

BiblioDémences

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

Volume 6, Numéro 4 (avril 2009)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 28

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

La base de données BiblioDem enrichie chaque mois des informations présentées dans les bulletins est disponible sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.citeulike.org/group/10455/library>

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

Mots-clés. Chaque référence a été indexée, les termes retenus (sans accent) permettent d'interroger la base de données cumulative BiblioDem.

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. Baars MAE, van Boxtel MPJ, Dijkstra JB, Visser PJ, van den Akker M, Verhey FRJ, Jolles J. **Predictive Value of Mild Cognitive Impairment for Dementia The Influence of Case Definition and Age.** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2009 27 (2):173-181.

Adresse de l'auteur référant: Baars, MAE; Maastricht Univ; Sch Mental Hlth & Neurosci; DRT 12,POB 616; NL-6200 MD Maastricht; Netherlands. lia.baars@np.unimaas.nl

Analyse critique: Risque de démence et valeur prédictive du MCI. Influence des critères MCI et de l'âge.

Synthèse

L'objectif était de comparer sur les données d'une même cohorte, les taux de conversion vers la démence selon 5 définitions du MCI et d'étudier l'effet de l'âge sur cette prédiction. Méthodes. Analyses menées sur 661 participants de la Maastricht Aging Study (MAAS) âgés d'au moins 60 ans, recrutés par les médecins généralistes, et revus à 3 et 9 ans. Cinq définitions de MCI comparées : 1) MCI-a-s petersenien : atteinte mnésique isolée avec plainte, ADL intactes et absence de démence, 2) MCI-a-m = (1) + possibilité d'avoir d'autres domaines atteints (multiples domaines), 3) MCI « Winblad1 » : tout déficit cognitif, sans la plainte, 4) MCI -3 avec la plainte et 5) MCI-3 + plainte de l'informant (DECO). Résultats. La définition de Petersen est la plus spécifique (mais très faible sensibilité), alors que la définition proposée par le groupe d'expert en 2004 (Winblad et al.) (MCI multiples domaines) serait la plus sensible et en particulier chez les plus âgés comme prédicteur de démence en population. La plainte subjective n'améliore pas la valeur prédictive.

Commentaires

Les auteurs cherchent à maximiser la valeur prédictive du MCI dans les cohortes populationnelles sur le vieillissement. Il s'agit d'un article intéressant qui permet de comparer cinq définitions du MCI (dont l'une tient compte de la perception de l'informant), en termes de performances de critères diagnostiques, avec un suivi suffisamment long (9ans), au sein d'une même cohorte. Cet article met bien en évidence que le choix des critères à utiliser est largement conditionné par la problématique posée : prévention, traitement curatif ou symptomatique (avec ou sans effets secondaires), « réassurance » de patients inquiets... A l'heure actuelle, la valeur prédictive positive « des » MCI reste très faible à 3 ans (moins de 10% quelle que soit la définition), s'améliorant avec le temps. En revanche la VPN dépasse systématiquement 95%, permettant de rassurer certains patients inquiets. On augmente la sensibilité quand on ajoute d'autres domaines cognitifs que la mémoire et lorsqu'on a affaire à des sujets plus âgés. Chez les plus jeunes, la prise en compte du point de vue de l'informant permet d'augmenter la sensibilité, plus que la plainte du sujet lui-même. Limites : échantillon assez jeune (60 ans et plus), avec un faible taux de conversion à 9 ans (seulement 6.7%), une attrition non négligeable et insuffisamment décrite, un groupe de MCI Peterseniens de 11 personnes seulement et une procédure diagnostique de démence un peu obscure. De plus, sur cette population assez jeune, les auteurs s'appuient sur les ADL pour évaluer le fonctionnement dans la vie quotidienne qui semble représenter un stade de dépendance trop avancé au stade de déficit cognitif léger. L'identification la plus précoce possible des personnes dont le processus démentiel est enclenché est toujours d'actualité. Cependant l'entité MCI est aujourd'hui largement critiquée et, selon certains chercheurs et cliniciens, devrait être abandonnée.

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MA; MCI; Predire

2. Berlau DJ, Corrada MM, Head E, Kawas CH. **APOE epsilon 2 is associated with intact cognition but increased Alzheimer pathology in the oldest old.** Neurology 2009 72(9):829-834.

Adresse de l'auteur référent: Berlau, DJ; 1515 Hewitt Hall; Irvine; CA 92697; USA. danb@uci.edu

Analyse critique: Dans une population de patients très âgés, l'allèle APOE2 serait associé à une conservation des capacités cognitives mais à une augmentation des lésions histopathologiques de MA.

Synthèse

Contexte : Les nombreuses études ayant étudié le rôle du génotype APOE dans le développement de la démence et spécifiquement de MA, ont montré que l'allèle APOE4 est un facteur de risque de MA tant sur le plan clinique que histologique, alors que l'allèle APOE2 semble être plutôt protecteur. Ce qui suggère que les patients porteurs de l'allèle $\epsilon 2$ soient moins déments et développent moins de lésions histopathologiques de MA. L'*objectif* de ce travail est donc d'étudier les relations entre le statut APOE, la cognition et la présence de lésions histopathologiques de MA dans une population de patients de plus de 90 ans.

Méthode : les 85 premiers participants génotypés et autopsiés de l'Etude 90+ ont été inclus dans cette étude. Les diagnostics de démence (critères DSM-IV et NINCDS-ADRDA) ont été portés par conférence de consensus selon les données disponibles incluant les tests neuropsychologiques, l'interrogatoire médical et l'examen neurologique. L'analyse neuropathologique comportait la détermination du stade de Braak et Braak et la description des lésions neuropathologiques de MA selon les critères du National Institute on Aging-Reagan. **Résultats :** 58.5% des sujets étaient cliniquement déments (81% de MA) et 50% répondaient aux critères histologiques de MA. Comparativement au groupe APOE3/3, le diagnostic de démence était plus probable dans le groupe APOE4 (OR=12.2, 95% CI = 1.5-102.0), alors qu'il était moins probable dans le groupe APOE2 (OR=0.3, 95% CI = 0.1-1.3). Curieusement, la probabilité de retrouver des lésions neuropathologiques de MA était élevée dans le groupe APOE4 (OR = 4.6, 95% CI = 1.3-16.5) et le groupe APOE2 (OR = 7.8, 95% CI = 1.5-40.2) comparativement au groupe APOE3/3. Donc, dans cette population très âgée, la présence de l'allèle APOE2 est associée à une diminution du risque de démence mais paradoxalement à une augmentation du risque de développer des lésions neuropathologiques de MA. Il semblerait que les patients très âgés APOE2 développent des mécanismes de maintien cognitif indépendants de la formation des lésions histologiques de MA

Commentaires

Cet article est facile à lire, les hypothèses et la méthode sont clairement exposées. Les résultats sont résumés dans 2 tableaux permettant de se retrouver dans les nombreux calculs. Cependant les principaux résultats ne sont pas assez mis en évidence. Cette étude essaie de répondre à la difficile question de la corrélation entre la clinique et les lésions anatomopathologiques constatées. Ici, les auteurs s'intéressent spécifiquement à une population très âgée peu étudiée (car faibles effectifs dans les études anatomopathologiques). L'analyse anatomopathologique est fine quantifiant les dégénérescences fibrillaires (DNF) et les plaques séniles. En effet, ce distinguo est important à souligner puisque habituellement il existe une bonne corrélation histoclinique avec les DNFs mais pas avec les dépôts amyloïdes. Le génotypage APOE n'étant pas fait en pratique courante, cette étude a surtout un intérêt scientifique concernant les mécanismes de compensation cognitive pouvant expliquer cette dissociation entre la conservation des fonctions cognitives et la présence de lésions anatomopathologiques spécifiques de MA. Dans la discussion, les auteurs tentent d'expliquer ce phénomène et ont bien vérifié leurs hypothèses (poids du cerveau, conservation intégrité synaptique...). Selon eux APOE2 pourrait bien exercer cet effet bénéfique. C'est un travail intéressant.

Analysé par Frédérique Dugny, CMRR Rouen

Mots-clés: ApoE; Cognition

3. Boggio PS, Khoury LP, Martins DCS, Martins O, de Macedo EC, Fregni F. **Temporal cortex direct current stimulation enhances performance on a visual recognition memory task in Alzheimer disease.** Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2009 80(4):444-447.

Adresse de l'auteur référent: Boggio, PS; Univ Prebiteriana Mackenzie; Ctr Hlth & Biol Sci; Rua Consolacao 930, Predio 38; BR-01302907 Sao Paulo; Brazil. boggio@mackenzie.br

Analyse critique: La stimulation directe transcranienne du cortex temporal améliore les performances de reconnaissance visuelle dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

La stimulation électrique transcranienne (SET) serait un outil pertinent de revalidation cognitive des patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA). Les auteurs évaluent si la SET permet d'améliorer la cognition des patients MA.

Méthodes. Deux sessions de SET (1/ cortex préfrontal dorsolatéral gauche 2/ cortex temporal gauche) d'une intensité de 2 mA pendant 30 minutes furent administrées à 10 patients MA [âge = 79.1 (8.8) ; années d'études = 8.7 (4.9) ; MMSE = 17.0 (4.9)]. L'ordre des sessions est contrebalancé entre les sujets. Dix minutes après le début (et jusqu'à la fin) de la stimulation, les patients réalisèrent une série de tests comprenant des épreuves évaluant la mémoire (reconnaissance visuelle, empan droit et envers) et les fonctions exécutives (Stroop).

Résultats. La SET des cortex préfrontal dorsolatéral et temporal gauches améliore les performances de reconnaissance visuelle mais n'améliore pas les performances aux autres tests (Stroop, tâches d'empan). Ainsi, l'amélioration des performances de reconnaissance visuelle n'est pas attribuable à des facteurs de nature attentionnelle.

Conclusion. Les effets de la SET dépendent de la nature de la tâche. La SET permet d'augmenter la réactivité des réseaux neuronaux pendant la phase d'encodage du matériel et ainsi d'améliorer les performances de reconnaissance visuelle.

Commentaires

Les sites de stimulation ont été sélectionnés afin de tester auprès de patients MA les associations entre cortex temporal gauche et mémoire déclarative et cortex préfrontal dorsolatéral gauche et mémoire de travail. Le fait que la stimulation du cortex temporal gauche améliore les performances de mémoire déclarative était en ce sens attendu.

Toutefois, l'absence d'amélioration notable des performances de mémoire de travail suite à la stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche n'est pas discutée par les auteurs. Les auteurs n'expliquent pas davantage l'effet d'amélioration de la SET du cortex préfrontal dorsolatéral gauche sur les performances de mémoire déclarative.

Pourtant, l'implication du cortex préfrontal gauche dans les opérations d'encodage est un des éléments à la base de certains modèles de mémoire épisodique (ex HERA, Tulving et al., 1994).

Analysé par Xavier Millet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MA ; Memoire declarative; Stimulation transcranienne

4. Carlson MC, Xue QL, Zhou J, Fried LP. **Executive Decline and Dysfunction Precedes Declines in Memory: The Women's Health and Aging Study II.** Journals of Gerontology Series a Biological Sciences and Medical Sciences 2009 64(1):110-117.

Adresse de l'auteur référent: Carlson, MC; Johns Hopkins Bloomberg Sch Publ Hlth; Johns Hopkins Med Inst; 2024 E Monument St, Suite 2-700; Baltimore; MD 21205; USA. mcarlson@jhsph.edu

Analyse critique: Le déclin exécutif précède le déclin mnésique : la *Women's Health and Aging Study II*.

Synthèse

Cet article a pour objectif d'étudier le processus de détérioration cognitive au cours du vieillissement en considérant l'évolution de différentes habiletés cognitives. L'étude s'appuie sur les données de la *Women's Health and Aging Study (WHAS)*. La WHAS est une étude observationnelle menée dans la région de Baltimore incluant des femmes âgées initialement de 70 à 80 ans et suivies au cours du temps.

Le projet WHAS I concerne les sujets les plus déficitaires sur le plan fonctionnel (1/3 le plus faible de la distribution) tandis que le projet WHAS II concerne les sujets de plus haut niveau fonctionnel (2/3 supérieurs de la distribution). Parmi les 886 sujets éligibles au sein de la cohorte, 436 ont accepté de participer à ce sous-projet.

Cet article a pour objectif d'étudier ce que les auteurs appellent les transitions précliniques au cours du processus de détérioration cognitive, c'est-à-dire d'étudier les patterns et vitesses de déclin successifs dans différents domaines cognitifs en particulier deux d'entre eux : les fonctions exécutives et la mémoire. La période étudiée est de 9 ans. Les fonctions exécutives étaient mesurées par le test du TMT et la mémoire par les rappels immédiats et différés du test de mémoire verbale de Hopkins (test de rappel de 12 objets). Les courbes d'évolution des performances aux différents tests ont été modélisées au moyen de modèles à effets aléatoires prenant en compte la corrélation intra-individuelle, les durées différentes de suivis inter-sujets, ainsi que les données manquantes. L'association entre déclin dans ces deux domaines et risque futur d'altération au MMS a été étudiée par un modèle de Cox.

Un premier déclin apparaît au niveau des fonctions exécutives ; ce déclin précède le déclin de la mémoire d'environ 3 ans. A partir de ce moment, la pente de la courbe de déclin mnésique est équivalente à la pente de déclin des tests exécutifs. Un déclin aussi bien au niveau des fonctions exécutives que de la mémoire est associée à un risque accru de présenter une altération cognitive globale telle que mesurée par le MMSE.

Commentaires

La limite principale concerne l'absence de diagnostic de démence ou de maladie d'Alzheimer, qui ne peut attester que les personnes qui déclinent sont dans un processus pathologique.

Par ailleurs, il est un peu dommage à partir du seul test de TMT de généraliser les résultats obtenus au domaine des fonctions exécutives, de même que généraliser les résultats à partir du seul test de Hopkins (plus facile par exemple que le test de Grober & Buschke).

En d'autres termes, un test mnésique plus difficile aurait peut être donné lieu à des résultats légèrement différents. Une fois de plus, il est important de rappeler que les résultats sont tests-dépendants, et idéalement deux marqueurs d'un domaine cognitif serait sans doute plus correct. Néanmoins, les auteurs posent une question ayant un réel intérêt aussi bien théorique qu'appliqué et ont le mérite de montrer sur un échantillon de taille correcte et suivi pendant 9 ans, que le déclin exécutif pourrait être aussi précoce voire plus précoce encore que celui de la mémoire.

Dans une littérature encore largement dominée par l'idée de la prépondérance des déficits de la mémoire aussi bien dans leur amplitude que dans leur précocité, cette étude est la bienvenue. En outre, si ce résultat est confirmé par d'autres études, dans la mesure où les

fonctions exécutives contribuent de manière importante aux composantes d'encodage et de récupération stratégique de la mémoire, cela suggérerait qu'un moyen de maintenir pendant un certain temps un fonctionnement relativement efficient de la mémoire chez des sujets présentant des troubles légers (n'ayant pas encore atteint la mémoire), serait de renforcer leur fonctionnement exécutif au moyen de programmes ciblés tels que le programme « Active » de S Willis ou d'autres programmes qui restent encore à valider mais qu'il faudrait donc tester en priorité.

Analysé par Hélène Amieva, CMRR d'Aquitaine

Mots-clés: Memoire; Deterioration cognitive

5. Di Fede G, Catania M, Morbin M, Rossi G, Suardi S, Mazzoleni G, Merlin M, Giovagnoli AR, Prioni S, Erbetta A, Falcone C, Gobbi M, Colombo L, Bastone A, Beeg M, Manzoni C, Francescucci B, Spagnoli A, Cantu L, Del Favero E, Levy E, Salmona M, Tagliavini F. **A Recessive Mutation in the APP Gene with Dominant-Negative Effect on Amyloidogenesis.** Science 2009 323(5920):1473-1477.

Adresse de l'auteur référent: Tagliavini, F; Ist Nazl Neurol Carlo Besta; Div Neurol & Neuropathol; I-20133 Milan; Italy. ftagliavini@istituto-besta.it

Analyse critique: Une mutation récessive du gène de l'APP ayant un effet négatif dominant sur l'amyloïdogénèse.

Synthèse

Le peptide A Beta (AB) est généré par la coupure séquentielle du précurseur APP par les beta et gamma sécrétases, pour former les isoformes long (AB1-42) et court (AB1-40). Les formes familiales montrent une transmission autosomale dominante et sont liées à des mutations de l'APP, PS1 et PS2. Les mutations de l'APP proches des sites de coupure des beta et gamma sécrétases augmentent la production d'AB total et AB1-42 alors que les autres mutations conduisent à une plus grande agrégation du peptide in vitro. Les auteurs ont identifié une mutation APP (A673V) qui consiste à transformer une Alanine en Valine sur la position 673 de l'APP, ce qui correspond à la position 2 d'AB. La mutation a été identifiée chez un patient ayant une démence précoce et chez sa jeune sœur qui présente un MCI multidomaine. Six sujets apparentés, âgés de 21 à 88 ans portent la mutation de façon hétérozygote et ne sont pas atteints de troubles cognitifs. Ces sujets expriment les ARNm sauvage et muté. La mutation n'a pas été retrouvée chez 200 sujets sains ni chez 100 sujets Alzheimer sporadique. Des expériences in vitro montrent que la mutation déplace la dégradation de l'APP vers une voie amyloïdogénique et augmente l'agrégation et les propriétés fibrillogéniques de l'AB. Toutefois, une interaction entre l'AB sauvage et muté interfère dans la nucléation et la polymérisation de l'AB, empêchant l'amyloïdogénèse et supprimant la neurotoxicité, ce qui protège les hétérozygotes. La partie N-terminale du peptide est donc perturbée par le changement d'un acide aminé en position 2, ce qui modifie les propriétés d'assemblage et de fibrillation de l'AB

Commentaires

Les auteurs nous présentent une curieuse mutation « Janus ». Ils montrent que le changement d'un acide aminé dans la partie N-terminale de l'AB peut induire une modification radicale de la formation des fibrilles. Le fait que les hétérozygotes se trouvent dans une situation plus favorable (la neurotoxicité d'un mélange d'AB sauvage et muté est moins grande que celle de l'AB sauvage) suggère qu'une approche thérapeutique serait envisageable en ciblant des molécules interférant avec cette partie du peptide.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Abeta; Genetique; Amyloïde

6. Erten Lyons D, Woltjer RL, Dodge H, Nixon R, Vorobik R, Calvert JF, Leahy M, Montine T, Kaye J. **Factors associated with resistance to dementia despite high Alzheimer disease pathology.** *Neurology* 2009 72(4):354-360.

Adresse de l'auteur référant: Erten-Lyons, D; Layton Aging & Alzheimers Dis Ctr; 3181 SW Sam Jackson Pk Rd, CR 131; Portland; OR 97239; USA. ertenlyo@ohsu.edu

Analyse critique: Facteurs associés avec une résistance contre la démence d'Alzheimer en dépit d'un haut degré d'atteintes neuropathologiques.

Synthèse

Plusieurs séries autopsiques de sujets âgés cognitivement sains ont des lésions neuropathologiques de maladie d'Alzheimer (MA). Les raisons pour lesquelles ces sujets restent sains en dépit d'importantes lésions de MA restent inconnues. Une des explications serait que ces sujets restent préservés d'une atteinte cognitive par des mécanismes compensateurs ou une réserve cérébrale plus importante.

Les auteurs proposent ici d'étudier les facteurs qui pourraient protéger ces individus avec un haut degré de lésions de MA du déclin cognitif et de la démence. Ils comparent donc par une étude cas témoin ces sujets à des sujets atteints cliniquement de MA. Les sujets cognitivement sains sont recrutés à partir d'une cohorte prospective (suivie par *National Institute on Aging-OHSU Layton Aging and AD center*) suivant des sujets sains depuis l'âge de 65 ans et plus. Les patients avec MA sont issus du même centre. Tous les sujets ont été évalués sur le plan cognitif deux fois par an et un sous-groupe a eu une IRM cérébrale tous les ans. L'évaluation cognitive comprenait le MMSE, une fluence catégorielle (animaux), la liste de mémoire des mots du CERAD et la CDR. Étaient aussi recueillis les données démographiques, le statut socio-économique (SES), le nombre d'années d'études, la présence d'antécédents familiaux de MA et le génotype de l'ApoE. Les sujets pouvaient accepter de donner leur cerveau après leur mort. La dernière IRM réalisée par les sujets était utilisée pour évaluer le volume de l'hippocampe, le volume cérébral, le volume des ventricules. L'ensemble de ces volumes était ajusté sur le volume total intracrânien (VTI).

La sélection des sujets s'est faite à partir des pièces autopsiques afin d'avoir des sujets avec une MA clinique et des sujets sains (CDR=0) jusqu'à leur dernière évaluation avant leur mort (moins d'un an) mais avec un haut degré d'atteintes neuropathologiques de MA (soit un stade de Braak et Braak de 5 ou 6 et un nombre modéré à fréquent de plaques neurales CERAD-NP) soit 24 MA et 12 sujets cognitivement intacts.

Les auteurs ont comparé en analyse univariée les données démographiques, SES, etc., les données cognitives et les données neuropathologiques entre les 2 groupes. Ils ont analysé par régression linéaire multiple s'il y avait un lien entre le volume de l'hippocampe, le volume cérébral et le volume ventriculaire et le groupe d'appartenance (MA ou sains) en ajustant sur l'âge à l'IRM, le délai entre la dernière IRM et le décès, le sexe, le stade de Braak et Braak et le CERAD-NP et la présence de lésions cérébrales autres. Une dernière régression multiple concerne le volume intracrânien et le groupe d'appartenance ajusté sur le sexe.

Les auteurs n'ont pas mis en évidence de différence concernant l'âge, le sexe, d'histoire familiale de MA, la présence au moins d'un allèle ApoE4, le nombre d'années d'études ou le SES entre les 2 groupes. Les lésions neuropathologiques sont elles aussi équivalentes notamment concernant les lésions associées (comme la présence de lacunes ou d'une pathologie vasculaire).

Les tests cognitifs sont logiquement significativement meilleurs dans le groupe de sujets sains. A partir des données de la dernière IRM, le volume de l'hippocampe/VTI (- 0.0001 (0.00003 pour la DS) $p < 0.006$) et le volume cérébral/VTI (coefficient : -0,03 (0,009 pour la DS) $p < 0,001$) sont significativement plus importants chez les sujets cognitivement sains

comparés aux MA cliniques. Cependant, ils ne mettent pas en évidence de différence concernant le volume intracrânien ajusté sur le genre.

Commentaires

Cette étude apporte des arguments supplémentaires en faveur de l'hypothèse de la réserve cérébrale en montrant des volumes cérébraux et hippocampiques plus importants dans cette population bien particulière de sujets avec un haut degré d'atteintes neuropathologiques mais sans atteinte cognitive. C'est-à-dire une population où la réserve cérébrale et/ou cognitive a joué pleinement son rôle.

Cependant les auteurs ne précisent pas dans l'article ce qu'ils entendent par volume cérébral par comparaison au volume intracrânien. Par déduction le volume cérébral doit correspondre aux volumes de substance blanche et de substance grise. Les études sur l'effet du volume cérébral et du volume intracrânien dans les processus de réserve cérébrale divergent. Certains auteurs ont en effet montré un risque moindre de démence en rapport avec le volume intracrânien ou la circonférence de la tête. Des données sur des populations plus importantes sont nécessaires pour affirmer ou infirmer cette hypothèse.

Les auteurs n'ont pas retrouvé non plus de différence entre les 2 groupes concernant le niveau d'éducation ou le statut socio-économique d'autres marqueurs de la réserve cognitive. Comme pour le VTI, une des explications peut être le manque de puissance de l'étude du fait des faibles effectifs. Par un design cas témoin, la mise en évidence de facteurs causaux n'est pas possible.

Cependant cette étude autopsique originale avec des données très complètes sur le plan cognitif et d'imagerie confirme l'hypothèse d'une association entre le volume de l'hippocampe et le volume cérébral et les processus de réserve au sens large.

L'identification des mécanismes ou facteurs sous-jacents à ces différences de volume méritent des investigations supplémentaires.

Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MA; Reserve cognitive; Autopsie

7. Mitchell AJ, Shiri Feshki M. **Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia - meta-analysis of 41 robust inception cohort studies.** Acta Psychiatrica Scandinavica 2009 119(4):252-265.

Adresse de l'auteur référent: Mitchell, AJ; Univ Hosp Leicester; Leicester; Leics; England. alex.mitchell@leicspart.nhs.uk

Analyse critique: Taux de progression de l'altération cognitive modérée (MCI) à la démence - méta-analyse de 41 étude de cohortes robustes.

Synthèse

Dans la littérature le taux de conversion en maladie d'Alzheimer des patients atteints de MCI est estimé entre 1 et 25 % par an, la variabilité de ces taux étant due à l'utilisation de critères diagnostiques différents, d'outils de mesure différents et à de petites tailles d'échantillon.

Objectif : analyser le taux de conversion de MCI en démence en prenant en compte les variations d'échantillonnage. L'hypothèse sous jacente étant que les études utilisant une définition stricte des critères diagnostiques de MCI avaient un plus fort taux de progression vers la démence que les autres études.

Méthodes : Méta-analyse sur des études ayant au moins 3 ans de suivi et ayant inclus plus de 20 sujets. Les études ont été séparées en deux groupes selon qu'elles utilisaient ou non les critères cliniques définis par Petersen (critères de Mayo).

Résultats : 41 études ont été incluses dans cette méta-analyse. Pour les 25 études qui utilisaient les critères de Mayo, les taux annuel de conversion ajustés en démence, en maladie d'Alzheimer (MA) et en démence vasculaire étaient de 9,6 %, 8,1 % et 1,9 % respectivement dans les centres spécialistes et de 4,9 %, 6,8 % et 1,6 %, respectivement dans les études en population.

Pour les 16 études qui n'utilisaient pas les critères de Mayo, les taux annuel de conversion ajustés en démence et en MA étaient de 11,7 %, 6,9 % respectivement dans les centres spécialistes et de 5,2 %, 3,6 % et 0,6 % (démence vasculaire), respectivement dans les études en population. L'incidence cumulée de progression vers la démence était rarement supérieure à 50 % même dans les études ayant un long suivi et elle était en moyenne de 32,3 % dans les études utilisant les critères de Mayo et de 24,1 % dans les autres études.

Huit études comparaient le risque de démence entre des patients atteints de MCI et des sujets sains.

Avec 5 études sur la démence, la méta-analyse montrait un RR = 13,8 [8,44 - 22,6] pour les patients atteints de MCI d'évoluer vers la démence comparés aux sujets sains. Avec 6 études sur la MA, la méta-analyse montrait un RR = 8,93 [4,18 - 19,07] pour les patients atteints de MCI d'évoluer vers la démence comparés aux sujets sains.

Commentaires

Cette méta-analyse étudie le taux de conversion pour les patients atteints de MCI : en démence, MA et démence vasculaire. Il semble que l'utilisation des critères de Mayo permet de mieux sélectionner la population pouvant évoluer vers une démence, la différence avec les critères dit « non Mayo » étant la présence de plainte de mémoire subjective.

Toutefois être atteint d'un MCI n'est pas suffisant pour évoluer vers la démence, l'incidence cumulée de démence étant rarement supérieure à 50 %, il est possible que les patients se soient améliorés, que d'autres n'aient pas survécu assez longtemps pour évoluer vers la démence ou que l'évolution vers la démence soit plus tardive.

Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI; Demence; Progression de la maladie

8. Molnar FJ, Man Son Hing M, Fergusson D. **Systematic Review of Measures of Clinical Significance Employed in Randomized Controlled Trials of Drugs for Dementia.** Journal of the American Geriatrics Society 2009 57(3):536-546.

Adresse de l'auteur référent: Molnar, FJ; Univ Ottawa; Div Geriatr Med; Civ Campus,1053 Carling Ave; Ottawa; ON K1Y 4E9; Canada. fmolnar@ottawahospital.on.ca

Analyse critique: Revue systématique des mesures sur la signification clinique dans les essais contrôlés randomisés sur les traitements pharmacologiques dans la démence.

Synthèse

Le recours à des traitements pharmacologiques requiert la possibilité de pouvoir faire la distinction entre une efficacité significative statistiquement et une efficacité importante au niveau clinique. C'est cette notion qui doit induire la notion de compromis (coût, effets secondaires) et finalement de choix par le malade, la famille, le médecin. Beaucoup trop d'essais de thérapies n'apportent aucune expertise sur la significativité clinique des résultats. Il existe pourtant plusieurs mesures génériques permettant d'appréhender la signification clinique les plus cités sont la *Minimally Clinically Important Difference* (MCID), la *Minimally Detectable Difference* (MDD), et l'*effect size* (qui est le rapport entre l'efficacité du traitement et une mesure de dispersion des données, par exemple l'écart type).

Les auteurs ont discuté des avantages et des inconvénients de ces trois approches dans la maladie d'Alzheimer et mené une revue systématique sur les mesures de la signification clinique de l'efficacité des traitements pharmacologiques dans la démence. L'étude ne concernait que des essais contrôlés randomisés (RCT) en double aveugle mesurant l'efficacité des inhibiteurs de la cholinestérase ou de la mémantine sur différents indicateurs fonctionnels et cognitifs. Sur les 57 articles inclus, 26 (46%) discutaient de la signification clinique des résultats. Aucune de ces études ne faisait état d'une signification clinique basée sur la MCID, la MDD ou l'*effect size*.

Dans la majorité des cas, la signification clinique se basait sur l'expertise des auteurs (13 études), l'utilisation d'échelles globales (*Clinician's Interview Based impression of Change Plus Caregiver Input - CIBIC+*, 8 études) et l'avis d'une instance scientifique (*US Food and Drug Administration Regulatory Committee*, 7 articles).

Commentaires

La pertinence clinique d'un médicament est le seuil que les patients, familles et médecins doivent considérer au moment de choisir la prise ou la prescription de tel ou tel traitement. Les auteurs jugent problématique que les chercheurs n'aient jamais recours aux mesures de MCID ou MDD (qui incorporent les opinions des familles et des malades) pour juger de la signification clinique d'un médicament.

La méthode *Goal Attainment Scaling* (GAS) attire particulièrement l'attention des auteurs. On demande au patient ou à l'aidant quelles sont les modifications qu'il considérerait comme significatives ? (pas de notion de compromis). La réponse est ensuite rapportée à l'efficacité mesurée par les échelles spécifiques ou globales.

Cet article est original et fixe les bases d'une réflexion pour rendre cliniquement plus acceptables les essais pharmacologiques sur la démence.

Cependant aucun outil de mesure de la significativité clinique classique n'a été utilisé dans un RCT et des études seraient nécessaires pour déterminer plus précisément leur pertinence dans le domaine de la démence.

Analysé par Clément Pimouquet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Essai clinique; Revue de la littérature

9. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. **Mediterranean Diet and Mild Cognitive Impairment**. Archives of Neurology 2009 66(2):216-225.

Adresse de l'auteur référent: Scarmeas, N; Columbia Univ; Med Ctr; 622 W 168th St, PH 19th Floor; New York; NY 10032; USA. ns257@columbia.edu

Analyse critique: Régime Méditerranéen et troubles cognitifs légers

Synthèse

Contexte. Le Régime Méditerranéen (MeDi) est caractérisé par une forte consommation de fruits, légumes, légumineuses, poisson, céréales, un ratio Acides Gras Monoinsaturés (AGM)/Acides Gras Saturés (AGS) élevé (lié à une forte consommation d'huile d'olive), une consommation faible de viande, volaille et produits laitiers, et une consommation modérée de vin. Une forte adhérence au MeDi a été associée à un moindre risque de Maladie d'Alzheimer dans une population âgée vivant à New-York. *Objectif.* Examiner l'association entre le MeDi et le risque de *Mild Cognitive Impairment* (MCI). *Méthodes.* L'étude a porté sur 1875 sujets de l'étude WHICAP, âgés de 77 ans en moyenne. Un score reflétant l'adhérence au MeDi a été construit en attribuant 0 ou 1 point à chaque groupe d'aliment composant le régime : 1 point pour des consommations supérieures à la médiane de consommation de l'échantillon pour les aliments supposés bénéfiques (fruits, légumes, légumineuses, poisson, céréales, ratio AGM/AGS) et 1 point pour des consommations inférieures à la médiane pour les aliments supposés délétères (viande et produits laitiers). Un point était attribué pour une consommation modérée d'alcool (>0 et <30g/j soit 3 verres/j). Le MeDi score peut donc s'étendre de 0 (faible adhérence) à 9 (forte adhérence). Le diagnostic de MCI n'a pas fait l'objet d'un consensus mais a été porté rétrospectivement. Les sujets MCI présentaient une plainte mnésique subjective, un trouble dans au moins un domaine cognitif, des capacités dans les activités de la vie quotidienne préservées et n'étaient pas diagnostiqués déments.

Résultats. A l'inclusion en 1992, 482 sujets ont été classés MCI. Les MeDi scores moyens étaient comparables entre les sujets MCI et les sujets normaux à l'inclusion (4.31 vs 4.37 respectivement). Parmi les 1393 sujets cognitivement « normaux » à l'inclusion, 275 sujets ont été identifiés comme des cas incidents de MCI (108 cas de MCI amnésiques) au cours du suivi (moyenne de suivi 4.5 ans (de 0.9 à 16.4 ans)). Les sujets ayant une forte adhérence au MeDi (score 6-9) avaient un risque de MCI diminué de 28%, à la limite de la significativité, par rapport aux sujets ayant une faible adhérence au MeDi (score 0-3). L'association entre l'adhérence au MeDi et les sous-types de MCI n'était pas significative. Parmi les 482 cas prévalents de MCI, 106 ont développé une MA au cours du suivi. Les sujets MCI ayant une forte adhérence au MeDi (score 6-9) avaient un risque de MA diminué significativement de 48%, par rapport aux sujets ayant une faible adhérence au MeDi (score 0-3). L'association entre l'adhérence au MeDi et le risque de développer une MA chez des sujets MCI amnésiques n'était pas significative. Au contraire, une forte adhérence au MeDi était associée significativement à un moindre risque de MA (-75%) chez les sujets MCI non-amnésiques. *Conclusion.* Une forte adhérence au MeDi était associée à une tendance à un moindre risque de MCI et à un risque diminué de MA chez les sujets MCI.

Commentaires

Le Régime Méditerranéen a été associé précédemment à une moindre mortalité toute cause, cardiovasculaire et par cancer. Cet article souligne ici l'impact de ce régime sur le vieillissement cognitif. Bien que construit sur des hypothèses *a priori*, le score MeDi est facilement compréhensible et reflète un profil alimentaire qui tient compte de la synergie entre les aliments et nutriments. Les analyses sont robustes et convaincantes : des aliments du score pris séparément ont déjà été associés à un moindre risque de démence. La validité des réponses des sujets MCI peut néanmoins être remise en question. De plus, la construction de ce score dans une population américaine s'éloigne probablement de la Diète Méditerranéenne traditionnelle et il serait nécessaire de répliquer ces analyses dans une population âgée du bassin méditerranéen.

Analysé par Catherine Féart, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Nutrition; Regime mediterraneen; MCI

10. Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, Jones BF, Manshanden I, van Walsum AMV, Montez T, Verbunt JPA, de Munck JC, van Dijk BW, Berendse HW, Scheltens P. **Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimers disease.** Brain 2009 132 Part 1:213-224.

Adresse de l'auteur référant : de Haan, W; UV Univ; Med Ctr; POB 7057; NL-1007 MB Amsterdam; Netherlands. w.dehaan@vumc.nl

Analyse critique: Mesurer en MEG la connectivité fonctionnelle au repos chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer

Synthèse

L'objectif de l'étude est de mesurer en MEG la connectivité fonctionnelle au repos chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA), comparativement à des sujets contrôles. L'originalité de ce travail repose sur l'application d'une nouvelle méthode d'analyse afin de s'affranchir de l'effet de volume de conduction sur l'analyse de signaux de source proches. Plusieurs études en EEG et MEG ont révélé des interactions anormales entre structures corticales chez des sujets atteints de MA, avec en général une diminution de la cohérence concernant essentiellement les bandes de fréquences alpha et bêta.

Une des critiques qui peut être faite à ces analyses résulte de l'effet de volume de conduction. Des signaux distants sensibles à l'activité d'une source commune peuvent ainsi présenter de fausses corrélations, c'est-à-dire qui ne sont pas liées à de la connectivité fonctionnelle. Pour s'affranchir de ce biais et évaluer son importance dans une analyse classique, les auteurs ont repris des données qu'ils avaient acquises 2 ans plus tôt et analysés selon les méthodes de cohérence classiques (Stam et al., 2008) chez 18 patients (dont le diagnostic a été confirmé) et 18 sujets contrôles appariés et ont appliqué la méthode du *phase lag index* (PLI), une mesure de la distribution de la différence de phase entre deux signaux.

Par rapport aux mesures classiques (cohérence, probabilité de synchronisation), le PLI tient compte uniquement des corrélations de phase avec une différence de phase non nulle. En effet, lorsque la phase entre deux signaux est identique, il y a une forte probabilité que cela soit dû à une source commune plutôt qu'à la synchronisation entre deux sources. Il doit donc limiter le nombre de « faux positif ». Le calcul des paramètres pour les différentes bandes de fréquences permet d'identifier des réseaux fonctionnels de repos, locaux ou à distance, et de caractériser les interactions fonctionnelles entre structures. Deux modèles d'altération fonctionnelle pathologique peuvent être définis et appliqués, le modèle d'atteinte aléatoire et le modèle d'attaque ciblée.

Une diminution de la connectivité locale est observée dans la MA par rapport aux sujets contrôles, au niveau frontal et temporal gauche et pariétal droit dans la bande 8-10 Hz et au niveau frontal droit dans la bande 13-30 Hz, alors qu'une diminution de la connectivité à longue distance apparaît à gauche entre les régions frontale et pariétale, frontale et temporale, pariétale et occipitale et temporale et occipitale dans la bande 8-10Hz et entre les régions frontales gauches et droites dans la bande 13-30 Hz.

En résumé, ce qui est d'abord nouveau, c'est la mesure du PLI. Même si les corrélations sont mesurées à partir des signaux de surface (et non de sources modélisées), les corrélations dues à des sources communes sont diminuées car les signaux dont la différence de phase est constante et nulle ne sont pas considérés comme corrélés.

La limite de cette méthode est la possibilité d'éliminer certaines corrélations réelles (en effet, il est possible qu'une source A soit corrélées avec une différence de phase identique avec deux sources B et C qui seraient ainsi toutes deux corrélées avec une différence de phase nulle).

La déconnection antéropostérieure déjà décrite est confirmée, ce qui indique une assez bonne fiabilité pour les méthodes classiques précédemment utilisées. Une déconnection

frontale inter hémisphérique est également décrite. La modélisation indique qu'il s'agit d'une atteinte ciblée, avec une altération affectant préférentiellement les interactions fonctionnelles impliquant les fibres associatives entre structures largement interconnectées dans le cerveau, les *hubs*, plutôt qu'aléatoire avec une déconnection distribuée dans tout le cerveau.

Commentaires

Il aurait été intéressant d'essayer de modéliser en quoi la modification d'une interaction fonctionnelle entre deux nœuds modifie à l'étape suivante les interactions fonctionnelles à partir de ces nœuds. Des déconnections fronto-pariétales dans la MA ont été décrites dès 1992 par Leuchter et al. en EEG.

Ces résultats sont à rapprocher de données plus récentes obtenues en IRM fonctionnelles (Sorg et al., 2007 et Greicius 2003), montrant que dans la MA l'atteinte des réseaux du *default mode* n'est pas générale mais que certains réseaux sont plus vulnérables que d'autres, avec une déconnection marquée entre hippocampe et cortex cingulaire postérieur, ou bien entre cortex cingulaire postérieur et cortex préfrontal median.

Bien que les méthodes soient très différentes, EEG et MEG ou IRMf, l'ensemble de ces données confortent l'hypothèse d'un syndrome de déconnection dans la MA avec deux réseaux précocement altérés, l'un postérieur plus associé aux processus mnésiques, l'autre fronto-pariéto-cingulaire, plus associé aux processus attentionnels.

Analysé par Michèle Allard et Micha Pfeuty, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MA; Imagerie

11. Tapiola T, Alafuzoff I, Herukka SK, Parkkinen L, Hartikainen P, Soininen H, Pirttila T. **Cerebrospinal Fluid beta-Amyloid 42 and Tau Proteins as Biomarkers of Alzheimer-Type Pathologic Changes in the Brain.** Archives of Neurology 2009 66(3):382-389.

Adresse de l'auteur référent: Tapiola, T; Univ Kuopio; Kuopio Univ Hosp; POB 1777; FIN-70211 Kuopio; Finland. tero.tapiola@uku.fi

Analyse critique: Mesure dans le LCR de la protéine amyloïde A-béta 1-42 et de la protéine TAU : corrélations entre les biomarqueurs de la Maladie d'Alzheimer et l'atteinte cérébrale

Synthèse

Cette équipe finlandaise a analysé les cerveaux de 123 patients (!) ayant bénéficié d'un prélèvement de LCR. Le diagnostic anatomo-pathologique était celui de MA, 79 fois, d'autres démences, 29 fois, et d'autres maladies neurologiques, 15 fois. Les patients MA étaient dans 70% des cas APOE4 positifs. La maladie évoluait en moyenne depuis 6 ans pour la MA, 3 ans les autres démences et 2 ans les autres pathologies. Le délai entre le prélèvement de LCR et l'autopsie était en moyenne de 27,13 et 34 mois respectivement pour les MA et autres démences. Le taux de protéine A-béta amyloïde (abaissé dans la MA) est parfaitement corrélé avec l'importance des dépôts amyloïdes dans le cerveau tandis que la protéine Tau et sa forme phosphorylée (augmentées dans la MA) sont corrélées aux dégénérescences neurofibrillaires. On note que 5 patients qui ne présentaient pas de plaques séniles (3 DLFT et 2 vasculaires) avaient un taux abaissé de protéine Abéta-amyloïde dans le LCR. Trois patients qui ne présentaient pas de dégénérescences neurofibrillaires (un CJ, un patient avec de très nombreuses lésions vasculaires, une ataxie spinocérébelleuse) avait un taux anormal de protéine Tau. De plus, une régression logistique multivariée montre une corrélation entre les stades de Braak et les deux marqueurs. Le rapport protéine Abéta 1-42 (abaissée)/Tau phosphorylée (élevée) permet d'obtenir une sensibilité diagnostique de 91,6% et une spécificité de 85,7%. Un profil typique est retenu chez 3 patients avec une faible probabilité de MA (faible taux de plaques séniles) et un patient vasculaire sévère.

Commentaires

La force de cette étude et les auteurs la souligne est la pauvreté de la littérature (et l'ambition folle de telles études) qui compare dosages dans le LCR et anatomo-pathologie. Les études sont réalisées en moyenne 3 ans après le dosage et confirment le lien entre taux de dépôts d'amylose cérébrale et taux de marqueurs dans le LCR. Des travaux récents ont rapporté une corrélation entre l'abaissement du marqueur dans le LCR et l'intensité accrue des images obtenues avec le PIB. Les données concernant Tau et dégénérescences sont plus contradictoires. Ici une corrélation est formellement retrouvée. Enfin, cette étude se distingue de l'étude de Engelborghs et al., (2007) (la seule de la littérature) qui n'avait pas retrouvé de relation entre marqueurs, plaques séniles et dégénérescences dans les cerveaux de 50 sujets (un an s'étant écoulé depuis le prélèvement). Aucune donnée n'est à ce jour disponible pour prédire combien de temps avant une conversion vers une MA, les taux de marqueurs dans le LCR seraient dosables dans le LCR alors qu'il semble acquis que leur présence, « signe » la pathologie dégénérative en cours d'installation.

Le fait qu'il soit inscrit dans les critères de MAPD est une réalité, le fait que l'on puisse dire au sujet qu'il est « biologiquement » probablement porteur d'une maladie sans modifier notre connaissance du temps de survenue doit rendre -en dehors d'études scientifiques aux objectifs clairs- très prudents quant à la réalisation large de LCR, notamment chez des sujets MCI. Des études complémentaires comprenant davantage de sujets vasculaires ou avec des pathologies de type synucléine sont nécessaires ; la difficulté d'augmenter des effectifs en utilisant les résultats de plusieurs laboratoires est une difficulté supplémentaire à prendre en compte. Et pour le moment dans la MA, la fiabilité du diagnostic neuropsychologique reste au top !

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, CMRR Saint Etienne

Mots-clés: Abeta; Tau; Amyloïde; Biomarqueurs; MA

12. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP, Jr., Selby JV. **Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus.** JAMA 2009;301(15):1565-72.

Adresse de l'auteur référent: Kaiser Permanente, Division of Research, Section of Etiology and Prevention, 2000 Broadway, Oakland, CA 94612, USA. raw@dor.kaiser.org

Analyse critique: Episodes d'hypoglycémie et risque de démence chez des patients âgés avec un diabète de type 2

Synthèse

Des épisodes d'hypoglycémie pourraient avoir un effet néfaste sur le fonctionnement cérébral. Une étude réalisée chez de jeunes adultes avec un diabète de type 1 n'a pas montré d'association entre épisodes d'hypoglycémie aiguë et risque de déclin cognitif. La présente étude est la première à analyser la relation entre l'existence d'épisodes d'hypoglycémie et le risque de développer une démence incidente chez le sujet âgé diabétique de type 2.

L'étude a été menée au sein du registre du diabète de type 2 du Kaiser Permanente de Californie du Nord, qui incluait 16 667 sujets âgés de 55 ans et plus, sans diagnostic de démence ni de troubles cognitifs au 01/01/2003. L'existence d'épisodes d'hypoglycémie ayant nécessité une hospitalisation ou un passage aux urgences a été relevée dans les fichiers sur les 22 années précédentes. Les diagnostics de démence incidente ont été recherchés prospectivement dans les fichiers de patients hospitalisés ou suivis en consultation durant les 4 années suivantes.

Durant les 4 années de suivi, 11 % des patients (âgés en moyenne de 65 ans) ont eu un diagnostic de démence incidente. L'incidence annuelle ajustée sur l'âge était de 5,7 pour 100 personnes-années dans le groupe ayant fait au moins un épisode hypoglycémique (N = 15202) contre 3,3 chez les autres (N= 1465). Dans les analyses ajustant sur de nombreux facteurs de confusion (dont les co-morbidités mais pas le statut pour l'ApoE4) l'existence d'au moins un épisode d'hypoglycémie dans les antécédents était associée à un risque accru de 68 % de développer une démence dans les 4 ans, avec une augmentation du risque en fonction du nombre d'épisodes. Les nombreuses analyses de sensibilité menées notamment pour tenir compte de la sévérité du diabète, n'atténuent pas cette association. Elles permettent également d'éliminer une causalité inverse (épisodes d'hypoglycémie liés à des troubles cognitifs débutants, pouvant notamment perturber l'équilibre du traitement anti-diabétique). Plusieurs mécanismes peuvent expliquer ce résultat. L'hypoglycémie sévère peut entraîner des séquelles neurologiques avec mort neuronale. Elle favorise l'agrégation plaquettaire et la formation de fibrinogène. Chez l'animal, elle a été mise en relation avec des lésions des récepteurs neuronaux de certaines zones de l'hippocampe. Elle pourrait favoriser la survenue d'accidents vasculaires cérébraux. Enfin, l'hyperinsulinémie pourrait avoir des effets délétères.

Commentaires

Cette vaste étude, très rigoureusement menée, met clairement en évidence un sur-risque de démence chez les patients âgés diabétiques de type 2 ayant eu au moins un épisode d'hypoglycémie assez sévère pour les avoir amenés à l'hôpital. L'impact d'épisodes itératifs d'hypoglycémie mineure n'est pas connu. Une autre limite de l'étude est l'absence de recherche systématique des cas de démence incidente, dont l'identification repose uniquement sur les codes diagnostiques dans les fichiers. L'incidence réelle est donc probablement sous-estimée bien que les chiffres semblent déjà élevés. Ces résultats soulignent néanmoins l'importance d'éviter les hypoglycémies sévères dans la prise en charge du diabète de type 2. Cette étude fait aussi rêver l'épidémiologiste français qui aimerait bien disposer de telles bases de données médicales...

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Hypoglycemie; Demence; Diabete

13. Wolfs CAG, Dirksen CD, Kessels A, Severens JL, Verhey FRJ. **Economic Evaluation of an Integrated Diagnostic Approach for Psychogeriatric Patients Results of a Randomized Controlled Trial.** Archives of General Psychiatry 2009 66(3):313-323.

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

Analyse critique: Évaluation économique d'une approche diagnostique intégrée pour patients psychogériatriques.

Synthèse

Contexte : Du fait de l'importante augmentation de personnes âgées souffrant de démences, on s'attend, dans les prochaines années, à un accroissement rapide des coûts de la démence et des soins qui lui sont associés. Aucune étude randomisée concernant une approche intégrée de la démence et des soins de la démence, avec une évaluation économique complète, n'a auparavant été réalisée. **Objectif :** Evaluer le coût-efficacité d'une approche multidisciplinaire intégrée pour diagnostiquer la démence chez les patients psychogériatriques ambulatoires. **Méthode :** Essai contrôlé randomisé avec évaluation économique mené sur 230 patients âgés de plus de 55 ans pendant une année. Le programme consiste en une visite à domicile au départ et 2 visites à l'hôpital aux 6^{ème} et 12^{ème} mois. Les résultats permettent de définir un plan de traitement et des recommandations au généraliste. Le principal critère d'efficacité est le QALY, calculé à partir de l'échelle EQ-5D. Un QALY est une mesure de l'utilité perçue par les patients d'une action médicale qui correspond à une année de vie gagnée. Une année en bonne santé correspond à un QALY de 1. Deux autres critères secondaires sont proposés : le déclin cognitif mesuré à l'aide du MMSE, et les problèmes comportementaux et psychologiques, mesurés à l'aide du *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). La rentabilité du programme est jugée à l'aide du ratio coût-efficacité incrémental (RCEI) calculé pour chaque critère. **Résultats :** Les malades bénéficiant du diagnostic intégré obtiennent un gain de 0,05 QALY par rapport aux malades suivant les soins usuels, avec un coût différentiel supplémentaire de 65€. Le RCEI s'élève à 1300€ (65/0.05) par QALY gagné. Les résultats sont plus incertains concernant les critères secondaires, on constate en particulier une détérioration plus importante du MMSE après 1 an chez les patients bénéficiant du programme. **Conclusion :** Sur la base du principal critère d'efficacité (QALY), l'approche multidisciplinaire intégrée est coût-efficace pour le diagnostic et le management de la démence chez les patients ambulatoires.

Commentaires

Le RCEI par QALY (1 300€) est inférieur au seuil de 30 000£ (environ 45 000€) fixé par le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE, équivalent britannique de la Haute Autorité de Santé) seuil au dessous duquel un intérêt économique est retenu. De ce point de vue, une approche diagnostique intégrée de la démence semblable à celle pratiquée dans les CMRR semble être rentable. Les résultats ne sont en revanche pas concluants concernant les critères de déclin cognitif et de troubles comportementaux.

Par ailleurs, on constate une importante diminution des coûts liés à l'institutionnalisation et à l'aide informelle. Cela provient du fait que les personnes bénéficiant du programme restent plus longtemps à domicile que les personnes ayant le traitement usuel et reçoivent plus de soins de la part de professionnels. Il aurait été intéressant d'analyser les conséquences de ce programme sur les aidants.

Analysé par Thomas Lavaud, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Economie de la sante; Demence; Approche diagnostique integree

Les analyses critiques de ces 15 articles supplémentaires sont présentées dans la base BiblioDem et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé.

La base est interrogeable à cette adresse : <http://www.citeulike.org/group/10455/library>.

1. Agosta F, Vessel KA, Miller BL, Migliaccio R, Bonasera SJ, Filippi M, Boxer AL, Karydas A, Possin KL, Gorno Tempini ML. **Apolipoprotein E epsilon 4 is associated with disease-specific effects on brain atrophy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia**. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2009;106(6):2018-2022.

Analysé par Gwénaëlle Catheline, CMRR Aquitaine

Mots-clés: ApoE; Demence frontotemporale; MA

2. Chen R, Hu Z, Wei L, Qin X, Copeland JR. **Is the relationship between syndromes of depression and dementia temporal? The MRC-ALPHA and Hefei-China studies**. Psychological Medicine 2009;39(3):425-430.

Analysé par Delphine Montagnier, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Depression; Demence; Chine

3. Duff K, Beglinger LJ, Adams WH. **Validation of the Modified Telephone Interview for Cognitive Status in Amnesic Mild Cognitive Impairment and Intact Elders**. Alzheimer Disease and Associated Disorders 2009;23(1):38-43.

Analysé par Jérôme Ponty, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI; Telephone; Validation. Depistage

4. Homma A, Imai Y, Tago H, Asada T, Shigeta M, Iwamoto T, Takita M, Arimoto I, Koma H, Takase T, Ohbayashi T. **Long-Term Safety and Efficacy of Donepezil in Patients with Severe Alzheimer's Disease: Results from a 52-Week, Open-Label, Multicenter, Extension Study in Japan**. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2009;27 (3):232-239.

Analysé par Claire Gervais, CMRR Nice

Mots-clés: MA; Donepezil; Prescrire; Japon

5. Horsdal HT, Olesen AV, Gasse C, Sorensen HT, Green RC, Johnsen SP. **Use of Statins and Risk of Hospitalization With Dementia A Danish Population-based Case-control Study**. Alzheimer Disease and Associated Disorders 2009;23(1):18-22.

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Statines; Demence; Prescrire; Danemark

6. Kanaya AM, Lindquist K, Harris TB, Launer L, Rosano C, Satterfield S, Yaffe K. **Total and Regional Adiposity and Cognitive Change in Older Adults The Health, Aging and Body Composition (ABC) Study**. Archives of Neurology 2009;66(3):329-335.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Obesité; Demence

7. Kim KR, Lee KS, Cheong HK, Eom JS, Oh BH, Hong CH. **Characteristic profiles of instrumental activities of daily living in different subtypes of mild cognitive impairment**. Dement Geriatr Cogn Disord 2009;27(3):278-85.

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: IADL; MCI

8. Morra JH, Tu Z, Apostolova LG, Green AE, Avedissian C, Madsen SK, Parikshak N, Toga AW, Jack CR, Schuff N, Weiner MW, Thompson PM. **Automated mapping of hippocampal atrophy in 1-year repeat MRI data from 490 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and elderly controls.** Neuroimage 2009 Base;45 (Suppl. 1):S3-S15.

Analysé par Lejla Koric, CMRR PACA Ouest

Mots-clés: Hippocampe; IRM; MA; MCI

9. Papatriantafyllou JD, Viskontas IV, Papageorgiou SG, Miller BL, Pavlic D, Bingol A, Yener G. **Difficulties in Detecting Behavioral Symptoms of Frontotemporal Lobar Degeneration Across Cultures.** Alzheimer Disease and Associated Disorders 2009;23(1):77-81.

Analysé par Maelenn Guerchet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Comportement; Degenescence des lobes frontotemporaux; DLFT

10. Salat DH, Greve DN, Pacheco JL, Quinn BT, Helmer KG, Buckner RL, Fischl B. **Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease.** Neuroimage 2009;44(4):1247-1258.

Analysé par Caroline Hommet, CMRR Tours

Mots-clés: Substance blanche; Vieillesse; MA

11. Stricker NH, Schweinsburg BC, Delano Wood L, Wierenga CE, Bangen KJ, Haaland KY, Frank LR, Salmon DP, Bondi MW. **Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis.** Neuroimage 2009;45(1):10-16.

Analysé par Stéphanie Bombois, CMRR Lille

Mots-clés: MA; Substance blanche; DTI

12. van Kan GA, Rolland Y, Nourhashemi F, Coley N, Andrieu S, Vellas B. **Cardiovascular Disease Risk Factors and Progression of Alzheimer's Disease.** Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2009;27 (3):240-246.

Analysé par Laure Carcaillon, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Cœur; MA; Pronostiquer

13. Venneri A, Lane R. **Effects of cholinesterase inhibition on brain white matter volume in Alzheimer's disease.** Neuroreport 2009;20(3):285-288.

Analysé par Claire Gervais, CMRR Nice

Mots-clés: IACHÉ; Substance blanche; Inhibiteurs de la cholinesterase

14. Wu W, Brickman AM, Luchsinger J, Ferrazzano P, Pichiule P, Yoshita M, Brown T, DeCarli C, Barnes CA, Mayeux R, Vannucci SJ, Small SA. **The Brain in the Age of Old: The Hippocampal Formation Is Targeted Differentially by Diseases of Late Life.** Annals of Neurology 2008;64(6):698-706.

Analysé par Claudine Berr, CMRR Montpellier

Mots-clés: Hippocampe; Diabète; AVC; Vieillesse

15. Yamamoto R, Iseki E, Higashi S, Murayama N, Minegishi M, Sato K, Hino H, Fujisawa K, Kosaka K, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Yoshida M, Hashizume Y, Arai H. **Neuropathological Investigation of Regions Responsible for Semantic Aphasia in Frontotemporal Lobar Degeneration.** Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2009;27 (3):214-223.

Analysé par Olivier Moreaud, CMRR Grenoble

Mots-clés: Démence sémantique; Degenescence des lobes frontotemporaux; DLFT