 mg, 800mg et placebo. Après 12 mois de suivi, les patients présentant une maladie d'Alzheimer légère (MMS 20-26) ont été significativement améliorés par la dose de 800 mg pour les activités de la vie quotidiennes (ADCS-ADL) et la *Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes*. Il y avait une tendance non significative pour l'ADAS-COG (1,36 points de gain). Aucune différence n'était notée dans le groupe modéré (MMS 15-19) et avec la dose de 400 mg. Le produit était bien toléré.

Les auteurs concluent à un possible effet bénéfique du Tarenflurbil et cette preuve préliminaire justifie des essais de phase III.

Commentaires

Cette étude est un cas d'école. L'analyse en sous-groupe a été prévue d'avance et la séparation en maladies d'Alzheimer légère et MA modérée avait été prévue si l'interaction entre l'effet du produit et la gravité initiale de la maladie était significative à $p < 0.10$ ce qui était le cas.

Deux des critères principaux étaient significatifs pour les MA légères et le médicament testé avait un mécanisme d'action original. Deux essais de phase III ont été mis en place en Amérique et en Europe avec plusieurs centaines de patients ayant une maladie d'Alzheimer légère. L'essai américain est négatif et l'essai européen est maintenant interrompu.

Il faut donc prendre garde à trop s'enthousiasmer quand un essai de phase II est positif, même s'il est publié dans *Lancet Neurology*. Il y a tellement d'essais de phase II entrepris dans le monde que le risque α devrait être mieux évalué.

Analysé par Jean François Dartigues et Jean Marc Orgogozo, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Tarenflurbil, Prescrire

17. Yaffe K, Lindquist K, Shlipak MG, Simonsick E, Fried L, Rosano C, Satterfield S, Atkinson H, Windham BG, Kurella Tamura M. **Cystatin C as a marker of cognitive function in elders: Findings from the Health ABC Study**. *Annals of Neurology* 2008 63(6):798-802.

Adresse de l'auteur référant: Yaffe, K; Univ Calif San Francisco; Dept Psychiat; Box 181,4150 Clement St; San Francisco; CA 94121; USA. kristine.yaffe@ucsf.edu

Analyses critiques:

1. Cystatine C, marqueur des fonctions cognitives chez les personnes âgées. Résultats de la Health ABS Study.
2. Rein et cognition. Lessons tirées d'études de population aux États-unis.

Synthèse des deux articles

Plusieurs articles récents se sont intéressés à la relation entre fonction rénale et cognition. Deux articles de *l'Am J Kidney Dis* (Kurella Tamura M et al. 2008;52(2):227-34 et Barzilay JI et al. 2008;52(2):216-26) commentés dans l'éditorial de Weiner et l'article de Yaffe et al.

Dans les deux articles de *l'Am J Kidney*, la relation transversale entre 1) le degré de filtration glomérulaire (évalué à partir de la clairance de la créatinine) et les performances cognitives et 2) l'albuminurie et les performances cognitives ainsi que le diagnostic de démence, est évaluée.

Ces articles trouvent une association entre une fonction rénale dégradée et performances cognitives plus faibles ou un risque de démence augmenté. Ces articles ont des faiblesses méthodologiques, notamment le fait que les analyses soient transversales, et pour le 1^{er} des deux, le fait que les performances cognitives soient évaluées par entretien téléphonique sur un questionnaire à 6 items. Les principales hypothèses physiopathologiques reprises dans l'éditorial pour expliquer cette relation passent par la pathologie vasculaire.

La pathologie rénale peut être considérée comme un « état de risque » pour la pathologie cardio et cérébro vasculaire en raison de la prévalence élevée de facteurs de risque vasculaires chez les insuffisants rénaux. Le déclin cognitif étant aussi lié à la pathologie vasculaire, il est possible que le lien entre rein et cognition passe par cette pathologie vasculaire, à la fois macro et microvasculaire.

L'article de Barzilay et al. met d'ailleurs en évidence une association entre albuminurie et hypersignaux de la substance blanche à l'IRM (même si ces résultats posent le problème de délai entre mesure de l'albuminurie et IRM).

Commentaires

Les résultats des deux articles tiennent compte de ces différents facteurs vasculaires, l'ajustement n'expliquant pas entièrement la relation entre marqueurs rénaux et cognition. L'inflammation est également une piste évoquée et mais l'ajustement sur la CRP ne modifie pas non plus l'association.

L'article de Yaffe étudie un autre marqueur de la fonction rénale, la Cystatine C. La cystatine est une protéine produite de façon constante par toutes les cellules nucléées du corps, et librement filtrée par les glomérules. Contrairement à la créatinine, sa concentration sérique n'est pas influencée par le sexe, la masse musculaire ou le régime alimentaire.

Dans une population de plus de 3000 sujets de 70 à 79 ans, suivis pendant 7 ans, les auteurs mettent en évidence un plus bas niveau initial des performances cognitives (évaluées par le 3MS et le *Digit Symbol Substitution Test* (DSST)) et un déclin de ces performances au cours du temps chez les sujets ayant des niveaux élevés de cystatine C. Là aussi, les résultats persistent après ajustement sur différents facteurs vasculaires.

Plus intéressant, l'association entre cystatine et déclin cognitif reste vraie aussi bien chez les sujets ayant un bas degré de filtration glomérulaire (DFG<60) (évalué de façon classique sur la clearance de la créatinine) que chez ceux ayant un haut DFG (>=60).

Outre les hypothèses précédentes, les auteurs évoquent un possible rôle direct de la cystatine C. D'une part il existerait une co-localisation de la cystatine C et de la beta amyloïde dans le cerveau des AD et d'autre part un polymorphisme du gène de la cystatine a été associé à un risque accru de MA.

Les résultats montrant la persistance de l'association entre cystatine C et déclin cognitif même chez ceux ayant un DGF élevé vont dans ce sens, même s'ils peuvent aussi refléter une mauvaise classification des sujets par le DFG, notamment chez ceux ayant une faible diminution de la fonction rénale. La relation entre fonction rénale et cognition reste donc à creuser.

En attendant, une implication pour les cliniciens est de bien évaluer les fonctions cognitives de leurs patients insuffisants rénaux afin de s'assurer qu'ils sont en mesure de comprendre, et donc d'adhérer pleinement à leur traitement.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Rein, Cognition

Les analyses critiques de ces huit 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 **Bibliodémences.enl**, taper les mots-clés ou le nom des auteurs.

1. Ally BA, Simons JS, McKeever JD, Peers PV, Budson AE. **Parietal contributions to recollection: Electrophysiological evidence from aging and patients with parietal lesions.** *Neuropsychologia* 2008 Base;46 (7):1800-1812.

Analysé par Xavier Millet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Potentiels évoqués, Cortex pariétal, Vieillesse, Cognition

2. Kang JH, Grodstein F. **Plasma carotenoids and tocopherols and cognitive function: A prospective study.** *Neurobiology of Aging* 2008 Base;29(9):1394-1403.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Nutrition, Maladie d'Alzheimer, Caroténoïde, Tocophérol

3. Koivunen J, Verkkoniemi A, Aalto S, Paetau A, Ahonen JP, Viitanen M, Nagren K, Rokka J, Haaparanta M, Kalimo H, Rinne JO. **PET amyloid ligand [C-11]PIB uptake shows predominantly striatal increase in variant Alzheimer's disease.** *Brain* 2008 Base;131 Part 7:1845-1853.

Analysé par Michèle Allard, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Imagerie, Maladie d'Alzheimer

4. Prince MJ, de Rodriguez JL, Noriega L, Lopez A, Acosta D, Albanese E, Arizaga R, Copeland JRM, Dewey M, Ferri CP, Guerra M, Huang YQ, Jacob KS, Krishnamoorthy ES, McKeigue P, Sousa R, Stewart RJ, Salas A, Sosa AL, Uwakwa R. **The 10/66 Dementia Research Group's fully operationalised DSM-IV dementia computerized diagnostic algorithm, compared with the 10/66 dementia algorithm and a clinician diagnosis: a population validation study - art. no. 219.** *Bmc Public Health* 2008 Base;8:NIL_1-NIL_12.

Analysé par Maëllenn Guerchet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, DSM-IV, Classification

5. Rodriguez JLL, Ferri CP, Acosta D, Guerra M, Huang YG, Jacob KS, Krishnamoorthy ES, Salas A, Sosa AL, Acosta I, Dewey ME, Gaona C, Jotheeswaran AT, Li SR, Rodriguez D, Rodriguez G, Kumar PS, Valhuerdi A, Prince M. **Prevalence of dementia in Latin America, India, and China: a population-based cross-sectional survey.** *Lancet* 2008 Base;372(9637):464-474.

Analysé par Maëllenn Guerchet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Amérique latine, Inde, Chine

6. Silverberg GD, Mayo M, Saul T, Fellmann J, Carvalho J, McGuire D. **Continuous CSF drainage in AD - Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study.** *Neurology* 2008 Base;71(3):202-209.

Analysé par Drissa Zongo, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, LCR

7. Vidal JS, Dufouil C, Ducros V, Tzourio C. **Homocysteine, folate and cognition in a large community-based sample of elderly people - The 3C Dijon study.** Neuroepidemiology 2008 Base;30 (4):207-214.

Analysé par Pascale Barberger Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Homocystéine, Folates, Cognition

8. Vlad SC, Miller DR, Kowall NW, Felson DT. **Protective effects of NSAIDs on the development of Alzheimer disease.** Neurology 2008 Base;70(19):1672-1677.

Analysé par Claudine Berr, CMRR Montpellier

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, AINS