

BiblioDémences

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

Volume 8, Numéro 1 (janvier 2011)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 19

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

L'équation de recherche utilisée est : ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields]) OR ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer's"[All Fields]) OR ("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields]) OR "mild cognitive impairment"[All Fields] OR ("memory disorders"[MeSH Terms] OR ("memory"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "memory disorders"[All Fields])

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

Les bulletins sont archivés sur les pages du Centre de Documentation de l'ISTPED : http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx

Mots-clés. Chaque référence a été indexée, les termes retenus permettent d'interroger la base de données cumulative *BiblioDem* bientôt disponible sur le site de l'ISTPED.

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

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

Analyse critique (titre traduit, synthèse, commentaires)

Analysé par (lecteur de l'article)

Mots-clés



1. Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li JY, Brundin P. **Are synucleinopathies prion-like disorders?** Lancet Neurology 2010 9(11):1128-1138.

Analyse critique: Les synucleinopathies sont-elles des maladies comparables aux maladies à prions ?

Synthèse

Il s'agit de la présentation d'un point de vue personnel d'une équipe suédoise de neurobiologistes de Lund sur la possibilité que les synucléinopathies (maladie de Parkinson, démence à corps de Lewy) soient des maladies dont le substratum histologique (l'accumulation de synucléine agrégée) se transmette de cellules à cellules de manière comparable aux maladies à prions.

La transmission intercellulaire du prion n'est pas complètement élucidée. Elle pourrait se faire par passage de protéine agrégée à l'intérieur d'exosome (vésicule pouvant passer d'une cellule à une autre) ou de manière non conventionnelle par des nanotubulules reliant directement une cellule à une autre.

Les auteurs présentent les arguments en faveur (transmission des corps de Lewy aux cellules greffées chez les parkinsonniens, théorie de Braak de propagation de la neurodégénérescence, transmission en culture cellulaire et chez la souris, troubles de l'odorat et constipation à la phase prodromale de la maladie, etc.) et les arguments en défaveur notamment l'absence de transmissibilité évidente de la maladie.

Les auteurs concluent que des travaux de recherche fondamentaux, cliniques et épidémiologiques sont nécessaires pour étayer cette théorie. Ils soulignent l'importance de facteurs neurotoxiques inhalés ou ingérés susceptibles de déclencher le phénomène et sa propagation, notamment les pesticides comme la roténone.

Commentaires

Cette théorie est surprenante et assez fascinante. Elle bouscule les idées reçues, mais mérite réellement attention. Elle pourrait aussi s'appliquer à la maladie d'Alzheimer par la transmission de la protéine tau ou de la protéine beta-amyloïde. Mais les arguments manquent encore dans ce cas.

Cet article mérite d'être lu car il est très clair, relativement simple et qu'il ouvre des perspectives thérapeutiques et de prévention nouvelles.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Synucleinopathie; Parkinson; DCL; Transmission intracellulaire;

2. Barrick AL, Sloane PD, Williams CS, Mitchell CM, Connell BR, Wood W, Hickman SE, Preisser JS, Zimmerman S. **Impact of ambient bright light on agitation in dementia.** International Journal of Geriatric Psychiatry 2010 25(10):1013-1021.

Analyse critique: Impact de la lumière ambiante vive sur l'agitation dans la démence

Synthèse

Les thérapies non médicamenteuses de la démence font l'objet de nombreuses études. Elles intéressent en particulier les médecins qui ouvrent des unités cognitivo-comportementales pour le choix des ateliers thérapeutiques.

Suite à l'efficacité de la luminothérapie en psychiatrie sur les troubles de l'humeur et du sommeil, l'intérêt s'est porté sur certains symptômes comportementaux et psychologiques de la démence en rapport possible avec un dysfonctionnement du rythme circadien. Les effets secondaires de la luminothérapie sont moindres que ceux des traitements médicamenteux, mais il faut tenir compte des contre-indications : DMLA modérée à sévère, rétinopathie diabétique proliférative et aphakie.

Cette étude a inclus 66 patients déments dans une unité psychiatrique et une unité de vie, soumis tous et de façon croisée à quatre conditions de trois semaines chacune : luminothérapie ambiante (salle à manger et salle d'activités) le matin, l'après-midi, toute la journée et lumière standard.

Les critères d'évaluation étaient l'analyse observationnelle insu par un assistant de recherche et l'inventaire d'agitation de Cohen-Mansfield (CMAI) rempli par l'équipe soignante. L'analyse statistique a utilisé un modèle logistique mixte ajusté sur : l'âge, le sexe, le lieu de l'étude, la sévérité de la démence, la longueur du jour, le moment dans la journée de l'évaluation, les traitements antalgiques ou sédatifs.

Les résultats par l'analyse observationnelle ont montré une majoration de l'agitation chez les patients déments légers et modérés lors des trois conditions de luminothérapie et chez les patients déments sévères lors de l'exposition matinale. A noter que l'agitation était plus importante entre 16h et 20h dans toutes les conditions ce qui confirme l'effet *sundowning*. Le CMAI ne montre pas d'amélioration de l'agitation dans les trois conditions thérapeutiques.

Commentaires

L'intérêt de cette étude est la diversité des conditions de luminothérapie, testée chez tous les patients sur une période suffisante et à plusieurs reprises, l'échantillon relativement large par rapport aux autres études, l'utilisation de deux outils d'évaluation complémentaires et l'ajustement aux facteurs confondants, sauf l'étiologie de la démence. Or l'étude de Mishima (1998) avait montré une baisse de l'activité motrice nocturne chez les déments vasculaires. Ces résultats confirment la méta-analyse de Skerke et coll. et la revue de Cochrane (2004) qui n'avaient pas pu conclure à l'efficacité de la luminothérapie sur l'agitation dans la démence. Seulement associée à la mélatonine, elle a montré un intérêt dans l'étude de Riemersma et coll. (2008).

En conclusion, les bénéfices de la luminothérapie seule dans la démence semble un peu plus marqués dans les troubles du sommeil et mériterait d'être évalués aussi dans les symptômes dépressifs.

Analysé par Marie Dick, CMRR de Strasbourg

Mots-clés: Luminothérapie; Démence;

3. Feigin VL, Barker-Collo S, Parag V, Senior H, Lawes CMM, Ratnasabapathy Y, Glen E. **Auckland Stroke Outcomes Study Part 1: Gender, stroke types, ethnicity, and functional outcomes 5 years poststroke.** *Neurology* 2010 75(18):1597-1607.

Analyse critique: *Auckland Stroke Outcomes Study*. Partie 1 : sexe, type d'AVC, ethnologie et devenir fonctionnel cinq ans après un AVC.

Synthèse

L'objectif est d'évaluer le devenir à long terme (cinq ans) de sujets après un AVC. Ce papier est basé sur l'étude ASTRO (*Auckland Stroke Outcomes Study*) incluant des AVC incidents. Parmi 1026 AVC ayant accepté 6 mois après leur AVC d'être recontactés dans le futur, 50% sont survivants à cinq ans, dont 418 sujets (âge moyen=66,8 ans, 48 % de femmes) sont analysés en termes de dépendance et cognition.

20 % des survivants ont eu au moins un AVC récurrent dans les cinq ans, 15 % vivent en institution, 22 % présentent une démence, 30 % sont dépendants pour les activités de base de la vie quotidienne.

L'âge, le sexe féminin et l'ethnie (non-européen) sont associés à un risque augmenté de dépendance et de déficit cognitif. Le papier présente de nombreux descriptifs pour différentes échelles fonctionnelles et tests cognitifs.

Des corrélations entre les atteintes au niveau neuropsychologique et fonctionnelles sont présentées afin d'insister sur le fait que ces patients doivent bénéficier d'une approche multidisciplinaire.

Commentaires

Il s'agit d'un papier détaillé, basé sur une importante base de données d'AVC apportant des informations intéressantes pour cette population.

Deux points doivent être soulignés :

- 1) la proportion élevée (22 %) de "démence" 5 ans après un AVC chez les sujets encore en vie – même si cette proportion n'est pas basée sur un diagnostic de clinicien mais sur les résultats à l'évaluation cognitive et fonctionnelle.
- 2) la proportion très élevée de décès à 5 ans, 50 % d'après les auteurs mais en fait plutôt 66 % si on inclut les décès précoces dans les 6 mois suivants l'AVC, sur une population initiale d'AVC incidents de 73 ans d'âge moyen et 46 % d'hommes.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: AVC; Cognition; Pronostic; ASTRO;

4. Fong TG, Jones RN, Rudolph JL, Yang FM, Tommet D, Habtemariam D, Marcantonio ER, Langa KM, Inouye SK. **Development and Validation of a Brief Cognitive Assessment Tool The Sweet 16**. Archives of Internal Medicine 2010 170(20):U23-U28.

Analyse critique: Développement et validation d'un instrument pour une évaluation cognitive brève.

Synthèse

L'étude propose un nouvel outil pour le dépistage du déficit cognitif chez la personne âgée, étant donné certaines limites du MMSE telles que : manque de sensibilité, biais lié au niveau d'éducation, outil pas adapté à une passation au lit du malade, copyrights.

Le Sweet 16 est un instrument de mesure du fonctionnement cognitif global, portant sur l'orientation temporo-spatiale (8 items), l'encodage/rappel immédiat (3 items), la mémoire de travail/empan chiffré envers (2 items), et le rappel mnésique différé (3 items). Le test a été développé à partir d'une première cohorte de patients (n=774), composée d'une part de patients de plus de 65 ans, provenant de soins d'urgence ou de chirurgie, randomisés dans un essai sur le traitement de la confusion mentale, et d'autre part de sujets contrôles non confus, inclus dans l'essai clinique. À partir de ces données, des corrélations ont été réalisées entre les scores de Sweet16 et du MMSE ainsi que les scores à la BDRS (*Blessed Dementia Rating Scale*). Des scores d'équivalence (méthode d'équipercentile) entre les scores Sweet16 et MMSE ont été établis. La validation du test a reposé sur les données d'une deuxième cohorte, sujets de l'étude ADAMS (*Aging, Demographics and Memory study*) dont l'objectif était d'examiner le risque et l'occurrence de la démence dans un échantillon représentatif national. La cohorte ADAMS est un sous échantillon de la population de l'étude HRS (*Health and Retirement Study*) composée de 20000 sujets. Les qualités du test Sweet16 ont été étudiées d'une part à partir du IQCODE choisie comme mesure de référence standard (Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly), évaluant le changement du fonctionnement cognitif du patient observé par l'informant et d'autre part à partir d'une classification réalisée par des experts cliniciens. Les résultats montrent une bonne corrélation entre les scores du Sweet16 et du MMSE (r=94). L'aire sous la courbe ROC, calculée à partir du IQCODE, est de 0,84 pour le Sweet16 et 0,81 pour le MMSE. Pour un seuil de 14, le test Sweet16 a une sensibilité de 80% et une spécificité de 70 %, tandis que le MMSE avec un seuil de 24, une sensibilité de 64% et spécificité de 86 %. Ces scores de sensibilité/spécificité établis avec le diagnostic clinique des experts, augmentent : 99 %/72 % pour le Sweet16 et 87 %/89 % pour le MMSE. La valeur prédictive positive du Sweet16 (VPP) est de 33% et la valeur prédictive négative (VPN) de 100 %. En conclusion, pour les auteurs le test Sweet16, facile à administrer, en accès libre, possède des qualités métrologiques équivalentes voire supérieures au MMSE.

Commentaires

Plusieurs instruments de fonctionnement cognitif global existent déjà dans des versions courtes ou abrégées : *Abbreviated Mental Test*, *Mini-Cog*, *Montreal Cognitive Assessment*, *brief MMSE*, ou encore *MMSE-2 brief version*.

L'étude de validation de cet instrument, le Sweet16, a été réalisée avec soin et sur des échantillons importants de sujets, ce qui n'est pas le cas de tous les autres outils.

Toutefois, la supériorité du Sweet16 sur le MMSE est un résultat discutable au vu de la VPP des tests, résultat non commenté par les auteurs : VPP Sweet16 : 33 % versus VPP MMSE : 52 %. Par ailleurs, une limite de l'étude est le recueil du score total Sweet16. Il s'agit d'un score total calculé à partir d'items administrés séparément au cours de l'examen cognitif. Les auteurs rapportent que l'effet d'ordre de passation des items n'a pas pu être évalué et suggèrent de poursuivre la validation dans des études futures.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Etude diagnostique; Sweet16;

5. Ford AH, Flicker L, Alfonso H, Thomas J, Clarnette R, Martins R, Almeida OP. **Vitamins B-12, B-6, and folic acid for cognition in older men.** *Neurology* 2010 75(17):1540-1547.

Analyse critique: Effet des vitamines B12, B6 et de l'acide folique sur la cognition chez les hommes âgés

Synthèse

De nombreuses études d'observation ont montré qu'une homocystéinémie élevée était associée au risque de déclin cognitif et de démence mais les essais randomisés évaluant l'impact d'une supplémentation en vitamines du groupe B pour faire baisser l'homocystéinémie n'ont pas pu montrer de bénéfice sur les fonctions cognitives.

L'objectif de ce nouvel essai contrôlé randomisé en double insu contre placebo était d'évaluer l'impact sur les fonctions cognitives d'une supplémentation avec 400 µg de vitamine B12, 2 mg d'acide folique et 25 mg de vitamine B6 par jour pendant deux ans chez 299 hommes hypertendus âgés de 75 ans et plus.

La supplémentation n'a eu aucun effet significatif sur l'évolution du score à l'ADAS-Cog (critère de jugement principal) ni sur aucun des tests neuropsychologiques, à l'exception du rappel immédiat au California Verbal Learning Test à deux ans et du test des codes à un an, effets modestes qui peuvent être expliqués par le hasard en raison de la multiplicité des tests statistiques effectués.

Le traitement a cependant eu un impact sur l'homocystéinémie qui a diminué de 22,5 % en moyenne dans le groupe intervention contre une augmentation de 10,7 % dans le groupe contrôle ($p < 0,001$).

Commentaires

Malgré les récentes meta-analyses ou synthèses de la littérature montrant l'absence d'impact d'une supplémentation en vitamines du groupe B sur les fonctions cognitives, les chercheurs s'obstinent à lancer de nouveaux essais. Celui-ci ne fait qu'ajouter à l'évidence du manque d'intérêt de ce type de traitement pour la prévention du déclin cognitif, malgré son impact sur l'homocystéinémie.

Comme le concluent les auteurs, l'hyperhomocystéinémie n'est sans doute pas un facteur de risque de démence, mais un simple marqueur d'un processus sous-jacent commun conduisant à la fois à une élévation de l'homocystéine et au développement d'une démence. C'est le principal intérêt de ce travail.

Il est à noter que cet essai a été réalisé dans un échantillon tiré au hasard au sein d'une étude de cohorte australienne, la *Health in Men Study*, ce qui est un design original.

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Vitamine B12; Vitamine B6; Acide folique; Cognition; Essai clinique randomisé;

6. Hebert LE, Bienias JL, Aggarwal NT, Wilson RS, Bennett DA, Shah RC, Evans DA. **Change in risk of Alzheimer disease over time.** Neurology 2010 75(9):786-791.

Analyse critique: Changement dans le risque de MA au cours du temps

Synthèse

Ce papier présente des données sur les relations entre risque de démence et temps à partir des cas recensés dans une étude longitudinale menée en population générale. La CHAP Study a été menée dans trois quartiers de Chicago incluant des sujets de plus de 65 ans vivant à domicile et en institution. L'étude a démarré en 1994 et a permis d'inclure près de 10000 sujets.

Les sujets recrutés ont été tirés au sort avec un taux de participation de près de 79 %. Il s'agit d'une cohorte « dynamique » dans laquelle les sujets étaient suivis tous les trois ans avec des entrées successives de sujets issus de la population source de recrutement et atteignant l'âge de 65 ans. Le plan d'échantillonnage prévoyait d'enrichir l'échantillon avec une surreprésentation des sujets à risque de démence qui sont repérés à partir de tests cognitifs rapides ou de changements dans les performances à ces tests et qui ont une évaluation clinique détaillée.

L'analyse statistique prend en compte cette stratification pour estimer l'incidence et des probabilités de sélection liés à l'acceptation et au suivi prise en compte dans ces estimations. Tout au long des 12 années de suivi, la procédure diagnostique a été identique.

L'analyse des relations entre date et risque de démence intègre aussi un ajustement sur la durée d'observation de chaque sujet (entre 3 et 11 ans, par tranche de trois ans, délai moyen entre deux examens). Au total les analyses portent sur 360 cas incident de MA.

Le risque de MA n'est pas associé à la date d'évaluation (OR par année = 0,96, IC 95 % = 0,90- 1.04]).

Cette faible diminution de risque n'est pas significative et n'est pas modifié par les ajustements sur les autres facteurs de risque qui ont été identifiés dans cette grande étude de cohorte.

Commentaires

Ces résultats négatifs ont été obtenus dans des conditions relativement optimales et en tout cas bien meilleures que celles des études antérieures. C'est certainement une des premières études de qualité pour apprécier sur une décennie une éventuelle évolution de l'incidence de la maladie d'Alzheimer.

Les études antérieures sont contradictoires et des discordances apparaissent d'une analyse à l'autre au sein d'une même population (exemples des études suédoises et des travaux de la Mayo Clinic à Rochester). Différents problèmes sont évoqués pour expliquer ces contradictions, l'évolution des critères diagnostiques étant certainement majeure.

Cet article souligne la nécessité de réévaluer régulièrement par des études ad'hoc incidence et prévalence des démences ; c'est indispensable pour suivre des évolutions qui pourraient être liées à des modifications de facteurs de risque mais aussi pour pouvoir quantifier les besoins en termes de prise en charge.

Analysé par Claudine Berr, CMRR Languedoc-Roussillon

Mots-clés: MA; Risque; Evolution du risque;

7. Kunik ME, Snow AL, Davila JA, Steele AB, Balasubramanyam V, Doody RS, Schulz PE, Kalavar JS, Morgan RO. **Causes of Aggressive Behavior in Patients With Dementia.** Journal of Clinical Psychiatry 2010 71(9):1145-1152.

Analyse critique: Les causes de comportements agressifs chez les patients atteints de démence

Synthèse

Objectif : Identifier des facteurs prédictifs du développement de comportements agressifs

Méthodes : 215 patients du *Veterans Affairs Medical Center*, âgé de 60 ans et plus et répondant au diagnostic de démence selon les critères ICD-9-CM diagnostiqués depuis moins d'un an et n'ayant pas d'antécédents de comportements agressifs ont été suivis pendant deux ans et évalués tous les quatre mois dans différents domaines : survenue de comportements agressifs (CMAI), symptomatologie dépressive (HDRS), psychotique (NPI domaine délire et hallucination), symptômes douloureux, relation avec l'aidant, investissement dans les activités agréables.

Résultats : 41 % des patients ont présenté des comportements agressifs. En analyse discriminante, les bonnes relations entre aidants et patients semblaient protectrice alors qu'un fardeau important, la présence de douleur et la symptomatologie dépressive majoraient le risque de survenue de comportements agressifs. Dans le modèle d'analyse globale, un fardeau important, des douleurs sévères et une altération de la relation patients/aidant augmentaient le risque de comportements agressifs.

Conclusion : Le taux de survenue de comportements agressifs est important et les hauts niveaux de douleur, l'importance du fardeau de l'aidant et la dégradation des relations patient/aidant en augmente le risque

Commentaires

Cette étude est originale par son design prospectif, portant sur un nombre élevé de patients et évaluant de nombreuses caractéristiques susceptibles d'être impliquées dans la survenue de comportements agressifs. Il est fondamental de mieux identifier, comprendre, prendre en charge et prévenir la symptomatologie « positive », agressive des patients atteints de démence dans la mesure où les comportements agressifs majorent le risque d'institutionnalisation et altère le pronostic. Ce travail s'inscrit dans cette optique propose des résultats qui correspondent aux impressions cliniques.

Toutefois, quelques limites sont à souligner :

- l'utilisation de la CMAI qui est une échelle évaluant l'agitation, n'identifie pas de façon très sensibles ni spécifiques les comportements agressifs et reste probablement trop subjective pour repérer des facteurs favorisants ou protecteurs plus discrets.
- la population concerne une grande majorité d'hommes anciens combattants, ce qui pose la question de la généralisation de ces résultats à la population générale
- les critères ICD-9-CM pour le diagnostic de démence ne permettent pas d'identifier le type de démence or il est évident que les symptômes psychologiques et comportementaux associés à la démence sont variables selon l'étiologie
- Une évaluation (+/- rétrospective) tous les quatre mois, concernant la survenue de comportements agressifs durant la période précédente ne permet pas de bien identifier le sens du lien de causalité entre comportements agressifs et altération des relations patient/aidant par exemple.

Analysé par Emmanuel Mulin, CMRR de Nice

Mots-clés: Troubles du comportement; Agressivité; Démence;

8. Mosconi L, Glodzik L, Mistur R, McHugh P, Rich KE, Javier E, Williams S, Pirraglia E, De Santi S, Mehta PD, Zinkowski R, Blennow K, Pratico D, de Leon MJ. **Oxidative Stress and Amyloid-Beta Pathology in Normal Individuals with A Maternal History of Alzheimer's**. Biological Psychiatry 2010 68(10):913-921.

Analyse critique: Stress oxydatif et pathologie beta amyloïde chez des enfants non atteints ayant des antécédents maternels de maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Le fait d'avoir des antécédents familiaux de démence est admis comme étant un risque de maladie d'Alzheimer (MA). Des travaux ont par ailleurs montré que le risque était plus grand si une histoire maternelle (HM) de démence par rapport à une histoire paternelle. En outre, par imagerie PET_FDG a montré une réduction du métabolisme cérébral du glucose chez les sujets HM par rapport à des sujets sans antécédents familiaux. L'objectif de cet article est d'analyser l'association entre les marqueurs biologiques de la MA mesurés dans le LCR en fonction des antécédents familiaux de démence.

Méthodes : L'échantillon est basé sur une cohorte de 110 sujets normaux recrutés au Center for brain aging de New-York entre 2002 et 2008, intéressés par la recherche sur la démence, et ayant un proche atteint. Une évaluation cognitive a été menée et un examen des antécédents familiaux de démence a été mené de façon détaillée sur trois générations. Un prélèvement du LCR a permis d'évaluer la concentration en peptide A-b1-40 et Ab1-42, en protéine tau (T-tau et P-tau) ainsi qu'en isoprostanes, un marqueur du stress oxydatif.

Résultats : 59 sujets ont été éligibles, 23 ayant des antécédents maternels, 14 des antécédents paternels (HP) et 22 sans antécédent de démence (HN). Les sujets HM différaient des sujets HP ou HN sur les concentrations de Ab1-40, Ab1-42 et isoprostanes.

Discussion : Les sujets non atteints ayant une histoire maternelle de démence ont des niveaux plus élevés de marqueurs de stress oxydatif et de pathologie Abeta que le sujets sans antécédents ou ayant des antécédents paternels. Ces changements pourraient précéder la pathologie neurodégénérative puisque les paramètres tau restent inchangés. Cette association avec des antécédents maternels suggèrent que ces phénomènes sont reliés à un dysfonctionnement du métabolisme mitochondrial.

Commentaires

Cet article ne fait pas la preuve que les sujets ayant des antécédents maternels de démence ont plus de risque de développer une MA. Un suivi de cet échantillon devrait nous éclairer sur ce point. Mais il a l'avantage de mettre en évidence des anomalies biologiques qui ont été associées à un excès de risque de MA.

Cet article apporte de l'eau au moulin de l'hétérogénéité de la maladie, en particulier sur le plan génétique. Dans le cas présent, sans avoir besoin de données biologiques, un interrogatoire du sujet sain pourrait permettre de cibler des groupes à risque de développer une MA, ce qui pourrait être utile pour l'organisation d'essai de prévention de la MA.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Stress oxydatif; Amyloïde; MA; Antécédents maternels;

9. Murray ME, Senjem ML, Petersen RC, Hollman JH, Preboske GM, Weigand SD, Knopman DS, Ferman TJ, Dickson DW, Jack CR. **Functional Impact of White Matter Hyperintensities in Cognitively Normal Elderly Subjects**. Archives of Neurology 2010 67(11):1379-1385.

Analyse critique: Impact fonctionnel des hypersignaux de la substance blanche chez des sujets âgés cognitivement normaux

Synthèse

Chez le sujet âgé, la détection d'hypersignaux dans la substance blanche (HSB) à l'IRM a été associée à des troubles de la mémoire et des fonctions exécutives. Peu de travaux ont exploré l'éventuelle corrélation entre la charge corticale en HSB et les troubles de la marche et de l'équilibre. De plus, alors que de nombreuses publications ont montré des associations différentielles selon la localisation radiale des HSB (i.e périventriculaire vs sous-corticale), peu se sont intéressées à l'influence de la localisation lobaire des HSB.

Cette étude transversale a exploré chez 148 sujets âgés normaux de la *Mayo Clinic Study of Aging* (73-91 ans) la relation entre la charge locale en HSB (périventriculaire, sous-corticale, frontale, temporale, pariétale et occipitale) et les performances cognitives et les troubles de la marche et de l'équilibre. Les HSB détectés sur les images FLAIR ont été affectés dans les régions d'intérêt radiales ou lobaires grâce à un atlas de la substance blanche préalablement réalisé par le groupe. Le volume des HSB a été quantifié dans chaque région puis exprimé en proportion de volume de la région considérée. Les performances cognitives ont été évaluées par différents tests transformés en Z-scores pour devenir comparables en termes d'unité, et regroupés (en additionnant les scores de chaque test) en domaines cognitifs : Z-score cognition globale, Z-score mémoire, Z-score langage, Z-score fonctions exécutives, Z-score visuo-spatial.

L'évaluation qualitative des performances de marche et d'équilibre a été faite par la *Unified Parkinson's disease rating scale* modifiée. La vitesse de marche (cm/s), le temps d'ambulation (s) et la longueur de pas (cm) ont été mesurés. Le volume d'HSB était beaucoup plus important en périventriculaire (12 % du volume de la SB) qu'en sous-cortical (6 %) et plus important dans le lobe occipital (6 %) que dans les autres lobes (2 % ou moins). Le volume d'HSB, aussi bien en périventriculaire qu'en sous-cortical, était inversement corrélé au Z-score fonctions exécutives (plus particulièrement au trail making test B). Cette corrélation était significative dans tous les lobes sauf le lobe occipital. Aucune corrélation n'était reportée avec les Z-scores mémoire et langage. Le volume d'HSB, aussi bien en périventriculaire qu'en sous-cortical, était corrélé aux scores de stabilité de la marche et de stabilité posturale (surtout dans le lobe pariétal), et inversement corrélé à la vitesse de marche (dans tous les lobes).

Commentaires

Cette intéressante étude montre que la charge en HSB chez des sujets âgés normaux est sélectivement associée à une altération des fonctions exécutives et de la vitesse motrice, deux dimensions fonctionnelles faisant appel à la vitesse de traitement de l'information. En revanche, elle n'est pas associée aux performances de mémoire ou de langage.

Ce travail suggère donc que les patients présentant des HSB à l'IRM doivent être l'objet d'un suivi clinique attentif, centré en priorité sur le suivi des troubles fonctionnels.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Cognition; Hypersignaux; Substance blanche;

10. Nourhashemi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S, Giraudeau B, Cantet C, Coley N, Vellas B. **Effectiveness of a specific care plan in patients with Alzheimer's disease: cluster randomised trial (PLASA study)**. *BMJ* 2010;340:c2466.

Analyse critique: Efficacité d'un plan de soins spécifique chez des patients présentant une maladie d'Alzheimer : essai randomisé par groupes (étude PLASA).

Synthèse

Cet essai avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la mise en place d'un plan de soins spécifique sur la perte d'autonomie de 1131 patients Alzheimer, au stade léger à modéré, vivant à domicile avec un aidant et diagnostiqués dans 50 CMRR ou CM français.

La randomisation a été réalisée au niveau des centres mémoire puis chacun d'eux incluait les 20 ou 30 premiers patients répondant aux critères d'inclusion. Dans le groupe interventionnel, un plan d'aide spécifique et exhaustif avec suivi semestriel était proposé après une évaluation initiale complète (MMSE, ADL, IADL, MNA, NPI, station unipodale, Zarit) tandis que dans le groupe contrôle, les investigateurs continuaient la prise en charge habituelle.

Le critère principal d'évaluation était la modification du score à une échelle d'autonomie (*Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living*, score de 0 à 78) à 12 et 24 mois. Les critères secondaires étaient la mortalité et l'entrée en institution. Les sorties d'étude ont été rapportées le plus souvent à un décès.

Environ 60 % des patients ont terminé l'étude qui, à deux ans, n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes dans le déclin fonctionnel, le risque d'entrée en établissement ou la mortalité.

Le taux de déclin fonctionnel des deux groupes a été à peu près similaire à celui du bras placebo des essais cliniques.

Commentaires

Cette étude d'intervention bien conduite d'un point de vue méthodologique avec des résultats « négatifs » montre bien les difficultés à évaluer l'intérêt d'une intervention multidimensionnelle.

Parmi les explications possibles à l'absence d'efficacité observée, les auteurs évoquent l'influence des recommandations du deuxième plan Alzheimer paru en 2004, la difficulté d'évaluer les propositions souvent diverses et complexes liées à l'approche globale des malades Alzheimer et l'adhésion à celles-ci par les aidants et médecins traitants. L'application à domicile des conseils donnés n'a ainsi pu être effectuée.

Il faut ajouter le manque de précision sur les habitudes de suivi des intervenants des centres mémoire contrôle, ceux-ci pouvant donner aux aidants des conseils moins exhaustifs que le groupe intervention mais réels. Un contrôle a posteriori du suivi dans le bras contrôle a montré qu'une consultation semestrielle était proposée par 18 centres/24, annuelle pour les six autres, avec passation d'un MMSE plus évaluation de l'autonomie. Cela suffit-il ?

L'évaluation exhaustive doit-elle être réservée à certains patients à risque de déclin rapide ? Ces questions sont autant de pistes de recherche pour d'autres études.

Analysé par Jacques d'Avigneau, CM Cholet

Mots-clés: PLASA; MA; Plan Alzheimer; France; Essai clinique randomisé;

11. Tison F. "**Drapeaux rouges**": quand s'alarmer, quel examens demander? Rev Neurol (Paris) 2010;166(10):775-8.

Analyse critique: « Drapeaux rouges » : quand s'alarmer, quel examens demander ?

Synthèse

Le diagnostic de maladie de Parkinson (MP) repose sur des signes positifs, essentiellement un syndrome extrapyramidal sensible à la lévodopa, mais aussi sur l'élimination d'autres causes de syndrome extrapyramidal, et celles-ci sont nombreuses. Après avoir rappelé les critères de l'UKPDSBB de MP, l'article fait le point des différents signes d'alerte (*red flags*) qui, devant un syndrome parkinsonien font penser à une maladie autre que la MP. Dans la pratique, quatre maladies neurodégénératives posent des problèmes de diagnostic différentiel : L'atrophie multisystématisée (AMS), la maladie à corps de Lewy (DCL), la paralysie supranucléaire progressive (PSP) et la dégénérescence cortico-basale (DCB).

Dans la plupart des cas la présentation clinique de ces syndromes est marquée par un syndrome parkinsonien plutôt akinéto-rigide, avec un tremblement atypique si présent et des difficultés précoces de marche et d'équilibre.

Un tableau récapitulatif présente les principaux signes distinctifs de chaque entité : signes pyramidaux, cérébelleux et dysautonomie dans l'AMS, instabilité posturale précoce, démence, signes oculomoteurs et pyramidaux dans la PSP, dystonie d'un membre supérieur, main étrangère et myoclonies dans la DCB, démence et hallucinations visuelles dans la DCL. L'absence de réponse à la lévodopa, moins de 50 % à l'échelle UPDRS après au moins trois mois à au moins 800 mg, est très suspecte. Si la réponse se perd dans les quatre ans après le diagnostic, ou en cas de survenue précoce de dyskinésies, atypiques car « dystoniques » et atteignant la face, le diagnostic de MP est aussi à repenser.

Quelles que soient les atypies, il faut demander une IRM cérébrale, avec au moins un T1 sagittal pour dépister une cause secondaire, une atrophie pontique, cérébelleuse ou mésencéphalique, pour quantifier l'atrophie corticale et son caractère asymétrique, des coupes axiales en T2 pour repérer des anomalies de signal pontique, cérébelleuses, mésencéphalique, putaminale et dépister une microangiopathie (même si l'IRM peut être normale devant un syndrome parkinsonien atypique). Le DAT scan est peu utile, et la scintigraphie au HMPAO n'est utile que pour mettre en évidence un hypométabolisme si l'IRM ne montre pas d'atrophie focale (PSP et DCB).

D'autres examens complémentaires peuvent être utiles pour dépister une dysautonomie, tels que l'examen urodynamique et les recherches fines d'hypotension orthostatique, ainsi que l'oculographie pour chercher des signes cérébelleux infracliniques (MSA) ou des anomalies des saccades verticales (PSP/DCB).

Enfin, le bilan neuropsychologique a sa place dans l'exploration des troubles cognitifs des PSP, DCB et DCL.

Commentaires

Les pathologies telles que DCL (surtout) mais aussi PSP et DCB ne sont pas exceptionnelles dans les consultations mémoire. Il arrive que le syndrome démentiel soit au premier plan et conduise les patients vers la porte d'entrée « mémoire » et non « mouvements anormaux ». Le syndrome parkinsonien associé, même s'il est discret, engage les hypothèses diagnostiques vers une pathologie non Alzheimer, soit une synucleinopathie (DCL, AMS), soit une taupathie (DCB, PSP).

Cet article simple et didactique peut permettre d'aider le clinicien à faire la part des choses dans les différentes maladies qui associent démence et syndrome parkinsonien. La description des examens complémentaires à réaliser est également très utile.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Parkinson; Démence à corps de Lewy;

12. Yaffe K, Weston A, Graff-Radford NR, Satterfield S, Simonsick EM, Younkin SG, Younkin LH, Kuller L, Ayonayon HN, Ding J, Harris TB. **Association of plasma beta-amyloid level and cognitive reserve with subsequent cognitive decline.** JAMA 2011;305(3):261-6.

Analyse critique: Association entre le taux plasmatique de β -amyloïde et la réserve cognitive avec le déclin cognitif.

Synthèse

À partir d'un suivi prospectif de neuf ans de 997 sujets âgés de 70 et plus non déments et non fragiles, les auteurs ont étudié la relation entre le dosage initial plasmatique de la protéine β amyloïde 40 (A β 40), 42 (A β 42), du rapport 42/40 (A β 42/40) et l'évolution cognitive de ces sujets mesurée par l'échelle modifiée du MMS (3MS) sur 100 points. Dans un second temps, ils ont évalué si des variables représentant la réserve cognitive comme le niveau d'étude, le degré d'alphabétisation ou le phénotype de l'ApoE pouvaient modifier cette relation. Le dosage initial de l'A β 42 et le rapport A β 42/40 sont associés à l'évolution cognitive des sujets : les sujets avec un taux d'A β 42 inférieur au 1er tertile ont un déclin moyen de -6,96 points au 3MS au suivi à neuf ans comparé à un déclin de -4,3 points pour ceux du tertile supérieur avec une différence significative. La même différence est retrouvée entre les sujets du tertile inférieur du rapport A β 42/40 comparés à ceux du tertile supérieur. Aucune association n'est trouvée avec le dosage d'A β 40.

Cette relation se trouve modifiée par la prise en compte notamment du niveau d'étude : pour les sujets de bas niveau d'étude, un taux d'A β 42 ou un rapport A β 42/40 inférieur au 1er tertile restent associés à un déclin cognitif plus important voire une majoration de celui-ci (-8,94 points en moyenne vs -4,45 points).

Mais cette association disparaît pour les sujets de hauts niveaux d'étude où il n'y a plus de différence significative entre le 1er et le 3ème tertile d'A β 42 ou du rapport A β 42/40 (-4,6 points en moyenne vs -2,88 points).

Commentaires

Ce travail très intéressant montre que le taux plasmatique d'A β 42 et le rapport A β 42/40 chez des sujets non déments et sans plainte peuvent prédire le déclin cognitif des sujets dans les neuf ans à venir à condition que ces mêmes sujets ne disposent pas d'une réserve cognitive leur permettant de faire face à un processus pathologique.

Une nouvelle fois, ce travail montre que si le processus β amyloïde est un marqueur de la pathogénie Alzheimer, il n'est pas suffisant à l'expression clinique de la maladie. Des mécanismes de compensation ou de réserve permettent de moduler son impact potentiel sur la maladie. Ces résultats peuvent aussi expliquer les différences de relation que l'on peut trouver entre les taux d'A β 42 ou le rapport A β 42/40 en fonction du stade de la maladie ou sa sévérité. Ces différences pourraient s'expliquer par des modulations dues à la réserve cognitive.

Enfin, les auteurs nous donnent des pistes pour cibler une population à risque (car à réserve cognitive faible) où une politique de prévention pourrait avoir toute son efficacité. Une réplication de ces analyses sur d'autres populations est néanmoins indispensable puisque la sélection des sujets a été assez importante même s'il semble que cela soit globalement des sujets à faible réserve cognitive qui ont été sélectionnés et que la cohorte n'a pas été spécifiquement conçue pour cette analyse.

Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Amyloïde; Réserve cognitive; Cognition; Taux plasmatique;

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

La nouvelle adresse de la base vous sera communiquée sous peu.

1. Aguera-Ortiz L, Frank-Garcia A, Gil P, Moreno A. **Clinical progression of moderate-to-severe Alzheimer's disease and caregiver burden: a 12-month multicenter prospective observational study**. International Psychogeriatrics 2010;22(8):1265-1279.

Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine

Mots-clés MA; Etude descriptive;

2. Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, Blain H, Herrmann FR, Beachet O. **Dietary intake of vitamin D and cognition in older women A large population-based study**. Neurology 2010;75(20):1810-1816.

Analysé par Benjamin Allès, CMRR Aquitaine

Mots-clés Cognition; Vitamine D;

3. Gleichgerrcht E, Ibanez A, Roca M, Torralva T, Manes F. **Decision-making cognition in neurodegenerative diseases**. Nature Reviews Neurology 2010;6(11):611-623.

Analysé par Hind Mokri, CMRR Aquitaine

Mots-clés Prise de décision; Cognition; Maladies neurodégénératives;

4. Luttenberger K, Graessel E. **Recording care time in nursing homes: development and validation of the "RUD-FOCA" (Resource Utilization in Dementia - Formal Care)**. International Psychogeriatrics 2010;22(8):1291-1300.

Analysé par Thomas Lavaud, CMRR Aquitaine

Mots-clés Temps de soins; Démence; RUD-FOCA; Evaluation;

5. Phillips LJ, Reid-Arndt SA, Pak Y. **Effects of a Creative Expression Intervention on Emotions, Communication, and Quality of Life in Persons With Dementia**. Nursing Research 2010;59(6):417-425.

Analysé par Valérie Bergua, CMRR Aquitaine

Mots-clés Thérapie non médicamenteuse; Démence;

6. Schupf N, Zigman WB, Tang MX, Pang D, Mayeux R, Mehta P, Silverman W. **Change in plasma A beta peptides and onset of dementia in adults with Down syndrome**. Neurology 2010;75(18):1639-1644.

Analysé par Philippe Cestac, CMRR Aquitaine

Mots-clés Trisomie 21; Peptides Abeta;

7. Storandt M, Morris JC. **Ascertainment Bias in the Clinical Diagnosis of Alzheimer Disease**. Archives of Neurology 2010;67(11):1364-1369.

Analysé par Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés Diagnostic; MA; Tests cognitifs;