

## BiblioDémences

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

Volume 6, Numéro 9 (septembre 2009)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 21

**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](mailto: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. Aarsland D, Ballard C, Walker Z, Bostrom F, Alves G, Kossakowski K, Leroi I, Pozo-Rodriguez F, Minthon L, Londos E. **Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial.** Lancet Neurology 2009 8(7):613-618.

**Adresse de l'auteur référent:** AARSLAND, D, STAVANGER UNIV HOSP, SECT GERIATR PSYCHIAT, POSTBOKS 8100, N-4068 STAVANGER, NORWAY. [daa@sus.no](mailto:daa@sus.no)

**Analyse critique:** Utilisation de la mémantine chez les patients atteints de démence à corps de Lewy ou de démence parkinsonienne : essai multicentrique, randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo.

### **Synthèse**

La démence à corps de Lewy (DCL) et la démence parkinsonienne (DP) représentent 15 à 20 % des syndromes démentiels. Les possibilités thérapeutiques restent modestes mises à part des études soulignant l'intérêt de la rivastigmine. Le rationnel de l'étude proposée repose sur la description d'une hyperactivité glutamatergique au cours de la DCL motivant ainsi l'utilisation de l'antagoniste pour les récepteurs NMDA.

L'étude rapportée a été menée entre 2005 et 2008 et avait pour objectif principal de suivre l'évolution d'un score clinique *Clinical Global Impression of Change* (CGIC) quantifié de 1 (nette amélioration) à 7 (nette altération) et évalué au cours d'un entretien avec le patient et son aidant. La mémantine était instaurée à la posologie de 5 mg/j et augmentée progressivement à 20 mg/j sur 4 semaines. La prise concomitante d'inhibiteurs de l'acétylcholine esterase (IAChE) était autorisée. Le suivi était programmé à 12 et 24 semaines avec passation du CGIC, d'une batterie de tests (MMSE, AQT, NPI, DAD) et de l'échelle UPDRS modifiée. Au total, 72 patients atteints de DCL ou de DP, d'âge moyen 76 ans, avec score MMSE moyen à 20, ont été inclus ; 56 ont été au terme de l'étude.

L'analyse à 24 semaines montre, en intention de traiter, une différence significative du score CGIC moyen au profit du groupe mémantine ( $3,5 \pm 1,5$  versus  $4,2 \pm 1,2$ ) soit une différence de 0,70 (95%IC 0,04 – 1,39 ;  $p=0,03$ ). Une amélioration de « l'impression clinique » était rapportée pour 8 patients du groupe mémantine, aucun dans le groupe placebo. Une altération était décrite pour 17 % des patients du groupe mémantine et 39 % du groupe placebo. Aucune autre différence significative n'était notée entre les 2 groupes. L'analyse en sous-groupe indique que les patients atteints de DP ont le plus bénéficié de la molécule active. A noter que 16 patients (22 %) sont sortis de l'étude, le plus souvent en raison d'une altération de l'état général (68 %).

### **Commentaires**

Cette étude conforte les données d'une étude récente (Leroi I, Movement Disorders 2009, analysé dans la base BiblioDem) et montre l'intérêt de la mémantine pour ce profil de patients. Les limites à prendre en compte concernent le faible effectif affaibli par le nombre de patients sortis de l'étude et la prise concomitante d'IAChE pour 40 patients (55 %). La question d'une combinaison thérapeutique IAChE, dont les études ont montré un intérêt sur le plan cognitif et psychocomportemental, et mémantine bénéfique pour le « quotidien » se pose également. Il sera intéressant d'analyser les résultats d'une étude de plus grande envergure (n=199) actuellement en cours.

**Analysé par Marc Paccalin, CMRR Poitiers**

**Mots-clés:** Essai clinique randomisé; Memantine; Démence à corps de Lewy; Démence parkinsonienne; Parkinson; IAChE;

2. Berthier ML, Green C, Lara JP, Higuera C, Barbancho MA, Davila G, Pulvermuller F. **Memantine and Constraint-Induced Aphasia Therapy in Chronic Poststroke Aphasia**. *Annals of Neurology* 2009 65(5):577-585.

**Adresse de l'auteur référent:** BERTHIER, ML, UNIV MALAGA, UNIDAD NEUROL COGNIT & AFASIA, CIMES, CAMPUS TEATINOS, E-29071 MALAGA, SPAIN. [mbt@uma.es](mailto:mbt@uma.es)

**Analyse critique:** Mémantine et thérapie intensive dans le traitement de l'aphasie chronique post-AVC.

### **Synthèse**

Objectif : Evaluer si la mémantine associée à une thérapie orthophonique intensive est efficace chez des patients atteints d'une aphasie chronique post-AVC. Méthodes : Essai randomisé contrôlé en double aveugle mémantine vs placebo, unicentrique, mené chez 28 sujets de 36 à 66 ans atteints d'une aphasie post-AVC depuis 1 an ou plus. Les patients ont été randomisés (ratio 1 :1) dans l'un des deux groupes mémantine ou placebo. Pendant 16 semaines, le traitement était d'abord pris seul (20 mg/jour). Entre les semaines 16 à 18, il était combiné à une thérapie orthophonique intensive. Puis, de la semaine 18 à 20, la mémantine ou le placebo étaient de nouveau pris seul. Enfin, la phase en double aveugle s'est terminée par une période de *washout* (semaines 20-24). Entre les semaines 24 et 48, l'essai a été complété par une phase ouverte où les deux groupes ont pris de la mémantine. Les patients ont été évalués par deux échelles à l'inclusion et aux semaines S16, S18, S20, S24 et S48. La première échelle utilisée lors de l'évaluation était la *Western Aphasia Battery-Aphasia Quotient* (WAB-AQ) qui mesure la sévérité du déficit langagier. La deuxième échelle était la *Communicative Activity Log* (CAL) qui évalue la qualité de communication dans la vie de tous les jours. Résultats : Lors de l'évaluation à S16, on observe une amélioration significative du score sur l'échelle WAB-AQ par rapport à l'inclusion, uniquement dans le groupe mémantine ( $p \leq 0,0001$ ). A S18, S20 et S24, les deux groupes connaissent une amélioration significative par rapport à l'inclusion mais celle-ci est significativement plus forte dans le groupe mémantine que dans le groupe placebo (S18 :  $p=0,0001$ , S20 :  $p=0,005$ , S24 :  $p=0,041$ ). Enfin, à S48 le gain par rapport à l'inclusion est toujours significatif mais celui-ci devient équivalent dans les deux groupes (0,083). En ce qui concerne l'échelle CAL, la seule amélioration significative est observée à la semaine S18 dans le groupe mémantine ( $p \leq 0,005$ ). Conclusion : La mémantine seule, ainsi que la thérapie orthophonique seule sont efficaces sur la sévérité de l'aphasie. Mais c'est en combinant les deux que l'on obtient la plus grande amélioration. De plus, les bénéfices obtenus par cette combinaison persistent dans le temps.

### **Commentaires**

Cet essai est très intéressant car c'est le premier à montrer l'effet combiné de la mémantine et d'une thérapie dans le traitement de l'aphasie chronique. De plus, il est très bien mené méthodologiquement. Les auteurs montrent donc que la combinaison de la mémantine et de la thérapie procure une amélioration de la fonction langagière chez des personnes atteintes d'une aphasie pouvant parfois durer depuis plusieurs années. De plus, les bénéfices semblent persister à long terme. Cependant, ce résultat peut être nuancé par le fait que ce gain au niveau du langage n'est pas forcément accompagné d'une amélioration de la communication dans la vie de tous les jours. Par la suite, ces résultats seront à confirmer dans un essai plus large. De plus, il pourrait aussi être intéressant de voir si un tel traitement est aussi efficace dans le cas de prise en charge plus précoce de l'aphasie.

**Analysé par Fanny Matharan, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Memantine ; Aphasie post AVC ; Essai randomisé ; AVC;

3. Carcaillon L, Amieva H, Auriacombe S, Helmer C, Dartigues JF. **A subtest of the MMSE as a valid test of episodic memory? Comparison with the Free and Cued Reminding Test.** Dement Geriatr Cogn Disord 2009 27(5):429-438.

**Adresse de l'auteur référent:** Inserm, Unit 897, Bordeaux, France.  
[laure.carcaillon@inserm.fr](mailto:laure.carcaillon@inserm.fr)

**Analyse critique:** Un des subtests du MMS peut-il être proposé comme une épreuve valide de mémoire épisodique ? (comparaison avec les scores du RL/RI-16).

### Synthèse

L'atteinte de la mémoire épisodique est considérée comme un mode d'entrée dans la Maladie d'Alzheimer, en lien avec les lésions précoces de la maladie dans la région hippocampique. Il existe un certain nombre d'épreuves évaluant la mémoire épisodique mais celles-ci sont en principe assez coûteuses en temps, du fait même de la nécessité d'apprendre aux sujets des items à mémoriser. En pratique courante, le MMS est une épreuve globale très utilisée du fait même qu'elle évalue plusieurs domaines de la cognition.

Dans ce travail, les auteurs analysent des données issues de l'étude 3Cités. L'étude a démarré en 1999 et concerne 3 villes : Bordeaux, Montpellier et Dijon. Les sujets ont été recrutés, avec leur accord, par le recours des listes électorales et sont âgés de 65 ans et plus. La cohorte comprend 9294 sujets !

L'étude a concerné 1516 sujets bordelais pour lesquels on a pu comparer les scores obtenus au MMS et au RL/RI-16. Les sujets avaient alors bénéficié d'un premier suivi : 34 sujets avaient alors développé une démence dont 21 une MA. Le MMS a été divisé en 7 scores : orientation dans le temps, l'espace, répétition des 3 mots, calcul, rappel des 3 mots, langage et praxie constructive (dessin). Quatre scores du RL/RI-16 ont été retenus : la somme des trois rappels libres, le score total, le score total différé et le pourcentage de l'indigence. L'âge moyen des sujets est de 79,5 (4,8) ans. Les 4 scores du RL/RI-16 étaient les mieux corrélés avec le score d'orientation dans le temps du MMS et le score de rappel des 3 mots. La somme de ces deux scores améliore encore cette corrélation entre les épreuves (analyse de régression linéaire). Concernant les sujets ayant développé une démence, la somme des deux scores du MMS était supérieure au RL/RI-16 en termes de prévalence et d'incidence des nouveaux cas !

Ces résultats viennent renforcer certaines données de la littérature suggérant que ces deux domaines ont à voir avec la mémoire épisodique : le rappel des 3 mots mais également la capacité à se situer mentalement dans le temps et à avoir une vision organisée de son déroulement. Toutefois les auteurs concluent que leur réalisation ne peut remplacer une évaluation globale et ne doit être proposée que comme une aide au repérage des sujets.

### Commentaires

Ce type d'étude ne suggère pas de se contenter de 2 scores du MMS pour diagnostiquer une MA ! Il suggère qu'un test global reste intéressant en pratique de routine, test souvent abandonné au profit de tests de mémoire de première ligne, type MIS ou test des 5 mots. La corrélation entre orientation temporelle + rappel des mots est bonne avec les scores du RL/RI-16 (pas non plus très élevée comme le souligne les auteurs).

Il nous semble néanmoins utile de discuter le postulat de départ : le RL/RI-16 test est UNE épreuve de mémoire épisodique et par conséquent les sous-tests corrélés le sont aussi. Or, le RL/RI-16 n'est pas une épreuve de mémoire épisodique au sens strict (contrôle de l'épisodicité) mais bien une épreuve d'apprentissage et de rappel à long terme d'un nouveau matériel verbal.

Ainsi, elle est donc autant (sinon davantage) sous-tendue par la mémoire sémantique (savoir sur les mots et les catégories sémantiques) et les fonctions exécutives. Le RL/RI reste une épreuve très intéressante en clinique ! Mieux, elle est sous-tendue par 3 aspects de la cognition altérée précocement dans la MA : la mémoire sémantique et les fonctions

exécutives l'étant peut-être même avant la mémoire épisodique. Ainsi les scores de cette épreuve pourraient être corrélés aux deux scores du MMS eux-mêmes les plus sous-tendus par ces systèmes. Le temps et la mémoire chronologique sont évidemment des marqueurs majeurs des capacités de contrôle des systèmes exécutifs et le rappel de 3 mots dont on ne contrôle pas l'encodage est un rappel également très soumis aux fonctions exécutives (capacité d'encodage spontané et de récupération sans indice).

**Analysé par Catherine Thomas-Antérion, CMRR Saint Etienne**

**Mots-clés:** MMS; Diagnostiquer; MA;

4. Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Bousser MG. **CADASIL**. *Lancet Neurology* 2009 8(7):643-653.

**Adresse de l'auteur référent:**BOUSSER, MG, HOP LARIBOISIERE, SERV NEUROL, 2 RUE A PARE, F-75010 PARIS, FRANCE. [mg.bousser@lrb.aphp.fr](mailto:mg.bousser@lrb.aphp.fr)

**Analyse critique:** CADASIL : artériopathie cérébrale autosomique dominante avec infarctus subcorticaux et leucoencéphalopathie

### **Synthèse**

Le CADASIL est un acronyme (cf titre) correspondant à une affection cérébrale héréditaire autosomique dominante touchant les artères de petits calibres et affectant l'adulte d'âge moyen. La prévalence de cette maladie est mal connue mais d'après une étude anglaise, elle est estimée à 4-15 cas pour 100 000. Elle représente environ 2 % des accidents vasculaires d'origine ischémique chez les sujets de moins de 65 ans et 11 % chez les sujets de moins de 50 ans. Elle associe 5 principaux symptômes d'expression variable en fonction des familles : une migraine avec aura, des accidents ischémiques sous-corticaux, un syndrome dépressif, une apathie et une démence. Si la migraine avec aura est le premier symptôme à apparaître, le plus fréquent est la survenue d'AVC suivi de la démence. L'IRM cérébrale montre précocement (à partir de 35 ans environ) de multiples hypersignaux de substance blanche associés à des lacunes et des microbleeds. La présence de ces hypersignaux dans la partie antérieure des lobes temporaux est fortement évocatrice de ce diagnostic. Leur présence au niveau des ganglions de la base et du thalamus permet de faire la différence avec une sclérose en plaques. Le diagnostic de certitude repose sur l'identification de mutations du gène NOTCH3 sur le chromosome 19. En cas d'analyse génétique négative, peut se discuter la réalisation d'une biopsie cutanée à la recherche de granules osmiophiles. La recherche de CADASIL chez des sujets asymptomatiques obéit aux mêmes procédures que pour la maladie de Huntington. Sur le plan thérapeutique, la prise en charge se rapproche de celle des AVC ischémiques avec le contrôle des facteurs de risque vasculaires quand ils sont associés, la prescription d'un traitement antiagrégant plaquettaire et pas anticoagulant (risque de saignement des microbleeds) et la prise en charge symptomatique des migraines (mais contre indication des triptans vasoconstricteurs). Les anticholinestérasiques ne sont pas indiqués n'ayant pas fait la preuve de leur efficacité dans cette pathologie.

### **Commentaires**

Cette revue de la littérature est un excellent outil pédagogique pour aborder cette pathologie. Les auteurs abordent aussi les mécanismes physiopathologiques de cette maladie des petites artères. Cette pathologie se présente comme un « modèle » de démence vasculaire pure : en effet les patients CADASIL ne présentent pas de lésions Alzheimer-like et pourrait peut-être servir de support à des essais cliniques dans le domaine de la démence vasculaire.

**Analysé par Alexandra Foubert Samier, CMMR Aquitaine**

**Mots-clés:** CADASIL;Revue de la littérature,

5. Kok E, Haikonen S, Luoto T, Huhtala H, Goebeler S, Haapasalo H, Karhunen PJ. **Apolipoprotein E-Dependent Accumulation of Alzheimer Disease-Related Lesions Begins in Middle Age.** *Annals of Neurology* 2009 65(6):650-657.

**Adresse de l'auteur référent:**KOK, E, UNIV TAMPERE, SCH MED, DEPT FORENS MED, FIN-33014 TAMPERE, FINLAND. [eloise.kok@uta.fi](mailto:eloise.kok@uta.fi)

**Analyse critique:** L'accumulation de lésions de la maladie d'Alzheimer dépendant du génotype APOE4 commence chez l'adulte jeune

#### **Synthèse**

Les auteurs ont étudié les cerveaux de 603 sujets âgés de 0 à 97 ans vivant dans la communauté, en dehors d'une institution, décédés brutalement ou de manière inattendue hors de l'hôpital, et représentant 22,1 % des décès de la ville de Tampere (Finlande). 3,7 % des sujets étaient déments. Quatre parties du cerveau ont été systématiquement étudiées : le gyrus frontal paracentral, le gyrus cingulaire et le corps calleux, l'hippocampe et le cervelet. Des plaques amyloïdes (PA) sont présentes dans 30,8% des cas et des dégénérescences neurofibrillaires (DNF) dans 42,1 % des cas. Les deux lésions sont présentes à partir de l'âge de 30 ans et touchent pratiquement 100 % des plus vieux. Chez les APOE4+ les PA sont plus abondantes à tous les âges, alors qu'il n'y a pas de relation entre génotype APOE et DNF.

#### **Commentaires**

Trois éléments très importants dans cet article : 1) La confirmation de l'existence de lésions de type Alzheimer dès l'âge de 30 ans chez des sujets non déments et donc bien avant la survenue de la démence. 2) La relation positive avec l'âge de la quantité des DNF et la relation moins marquée mais significative avec les PA. 3) La relation avec le génotype APOE4 spécifique des PA et non présente avec les DNF.

On peut donc conclure avec beaucoup d'autres arguments, que le rôle de l'APOE4 dans la maladie d'Alzheimer passe surtout par la protéine amyloïde alors que le rôle du vieillissement passe surtout par la protéine tau. C'est la combinaison des deux qui fait la maladie. Une limite importante de ce travail est l'absence de données psychométriques avant le décès et le nombre limité de zones cérébrales étudiées, mais par la qualité de l'échantillonnage, il s'agit d'une contribution essentielle.

**Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** MA; Autopsie;

6. Stern Y. **Cognitive reserve.** *Neuropsychologia* 2009 47(10):2015-2028.

**Adresse de l'auteur référent:**STERN, Y, COLUMBIA UNIV, COGNIT NEUROSCI DIV, TAUB INST, COLL PHYS & SURG,DEPT NEUROL, NEW YORK, NY 10027 USA. [ys11@columbia.edu](mailto:ys11@columbia.edu)

**Analyse critique:** La réserve cognitive : Revue et perspectives.

#### **Synthèse**

Le concept de réserve cognitive (RC) tente de rendre compte de la discordance que l'on peut observer entre le degré d'atteinte du système nerveux - résultant d'une lésion focale ou d'un processus neuropathologique - et ses manifestations cliniques. Une lésion ayant la même localisation cérébrale et la même étendue peut se traduire par un niveau d'altération cognitive différent entre deux patients ou une récupération différente. De même, les études post-mortem ayant un accès direct aux marqueurs de l'atteinte cérébrale montrent qu'un sujet âgé sur quatre ne présentant pas d'altération sur le plan clinique, remplit pourtant les critères neuropathologiques de maladie d'Alzheimer.

Cet article fait la synthèse des résultats compatibles avec ce concept de RC auquel Yaakov Stern et son équipe ont amplement contribué. La synthèse débute par la distinction entre les



notions de réserve cérébrale (réserve passive en termes de densité neuronale, synaptique, arborisation dendritique...) et RC (capacités à utiliser des stratégies différentes). Les variables pouvant être considérées comme des « proxies » de la RC sont discutées ; parmi elles des variables approchant les capacités de réserve cérébrale comme le volume cérébral, la circonférence de la tête ou la densité synaptique, mais aussi des variables relatives à l'environnement socio-culturel auquel un sujet est, ou a été, exposé comme le niveau d'étude, le QI, la profession, ou les activités de loisirs. Ces variables contribueraient de manière indépendantes aux capacités de RC reflétant l'aspect dynamique de la RC qui ne serait pas figée mais bénéficierait des différentes expositions à l'environnement tout au long de la vie. Les données issues des études épidémiologiques montrant un risque d'incidence de démence et un pattern de déclin différents selon le niveau de RC sont évoquées.

Une deuxième partie plus théorique aborde la question des substrats neuronaux de la RC. La notion de RC implique qu'un cerveau « sain » dispose de multiples stratégies (donc réseaux neuronaux) permettant de réaliser une même tâche cognitive, si bien que si celui-ci subit une lésion, d'autres réseaux substitutifs pourront être recrutés et permettront à l'individu de compenser l'effet de la lésion. Cette question est abordée dans l'article au travers d'une condition non pathologique mais qui affecte néanmoins le système nerveux : le vieillissement. Les changements cognitifs observés dans le vieillissement sont-ils dus à une difficulté chez les personnes âgées à recruter des réseaux neuronaux alternatifs ? Les sujets ayant la plus grande capacité à recruter ces réseaux alternatifs sont-ils ceux qui présentent le moins d'altération cognitive ? Ou bien au contraire ce recrutement supplétif est-il associé à une plus grande difficulté et de moindres performances ?

Loin d'être consistants, les résultats de neuroimagerie fonctionnelle peuvent abonder en faveur de l'hypothèse d'une compensation ou d'une dé-différentiation des réseaux neuronaux.

### **Commentaires**

Un article incontournable pour toute personne s'intéressant de près ou de loin à ce concept bénéficiant d'une forte « popularité » auprès des chercheurs aussi bien que des cliniciens.

Outre sa première partie didactique définissant les concepts et variables de mesure, la deuxième partie plus complexe aborde la question des substrats neuronaux de la RC au travers du vieillissement et des nombreuses études d'imagerie fonctionnelle ayant comparé les réseaux activés par des sujets jeunes et ceux activés par des sujets plus âgés.

A la lecture de cette revue, on se rend compte comment un concept issu d'observations strictement épidémiologiques (Stern 1994 à partir du risque d'incidence de la démence en fonction du niveau d'étude) s'est enrichi au fur et à mesure des études de neuropsychologie, neuropathologie et de neuroimagerie, et comment ce concept - pouvant s'appliquer à de nombreuses conditions au-delà du vieillissement et de la démence (sclérose en plaques, trauma crânien, AVC, VIH...) - contribue à des questionnements théoriques relativement complexes comme les hypothèses de compensation ou de dé-différentiation.

**Analysé par Hélène Amieva, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Réserve cognitive; Revue de la littérature;

7. Visser PJ, Verhey F, Knol DL, Scheltens P, Wahlund LO, Freund-Levi Y, Tsolaki M, Minthon L, Wallin AK, Hampel H, Burger K, Pirttila T, Soininen H, Rikkert MO, Verbeek MM, Spuru L, Blennow K. **Prevalence and prognostic value of CSF markers of Alzheimer's disease pathology in patients with subjective cognitive impairment or mild cognitive impairment in the DESCRIPA study: a prospective cohort study.** *Lancet Neurology* 2009 8(7):619-627.

**Adresse de l'auteur référent:** VISSER, PJ, UNIV MAASTRICHT, DEPT PSYCHIAT, POB 616, NL-6200 MD MAASTRICHT, NETHERLANDS. [pj.visser@np.unimaas.nl](mailto:pj.visser@np.unimaas.nl)

**Analyse critique:** Prévalence et valeur pronostique des marqueurs du LCR dans la maladie d'Alzheimer chez des sujets MCI ou avec plainte cognitive dans l'étude DESCRIPA.

Synthèse

Objectif. L'objectif était de comparer les concentrations en biomarqueurs du LCR (A $\beta$ 42 et protéine tau) chez des sujets normaux, des sujets se plaignant de déficit cognitif, des MCI amnésiques (MCI-a) et non amnésiques (MCI-na) et d'étudier leur évolution à 3 ans. Méthodes. 168 des 881 participants de l'étude DESCRIPA (consortium européen sur la MA) ayant eu un dosage des marqueurs du LCR et suivis tous les ans pendant 3 ans (n=158 à 1 an, n=146 à 2 et n=125 à 3 ans) et 89 sujets contrôles recrutés en orthopédie (sans suivi mais avec PL). Le « profil MA » (dichotomique) était défini selon le ratio (A $\beta$ 42 / P tau). Données étudiées : scores composites de mémoire et de cognition globale, MMSE, CDR, ApoE (92% des sujets MCI ou avec plainte), neuro-imagerie (70%) et survenue d'une MA (diagnostic fait en aveugle, sans prise en compte des résultats du LCR). Résultats. La concentration en A $\beta$ 42 diminuait des sujets normaux aux MCI-a, avec des niveaux intermédiaires pour les sujets avec plainte et les MCI-na. Le « profil MA » était présent chez 31% des contrôles, 52% des sujets avec plainte, 68% des MCI-na et 79% des MCI-a. Alors que chez les sujets sans profil MA, pas de détérioration cognitive ni fonctionnelle n'était observée à 3 ans, les MCI ayant le profil MA (a et non a) se sont détériorés (les sujets avec plainte : seulement tendance à augmentation de la CDR p=0.15). 100% des déments incidents (n=35) étaient profil MA à l'inclusion et ce profil était prédictif de MA chez les MCI-a (OR=26.8, IC=1.6-456.4) ; chez les MCI-na OR=10.2 (0.55-188.1).

**Commentaires**

Article sérieux, basé sur plus de 250 PL chez des non déments, confirmant l'intérêt des marqueurs du LCR dans le pronostic de la MA et montrant que d'autres domaines cognitifs que la mémoire méritent d'être explorés, y compris la plainte cognitive isolée.

Avec une sensibilité de 100%, le profil MA est certes présent chez 79% des MCI-a, mais également fréquent chez les contrôles (31%), posant ainsi le problème de la spécificité de ces marqueurs et du choix de la définition de ce profil. Avec 3 ans de suivi, la question est de savoir si la progression vers la maladie est plutôt une question de définition ou une question de temps ; point discuté par les auteurs, qui suggèrent que les sujets avec plainte isolée et de profil MA seraient à un stade très précoce de la maladie et donc bien dans le processus démentiel. L'analyse des MCI-na, malgré la faible taille d'échantillon (seulement 37 sujets) permet de montrer que l'évaluation neuropsychologique des sujets « suspects » ne doit pas se limiter à une évaluation purement mnésique, puisque ceux avec profil MA déclinent au cours du temps et 36% évoluent vers une démence de type MA. Une PL n'est bien évidemment pas applicable en première ligne, mais pourrait être utile pour aider au pronostic des MCI en consultation spécialisée et pour sélectionner les sujets à inclure dans les essais (permettant d'augmenter la spécificité du MCI). Les échecs des essais sur le MCI sont très certainement dus à une mauvaise sélection des sujets et l'identification des personnes réellement engagées dans un processus démentiel est la clé de ces essais en stade précoce.

**Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Pronostic;MA;Marqueurs LCR;LCR;



Les analyses critiques de ces 14 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. Bostrom F, Hansson O, Gerhardsson L, Lundh T, Minthon L, Stomrud E, Zetterberg H, Londos E. **CSF Mg and Ca as diagnostic markers for dementia with Lewy bodies.** Neurobiology of Aging 2009 30(8):1265-1271.

**Analysé par: Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Diagnostiquer; Demence a corps de Lewy; LCR;

2. Chou YY, Lepore N, Avedissian C, Madsen SK, Parikshak N, Hua X, Shaw LM, Trojanowski JQ, Weiner MW, Toga AW, Thompson PM. **Mapping correlations between ventricular expansion and CSF amyloid and tau biomarkers in 240 subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and elderly controls.** Neuroimage 2009 46(2):394-410.

**Analysé par: Philippe Lebrun-Grandié, Périgueux**

**Mots-clés:** Expansion ventriculaire; Marqueurs biologiques; Neuroimagerie;

3. Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJA, Hofman A, Rosner B, Stampfer MJ, Witteman JCM, Breteler MMB. **Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk.** American Journal of Clinical Nutrition 2009 90(1):170-176.

**Analysé par: Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Poisson; Acide gras; Omega3; Facteurs de risque; Demence;

4. Durand M, James A, Ravishankar A, Bamrah JS, Purandare NB. **Domiciliary and day care services: Why do people with dementia refuse?** Aging & Mental Health 2009 13(3):414-419.

**Analysé par: Jean Bouisson, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Demence; Services soins de jour a domicile;

5. Greenberg SM, Nandigam RNK, Delgado P, Betensky RA, Rosand J, Viswanathan A, Frosch MP, Smith EE. **Microbleeds Versus Macrobleeds Evidence for Distinct Entities.** Stroke 2009 40(7):2382-2386.

**Analysé par: Pascale Cowppli-Bony, CMMR Aquitaine**

**Mots-clés:** Microbleeds; Macrobleeds;

6. Kroger E, Verreault R, Carmichael PH, Lindsay J, Julien P, Dewailly E, Ayotte P, Laurin D. **Omega-3 fatty acids and risk of dementia: the Canadian Study of Health and Aging.** American Journal of Clinical Nutrition 2009 90(1):184-192.

**Analysé par: Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Acide gras; Omega3; Demence;

7. Le Goff M, Helmer C, Foubert-Samier A, Cowppli-Bony P, Berr C, Dartigues JF. **[Activities in retired people and the risk of dementia].** C R Biol 2009 332(4):378-84.

**Analysé par: Tasnime Akbaraly, CMRR Ile de France**

**Mots-clés:** Activite de loisirs; Activite professionnelle; Facteurs de risque; Demence;

8. Leroi I, Overshott R, Byrne EJ, Daniel E, Burns A. **Randomized Controlled Trial of Memantine in Dementia Associated with Parkinson's Disease.** Movement Disorders 2009 24(8):1217-1221.

**Analysé par : Catherine Helmer, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Essai randomise; Memantine; Demence; Parkinson;

9. Paradise M, Walker Z, Cooper C, Blizard R, Regan C, Katona C, Livingston G. **Prediction of survival in Alzheimer's disease-The LASER-AD longitudinal study.** International Journal of Geriatric Psychiatry 2009 24(7):739-747.

**Analysé par : Fleur Delva, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** MA;Pronostic;Survie;

10. Peters F, Collette F, Degueldre C, Sterpenich V, Majerus S, Salmon E. **The neural correlates of verbal short-term memory in Alzheimer's disease: an fMRI study.** Brain 2009 132:1833-1846.

**Analysé par : Eloi Magnin, CMRR Besançon**

**Mots-clés:** MA;Memoire verbale; Neuropsychologie;IRMf;

11. Romero JR, Beiser A, Seshadri S, Benjamin EJ, Polak JF, Vasan RS, Au R, DeCarli C, Wolf PA. **Carotid Artery Atherosclerosis, MRI Indices of Brain Ischemia, Aging, and Cognitive Impairment The Framingham Study.** Stroke 2009 40(5):1590-1596.

**Analysé par : Laure Carcaillon, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Atherosclerose arteres carotidiennes;Deficit cognitif;Marqueurs d'ischemie cerebrale;

12. Silvestrini M, Gobbi B, Pasqualetti P, Bartolini M, Baruffaldi R, Lanciotti C, Cerqua R, Altamura C, Provinciali L, Vernieri F. **Carotid atherosclerosis and cognitive decline in patients with Alzheimer's disease.** Neurobiology of Aging 2009 30(8):1177-1183.

**Analysé par : Claudine Berr, CMRR Montpellier**

**Mots-clés:** MA;Declin cognitif;Atherosclerose;

13. Viatonou S, Drame M, Jolly D, Morrone I, Lang PO, Voisin T, Boyer FC, Schwebel G, Somme D, Blanchard F, Novella JL. **Predictors of rapid cognitive decline among demented subjects aged 75 or more: ('Sujet Age Fragile--Evaluation et Suivi' Cohort-SAFES).** Int J Geriatr Psychiatry 2009 24(7):709-15.

**Analysé par : Nadine Raoux, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Declin cognitif;Demence;Facteurs predictifs;

14. Wolk DA, Price JC, Saxton JA, Snitz BE, James JA, Lopez OL, Aizenstein HJ, Cohen AD, Weissfeld LA, Mathis CA, Klunk WE, DeKoskym ST. **Amyloid Imaging in Mild Cognitive Impairment Subtypes.** Annals of Neurology 2009 65(5):557-568.

**Analysé par : Vincent Camus, CMRR du Centre**

**Mots-clés:** MA;MCI;Neuroimagerie;Radiopharmaceutique;