

BiblioDémences

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

Volume 8, Numéro 6 (juin 2011)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 17

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'ISPED : 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'ISPED.

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



Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. **The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup.** *Alzheimers Dement* 2011 Epub.

Analyse critique: Le diagnostic de trouble cognitif léger dû à la maladie d'Alzheimer : recommandations du groupe de travail NIA et « Alzheimer Association »

Synthèse

Un groupe de travail associant NIA et Association Alzheimer a proposé en 2010 de nouveaux critères de maladie d'Alzheimer. Les critères concernent 3 stades de la MA : un stade de MA pré-clinique (critères à préciser, réservés à la recherche), un stade de MA avérée, et un stade pré-démontiel ou stade de MCI lié à la MA dont il est question ici. Cette catégorie veut décrire les patients symptomatiques mais non déments dont le trouble physiopathologique sous-jacent est une MA.

Deux séries de critères sont proposés. D'une part des critères cliniques, largement utilisables dans une variété de contextes, et d'autre part des critères prenant en compte les biomarqueurs, qui restent du domaine de centres spécialisés et de recherche.

A Critères cliniques de MCI

1 Observation d'une altération des fonctions cognitives par rapport à un niveau antérieur, venant du patient, ou d'un observateur extérieur

- Mise en évidence de performances basses dans un ou plusieurs domaines cognitifs, compte tenu de l'âge et du niveau d'études, incluant typiquement la mémoire

- Préservation d'une indépendance fonctionnelle. Les sujets peuvent être moins efficaces, plus lents et faire plus d'erreurs qu'avant dans un certain nombre d'activités de vie quotidienne, mais ils demeurent indépendants. C'est un critère difficile à évaluer mais très important car c'est bien la perte d'indépendance fonctionnelle qui va déterminer le stade de démence

- Pas de démence

Les caractéristiques cognitives du MCI comportent un déclin objectif des performances aux tests, avec des scores inférieurs de 1 à 1,5 déviation standard pour l'âge et le niveau d'études, sachant qu'il s'agit d'une indication et non d'un cut-off score. L'atteinte de la mémoire épisodique est le plus souvent mesurée par un test d'apprentissage de liste de mots comportant rappel libre et différé, les autres fonctions cognitives, souvent précocement atteintes doivent être explorées également (il est rappelé que la MA peut se présenter avec une atteinte non mnésique). La situation de tests répétés dans le temps est préférable pour argumenter un déclin.

2 Eliminer les autres causes de MCI, les maladies systémiques ou cérébrales qui pourraient rendre compte du déficit

B Critères de recherche de MCI incluant les biomarqueurs

Les biomarqueurs sont divisés en deux catégories principales :

- marqueurs du dépôt d'A β : taux d'A β abaissé dans le LCR et marquage de la forme fibrillaire d'A β en PET scan à l'aide de ligands spécifiques. Ces marqueurs seraient les plus précoces dans l'histoire naturelle de la MA.

- marqueurs de l'atteinte neuronale (MAN) : augmentation de la protéine tau et phospho-tau dans le LCR, atrophie corticale temporale interne, hypoperfusions en SPECT ou PET. Ces MAN sont toutefois peu spécifiques de la MA.

Les biomarqueurs sont encore imparfaits : peu validés en post-mortem, étudiés dans des populations particulières, leur caractère prédictif reste imprécis au niveau individuel, et on ne sait pas encore comment interpréter une discordance de résultats entre marqueurs d'A β et MAN. Cependant plus le MCI clinique est associé à des biomarqueurs de type MA, et plus la probabilité que le MCI soit liée à une MA est élevée.

La classification proposée d'un MCI dû à une MA est la suivante :

- MCI selon les critères cliniques (les biomarqueurs sont soit absents, soit contradictoires, soit limites, soit ininterprétables).
- MCI de probabilité intermédiaire (intermediate likelihood) : MCI clinique plus un biomarqueur positif, l'autre étant négatif ou absent.
- MCI de probabilité haute (high likelihood) : MCI clinique ET les deux types de biomarqueurs positifs. C'est le plus haut de degré de probabilité.
- MCI non lié à une MA : MCI clinique mais les deux séries de biomarqueurs sont négatifs

Commentaires

La définition clinique habituelle du MCI de Petersen change assez peu. On remarquera tout de même la possibilité de MCI dû à la MA avec une entrée cognitive non mnésique, et surtout la notion de déclin cognitif qui est nettement mise en avant. Pour la première fois, il est dit que des évaluations sérielles sont idéales pour documenter ce déclin. Cette donnée, souvent largement intégrée dans la pratique, n'est toutefois pas requise formellement dans les critères. Le critère d'indépendance fonctionnelle n'est toujours pas opérationnalisé, les auteurs reconnaissant pourtant qu'il est essentiel.

Ce qui fait toute la nouveauté des critères, c'est la prise en compte des biomarqueurs. Malgré des réserves sur leur validité, et surtout sur leur disponibilité encore partielle, ils sont intégrés pleinement dans la démarche diagnostique. Ces critères de recherche sont très proches de ceux de MA prodromale proposés par B Dubois et coll. qui toutefois mettaient l'accent sur l'atteinte mnésique mesurée par un test de mémoire particulier, le test de rappel libre/rappel indicé 16 items.

Enfin, on voit bien que ces critères sont évolutifs et très susceptibles de se modifier dans les années qui viennent en fonction de nouvelles découvertes notamment sur les biomarqueurs.

Cet article est bien sûr indispensable à lire pour tout consultant de la mémoire, ainsi que les deux articles qui l'accompagnent sur les autres stades de la MA.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI; Recommandations; National Institute on Aging;

2. Burke JF, Albin RL, Koeppe RA, Giordani B, Kilbourn MR, Gilman S, Frey KA. **Assessment of mild dementia with amyloid and dopamine terminal positron emission tomography.** Brain 2011 Epub.

Analyse critique: Evaluation de syndromes de démence légère au moyen des marqueurs de l'amyloïde et de la dopamine en TEP.

Synthèse

Cet article présente une étude consistant à évaluer la concordance entre un diagnostic de démence réalisé sur la base d'un examen clinique d'une part et d'autre part un diagnostic de démence porté aux vues des résultats de deux biomarqueurs en TEP. Pour cette étude, 75 patients présentant une démence légère à modérée (MMSE > à 18) ont passé, outre un examen clinique, un examen en TEP utilisant le radio-traceur PIB (marquant les dépôts du peptide amyloïde) et un radio-traceur des transporteurs vésiculaires des monoamines (marqueurs de l'intégrité du système dopaminergique).

A l'issue de l'examen clinique, sur les 75 déments : 36 ont été classés comme ayant une maladie d'Alzheimer, 25 ont été classés comme ayant une démence fronto-temporale, et 14 comme ayant une maladie à corps de Lewy. Sur la base des résultats de l'imagerie moléculaire prenant en compte à la fois les résultats du PIB et des transporteurs vésiculaires des monoamines : 47 ont été classés Alzheimer, 15 ont été classés déments fronto-temporaux, et 13 ont été classés maladie à corps de Lewy.

Au final, 35% des cas étaient classés de manière discordante. La discordance était de 17% chez les personnes cliniquement diagnostiquées comme ayant une maladie d'Alzheimer, de 29% chez les personnes ayant une présentation de type maladie à corps de Lewy, et jusqu'à 64% de cas discordants pour les personnes identifiées comme ayant une démence fronto-temporale.

Commentaires

La concordance entre la clinique et les résultats de l'imagerie moléculaire est bien pauvre, c'est bien évidemment la conclusion principale qui s'impose de ce papier.

Ceci est vrai pour la maladie d'Alzheimer, mais c'est vrai dans une plus forte mesure encore pour la maladie à corps de Lewy et la démence-fronto-temporale, ce qui ne surprendra peut-être pas les cliniciens qui savent qu'il s'agit là de diagnostics très difficiles à porter.

Il est toutefois difficile de statuer sur ces résultats en l'absence de réel « gold standard » diagnostique de chacune de ces pathologies. En d'autres termes, en l'absence de données histo-pathologiques établissant la présence de lésions plutôt de type amyloïde, corps de pick, ubiquitine-positif, corps de Lewy ou autres..., il est difficile de savoir qui, de l'examen clinique ou de l'imagerie moléculaire, permet de faire un diagnostic différentiel de démence le « moins erroné possible ».

La prudence dans l'établissement de ces diagnostics différentiels est, dans tous les cas, de rigueur.

Analysé par Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Biomarqueurs; Classification; Démence;

3. Caselli RJ, Dueck AC, Locke DE, Hoffman-Snyder CR, Woodruff BK, Rapcsak SZ, Reiman EM. **Longitudinal modeling of frontal cognition in APOE ϵ 4 homozygotes, heterozygotes, and noncarriers.** *Neurology* 2011 76(16):1383-8.

Analyse critique: Modélisation longitudinale de la cognition frontale chez les sujets APOE ϵ 4 homozygotes, hétérozygotes et non APOE ϵ 4.

Synthèse

Dans les études précliniques ou dans les stades légers de la maladie d'Alzheimer (MA), la cartographie de la charge amyloïde, révélée par la fixation du traceur PIB (TEP-PIB), concernent surtout les régions cérébrales frontale et cingulaire postérieure, et de façon bien moindre les structures temporale et médiale. Il en est de même chez les sujets porteurs sains APOE ϵ 4 homozygotes. Par ailleurs, il a été montré un déclin accéléré des performances mnésiques chez les sujets porteurs APOE ϵ 4 comparativement aux non APOE ϵ 4. Or les dépôts A β sont plus importants dans les structures frontales que dans les structures temporales internes. Dans l'hypothèse où ces dépôts A β affectent bien la fonction neuronale et la cognition, une accélération du déclin sur les tests impliquant les régions frontales devrait pouvoir alors être observée.

Aussi cette étude se propose de tester, selon un schéma longitudinal, l'hypothèse de l'accélération du déclin et de la vitesse du déclin d'un ensemble de tests frontaux/exécutifs, chez des sujets APOE ϵ 4 homozygotes, hétérozygotes, et non APOE ϵ 4.

71 sujets APOE ϵ 4 homozygotes, 194 sujets APOE ϵ 4 hétérozygotes, et 356 sujets non APOE ϵ 4 (NC), d'âge moyen 56,6 ans, majoritairement des femmes, recrutés grâce aux médias locaux, ont participé à l'étude et ont été suivis sur une période de 6,3 ans. L'évaluation neuropsychologique, réalisée tous les 2 ans, était constituée de l'épreuve mnésique des mots de Rey ainsi que de tests frontaux/exécutifs mettant en jeu la mémoire de travail (PASSAT) et sub-test de calculs arithmétiques), la résolution de problème, la vitesse psychomotrice ainsi que, dans un sous-groupe de 83 sujets, la prise de décision avec risque (test sensible aux dysfonctionnements frontaux).

Les modèles statistiques longitudinaux ont été choisis d'une part, pour une comparaison intergroupe de l'accélération du taux de déclin (modèle quadratique) et d'autre part, pour une comparaison de la vitesse du déclin (modèle linéaire).

Les résultats viennent confirmer une accélération du déclin pour la mesure mnésique épisodique chez les sujets APOE ϵ 4, comparativement aux sujets NC, et plus spécifiquement chez les APOE ϵ 4 homozygotes. Ce résultat n'est retrouvé sur aucune mesure frontale/exécutive. Seul un effet est retrouvé sur les tests de calcul mentaux (PASSAT), APOE ϵ 4 homozygotes déclinant plus vite sur ces tests que les sujets NC (effet linéaire). Toutefois, d'après les auteurs, ces données ne permettent pas de distinguer entre un potentiel effet neurotoxique direct de l'A β ou bien d'un autre facteur causal responsable à la fois des dépôts amyloïdes et du dysfonctionnement neuronal.

Au cours du suivi, 27 sujets ont été considérés MCI (25) et MA incidents (2). 78% d'entre eux présentaient un déclin progressif de la performance mnésique avant le diagnostic, et 50% de la performance en mémoire de travail (PASSAT).

Commentaires

L'étude est bien conduite sur le plan méthodologique. Ce papier, dont la discussion est très intéressante, apporte des arguments supplémentaires contre le modèle pathophysiologique actuel dominant de la MA. En effet les auteurs, dans une conclusion générale, étayée à la fois sur ce travail, sur les études montrant peu de corrélation entre la charge A β et l'atrophie, et sur l'échec actuel des thérapies modificatrices de l'amyloïde, suggèrent qu'il serait temps de reconsidérer le rôle de l'amyloïde dans les modèles explicatifs de la pathologie.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Cognition frontale; APOE ϵ 4;

4. Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, Verhey FR, Visser PJ. **Predictive value of APOE ϵ 4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 2011 Epub.

Analyse critique: La valeur prédictive de l'allèle ϵ 4 de l'ApoE dans la progression du MCI vers la démence de type Alzheimer : une méta-analyse.

Synthèse

La présence de l'allèle ϵ 4 de l'Apolipoprotéine E (ApoE) est un facteur de risque de maladie d'Alzheimer (MA). Bien que son génotypage ne soit pas recommandé pour établir le diagnostic de MA, son rôle dans la prédiction de la MA chez les sujets MCI reste débattu. L'objectif de ce travail est d'établir la valeur prédictive de la MA chez des sujets MCI à partir d'une méta-analyse.

Méthodes : Une recherche sur PubMed sur la période 1995-2008 a permis d'identifier 17 233 références. Après sélection, 95 publications ont été retenues, puis 35 ont fait partie de l'analyse finale. Les sensibilités (Se), spécificité (Sp), valeur prédictive positive (VPP) et valeur prédictive négative (VPN) ont été calculées. Une analyse de méta-régression a été menée pour identifier les facteurs de risque pouvant influencer ces paramètres.

Résultats : Un total de 7 322 sujets MCI a été identifié. Le génotype de l'ApoE était disponible chez 6 095 sujets. Parmi les porteurs d'un allèle ϵ 4, 34% ont progressé vers une MA, contre 14% chez les non porteurs. L'odds-ratio combiné de convertir vers la MA chez les porteurs de l'ApoE4 était de 2,29 ; les autres indicateurs avaient pour valeur : Se=0,53, Sp=0,67, VPP=0,43, VPN=0,75. Une augmentation de l'âge était associée à une diminution de la sensibilité et une augmentation de la spécificité. Un suivi plus long était associé à une plus faible sensibilité et VPN.

Discussion : Cette méta-analyse montre que l'ApoE4 est associé à un risque modéré de développer une MA chez des sujets MCI et que les estimations des Se, Sp VPP, VPN sont faibles à modérément élevées.

Commentaires

Cet article confirme que le génotypage de l'ApoE n'apporte pas de réel bénéfice dans la prédiction de la MA. Etant donné que le risque de développer une MA chez un sujet MCI est multiplié par 2 chez les porteurs d'au moins un allèle ϵ 4 (multiplié par 4 chez les sujets homozygotes), le génotypage pourrait être intéressant pour limiter la taille d'essais cliniques ayant pour but de limiter la progression du MCI vers la MA. Il faudrait toutefois investiguer beaucoup plus de sujets MCI pour n'inclure que ceux qui ont au moins un allèle ϵ 4. Le seul critère qui justifierait le génotypage de l'ApoE chez des sujets à inclure dans un essai serait dans le cas où des effets indésirables liés à l'ApoE4 auraient été identifiés.

Voir également ci-dessous Genin E et al

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: ApoE; MCI; MA;

5. Genin E, Hannequin D, Wallon D, Sleegers K, Hiltunen M, Combarros O, et al. **APOE and Alzheimer disease: a major gene with semi-dominant inheritance**. Mol Psychiatry 2011 Epub.

Analyse critique: APOE et maladie d'Alzheimer : un gène majeur avec mode de transmission semi-dominant.

Synthèse

C'est en 1997 qu'est publié le premier report d'un taux de l'allèle E4 de l'apoE supérieur chez les patients souffrant de maladie d'Alzheimer (MA) comparés aux contrôles. Le rapport de cotes (RC) est une valeur épidémiologique qui estime la magnitude du sur-risque de MA conféré par l'allèle E4 (par rapport à l'allèle fréquent E3). Il est de 3,2 pour les personnes E3E4 et de 14,9 pour les homozygotes E4. Les cliniciens et patients sont eux intéressés au LTR, c'est-à-dire à la probabilité de développer la maladie entre la naissance et un âge spécifié pour un individu donné sachant son âge et son sexe. Cette probabilité est le risque sur la durée de vie (LTR, Life Time Risk) dépendant du génotype, c'est aussi la pénétrance dépendante de l'âge de l'allèle à risque (E4 ici).

Dans le cas de l'apoE, le calcul du LTR est compliqué par le fait qu'il tient compte de l'augmentation de mortalité chez les porteurs de l'allèle E4 (maladie cardio-vasculaires en particulier). Jusqu'à présent, le calcul du LTR n'était pas assez précis. Cet article utilise les données recueillies pour 7351 cas et 10 132 contrôles et présente les résultats de calcul du LTR pour la MA dans les cohortes Rochester (USA) et PAQUID (France). A 85 ans, dans la cohorte PAQUID, le LTR pour la MA sans tenir compte du génotype pour l'apoE est 10 % [IC 95% : 5-15] pour les hommes et 17 [12-21] pour les femmes. Au même âge, le LTR passe à 52 [41-74] pour les hommes porteurs de l'allèle E4 à l'état homozygote et 68 [54-91] pour les femmes de même génotype. Pour les hétérozygotes E3E4, le LTR est de 21 % pour les hommes et 35 % pour les femmes. Les résultats sont similaires dans la cohorte Rochester signifiant la validité des chiffres pour la population caucasienne.

Ces données indiquent que l'apoE4 se transmet selon le mode mendélien semi-dominant (les hétérozygotes présentent un phénotype intermédiaire) avec une pénétrance (variation de sévérité du phénotype) modérée.

Selon les auteurs, ces résultats indiquent qu'ApoE serait un gène majeur pour la MA (et non un « simple » facteur de risque). Ainsi, comme pour les formes familiales (porteurs de mutation dans APP par exemple), les porteurs de l'allèle E4 à l'état homozygote ont plus de 50 % de probabilité de développer la maladie (la pénétrance est quasi totale pour APP). Ces résultats ont une implication dans le conseil génétique aux individus et la recherche de thérapie.

Commentaires

Le calcul du LTR est assez compliqué en soi et tient compte de la fréquence du génotype et des taux d'incidence de la maladie aux différents âges, de la mortalité associée au génotype. L'impact clinique est cependant non négligeable !

Les résultats devront être confirmés dans d'autres populations, notamment des isolats pour lesquels les données environnementales et le *make-up* génétique pourrait être différents. Selon le modèle de la pénétrance modérée, une diversité de la sévérité de la maladie, probablement en partie explicable par les autres facteurs génétiques (interactions) est attendue.

Enfin, cet article est original et montre que malgré les récentes avancées fulgurantes des approches génétiques (GWAS), les données accumulées n'ont pas été encore complètement exploitées. L'impact clinique proviendra d'une meilleure analyse statistique des données et de leur analyse globale que nous ne maîtrisons pas aujourd'hui. S'ajoute une réflexion psycho-social sur le bénéfice et l'encadrement de la prédiction de la MA.

Analysé par Cécilia Maubaret, CMRR Aquitaine

Mots-clés: ApoE; MCI; MA;

6. Galvin JE, Price JL, Yan Z, Morris JC, Sheline YI. **Resting bold fMRI differentiates dementia with Lewy bodies vs Alzheimer disease.** Neurology 2011 Epub.

Analyse critique: L'imagerie fonctionnelle au repos et le « Mode par défaut » peut distinguer Maladie d'Alzheimer et Démence avec corps de Lewy.

Synthèse

Les auteurs ont étudié en IRM fonctionnelle au repos 88 participants : 15 patients avec une démence à corps de Lewy (DCL), 35 patients avec Maladie d'Alzheimer (MA) et 38 témoins. Les patients MA ont tous une imagerie PIB positive et les témoins une imagerie négative ; 13 patients DCL ont réalisé un PIB : celui-ci est positif 6 fois ce qui va dans le sens de recouvrements possibles entre les deux maladies neurodégénératives.

En imagerie fonctionnelle au repos, on observe un réseau neuronal dit « en mode par défaut » (Default Mode Network) c'est à dire, un réseau activé en permanence sauf dans certaines conditions (notamment certains stades du sommeil). Dans la MA (ou chez des sujets vieillissants normaux avec une imagerie PIB positive témoignant de dépôts amyloïdes, celui-ci se « désactive » dans les régions antérieure et postérieure du réseau. Il s'agit ici de la première étude (groupe de New York) qui compare ce type de données d'imagerie dans la MA et la DCL. Les deux groupes se différencient des témoins. Dans la DCL, les auteurs rapportent une augmentation de la connectivité entre le cunéus et le cortex pariétal inférieur (sous tendant les fonctions attentionnelles) (BA 7) et le putamen et une diminution de la connectivité entre le cunéus, et les régions préfrontales médianes et operculaire (BA 10) (sous tendant les fonctions exécutives) et les cortex visuels (notamment par rapport aux patients MA). La facilité de réalisation de l'examen pendant le même temps qu'une IRM classique et ne nécessitant pas de traceur suggère qu'il puisse devenir très utilisé dans de futurs essais thérapeutiques.

Ces résultats obtenus auprès de 15 sujets DCL demandent toutefois d'être répliqués. Parmi ces sujets, la moitié avait des lésions amyloïdes (MA associée ou MA). La petite taille des échantillons n'a pas permis de comparer les deux groupes de sujets. Enfin, le fait de distinguer des différences au repos entre MA et DCL suggèrent que l'on puisse peu à peu mieux comprendre la physiopathologie (similitudes et différences) des deux pathologies.

Commentaires

L'imagerie de repos en IRM correspond à l'activation cérébrale résultante obtenue lorsque le sujet est dans l'IRM et laisse vagabonder son esprit. On met alors en évidence l'activation d'un réseau neuronal dit « en mode par défaut » (RMD), qui implique les régions hippocampiques, le gyrus cingulaire postérieur et le cortex préfrontal.

L'intérêt de la technique est qu'elle est utilisable avec toute IRM, n'exige aucun effort du patient et dure moins de 10 mn. Des travaux très récents ont montré que ce RMD s'altérait dans la MA avec une certaine linéarité depuis les stades prodromaux jusqu'à la démence et que cette dégradation pouvait être corrélée aux valeurs de tau dans le LCR.

Evaluer ce marqueur d'imagerie dans une maladie, la DCL dont les critères cliniques sont peu fiables et pour laquelle les marqueurs biologiques ne sont pas accessibles s'inscrit dans l'amélioration des investigations paracliniques avec l'objectif d'affiner le diagnostic pré mortem, notamment et exclusivement pour le moment, pour mener des études scientifiques.

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, CHU de St Etienne

Mots-clés: Imagerie; MA; Démence à corps de Lewy;

7. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Jr., Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. **The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup.** *Alzheimers Dement* 2011 Epub.

Analyse critique: Le diagnostic de démence liée à la maladie d'Alzheimer : recommandations du National Institute on Aging – Alzheimer's Association pour les directives sur le diagnostic de maladie d'Alzheimer

Synthèse

Cet article fait partie d'une série de quatre articles publiés par Alzheimer's and Dementia et rapportant les travaux de consensus de plusieurs groupes d'experts travaillant sur une actualisation des critères de maladie d'Alzheimer, qui n'avaient pas été mis à jour depuis 27 ans. Le succès des critères consensuels précédents s'explique par le fait qu'ils étaient faits pour les cliniciens généralistes travaillant en population générale comme pour les spécialistes de centre expert du plus haut niveau. Les nouveaux critères proposés gardent la même philosophie en s'adaptant aux progrès de la connaissance des maladies neurodégénératives, et en étant un peu plus opérationnels. Les biomarqueurs sont pour le moment réservés à la recherche clinique et thérapeutique.

Commentaires

Des critères un peu à contre-courant avec la mode des biomarqueurs, mais finalement rassurants car la clinique reste l'élément majeur du diagnostic. Un article à lire absolument pour toutes les personnes intéressées par la maladie d'Alzheimer. Peut-être les experts n'ont-ils pas été assez loin dans l'opérationnalisation des critères, notamment pour le retentissement du déclin cognitif sur les activités de la vie quotidienne. Ce critère reste à l'appréciation subjective du clinicien. Or cette appréciation diffère considérablement selon qu'il s'agit d'un médecin généraliste, d'un médecin d'EHPAD, d'un spécialiste libéral ou d'un spécialiste de CMRR. Nous ne sommes donc pas près d'être d'accord sur le nombre de malades dans la population.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence; MA; Diagnostic; Recommandations; National Institute on Aging;

8. Scarpini E, Bruno G, Zappala G, Adami M, Richarz U, Gaudig M, Jacobs A, Schauble B. **Cessation versus Continuation of Galantamine Treatment after 12 Months of Therapy in Patients with Alzheimer's Disease: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled Withdrawal Trial.** Journal of Alzheimer's disease 2011 Epub.

Analyse critique: Arrêt ou poursuite de la Galantamine après 12 mois de traitement chez les patients Alzheimer : essai contrôlé randomisé en double aveugle, contre placebo

Synthèse

La nécessité ou l'inutilité de la poursuite des traitements médicamenteux chez les personnes âgées est une question récurrente (Iyer S., Naganathan A.J, Le Couteur D.G. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older : a systematic review. Drugs Aging, 2008 ; 25 :1021-1031). Les tentatives de réponses par des essais contrôlés randomisés de poursuite du traitement ou de remplacement par un placebo sont rares. C'est cette technique qui a été utilisée par les auteurs de cette étude sur la galantamine signée de trois investigateurs universitaires, quatre investigateurs employés par le promoteur, Janssen, et un statisticien indépendant.

Deux cent cinquante-quatre patients (MMSE 18.9+/- 3.6) participèrent à la première phase de l'étude et furent traités en « ouvert » pendant 12 mois par 8mg de galantamine matin et soir. 176 d'entre eux n'ont pas interrompu l'étude. Les interruptions étaient essentiellement dues à des effets secondaires (37) ou des raisons personnelles (26). Leur score à l'Adas-cog/11 était resté stable (24.7+/-11.3). Parmi ces 176 patients traités pendant un an, 139 ont alors reçu, en double aveugle, par tirage au sort centralisé, pour une durée prévue de 12 mois supplémentaires, soit de la galantamine soit un placebo. Le critère d'évaluation majeur de l'étude était l'interruption du traitement pour aggravation de l'ADAS-cog/11 de 4 points ou plus.

A la fin de cette deuxième période de traitement en double aveugle, il n'y avait plus que 19 patients sous traitement dans le groupe placebo, contre 36 dans le groupe galantamine. Il n'y a pas de différence significative sur les arrêts de traitement décidés sur le critère de l'Adas-cog/11 (4 points supplémentaires, deux fois) entre le groupe placebo et le groupe galantamine (HR : 1.66 ; IC 95% : 0.78-3.54). Si l'on analyse, comme prévu dans le protocole, le critère des arrêts de traitement quelle qu'en soit la cause, ceux-ci sont significativement plus fréquents dans le groupe placebo (HR : 1.76 ; IC 95% : 1.10- 2.81) que dans le groupe galantamine, comme sont statistiquement significatifs les arrêts de traitement attribués ou à l'Adas-cog ou à un manque d'efficacité basé sur l'impression subjective du médecin traitant ou de l'aidant (HR:1.80 ; IC 95%:1.02-3.18) .Aucune différence significative n'est notée entre les deux groupes sur l'échelle CIBIC plus qui intègre l'avis de l'aidant. Aucun signal de risque ou d'effets secondaires inattendus n'a été relevé.

Commentaires

Effectuée dans 29 centres italiens entre Juillet 2001 et Novembre 2005, cette étude de deux années a été bien programmée, bien analysée, bien rapportée, mais sans doute conclue de manière un peu trop optimiste. La discrétion des différences observées entre arrêt de traitement et continuation du traitement anti cholinestérasique chez des malades sélectionnés comme des répondeurs après un an de traitement permanent par la galantamine traduit les difficultés de ce type d'études chez ces patients. L'analyse critique des résultats ne conduit pas à formuler exactement la même réponse que la conclusion de l'article. Elle suggère soit que la réponse à la question posée sur l'échappement au traitement anti cholinestérasique a peu d'intérêt clinique tant est faible le bénéfice possible même dans les circonstances favorables d'un groupe de patients sélectionnés et suivis de près, soit que, sur la base des éléments de calcul statistique obtenus grâce à cette publication, un travail similaire et de puissance statistique accrue, et donc de complexité accrue, devrait être initié.

Analysé par Joël Ménard, Fondation Plan Alzheimer

Mots-clés: Galantamine; MA;

9. Xu WL, Atti AR, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. **Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: A population-based twin study.** *Neurology* 2011 76(18):1568-74.

Analyse critique: Surpoids et obésité à l'âge adulte augmentent le risque de démence chez le sujet âgé. Étude sur des jumeaux.

Synthèse

L'Indice de Masse Corporelle (IMC, poids/taille²) est un reflet indirect de l'adiposité, qui peut être liée à la démence par divers mécanismes. L'objectif de cette étude était d'analyser la relation entre l'obésité ou le surpoids à l'âge adulte et le risque ultérieur de démence, et d'explorer les facteurs génétiques et environnementaux qui pourraient expliquer cette association.

L'étude a porté sur 8534 participants du « Swedish Twin Registry » qui a recruté des couples de jumeaux Suédois âgés de 65 ans et plus à l'inclusion en 1998-2001. Le recueil des données a été rétrospectif, portant sur le poids et la taille auto-rapportés 30 ans avant la phase de dépistage. Le dépistage cognitif a été réalisé avec le TELE et la Blessed Dementia Rating Scale, puis tous les suspects et leur jumeau ont eu un examen clinique permettant un diagnostic de démence et de son étiologie. L'analyse statistique a été faite par GEE puis régression logistique conditionnelle pour tenir compte de l'appariement des jumeaux.

La prévalence de la démence était de 4,1%. L'IMC à l'âge adulte était associé de façon positive au risque de démence (OR=1,08 pour un kg/m²). Par rapport à un poids normal (20≤IMC<25 kg/m²) le surpoids (25≤IMC<30) était associé à un risque augmenté de démence toutes causes (OR=1,37) et de maladie d'Alzheimer (MA, OR=1,91), tandis que l'obésité (IMC≥30) était associée à un risque considérablement augmenté de démence (OR=3,88), de MA (OR=3,43) et de démence vasculaire (OR=3,50) même après ajustement sur les facteurs de risque vasculaires.

Dans l'analyse tenant compte de l'appariement entre jumeaux chez les couples discordants (N=274), l'association était atténuée et n'était plus significative, indiquant que des facteurs à la fois génétiques et environnementaux familiaux précoces expliquaient l'association entre surpoids et démence.

Commentaires

Cette étude remarquable par sa taille, son schéma d'étude (couples de jumeaux) et le recueil rétrospectif sur 30 ans suggère l'implication de facteurs familiaux précoces, génétiques et liés aux conditions de vie, dans le lien entre surpoids et risque de démence. Cependant les jumeaux peuvent aussi partager des expositions environnementales similaires tout du long de leur vie, en particulier des habitudes alimentaires ou de sédentarité pouvant expliquer le sur-risque de démence. Ces facteurs n'ont pas été contrôlés dans l'analyse.

Les résultats renforcent l'hypothèse d'un rôle majeur de l'adiposité à l'âge adulte dans le risque de démence, notamment via des mécanismes pro-inflammatoires, alors que le surpoids chez le sujet âgé n'est plus associé à un sur-risque de démence. Ils plaident pour un contrôle du poids à l'âge adulte dans le but de prévenir la démence et laissent présager l'aggravation de ce problème de santé publique dans les pays où la prévalence de l'obésité est élevée, comme les USA.

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Obésité; Démence;

Les analyses critiques de ces huit 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. Dodge HH, Chang CC, Kamboh IM, Ganguli M. **Risk of Alzheimer's disease incidence attributable to vascular disease in the population.** *Alzheimers Dement* 2011;7(3):356-60.

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés MA; Maladies vasculaires;

2. Gustavsson A, Brinck P, Bergvall N, Kolasa K, Wimo A, Winblad B, Jonsson L. **Predictors of costs of care in Alzheimer's disease: A multinational sample of 1222 patients.** *Alzheimers Dement* 2011;7(3):318-27.

Analysé par Thomas Lavaud, CMRR Aquitaine

Mots-clés Coût; MA;

3. Ho AJ, Raji CA, Saharan P, DeGiorgio A, Madsen SK, Hibar DP, Stein JL, Becker JT, Lopez OL, Toga AW, Thompson PM. **Hippocampal volume is related to body mass index in Alzheimer's disease.** *Neuroreport* 2011;22(1):10-4.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés IMC; Indice de masse corporelle; Hippocampe;

4. Jessen F, Wiese B, Bickel H, Eifflander-Gorfer S, Fuchs A, Kaduszkiewicz H, Kohler M, Luck T, Mosch E, Pentzek M, Riedel-Heller SG, Wagner M, Weyerer S, Maier W, van den Bussche H. **Prediction of Dementia in Primary Care Patients.** *PLoS One* 2011;6(2):e16852.

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés Soins primaires; Médecine générale; Démence; Prédiction;

5. Raffaitin C, Feart C, Le Goff M, Amieva H, Helmer C, Akbaraly TN, Tzourio C, Gin H, Barberger-Gateau P. **Metabolic syndrome and cognitive decline in French elders: the Three-City Study.** *Neurology* 2011;76(6):518-25.

Analysé par Benjamin Allès, CMRR Aquitaine

Mots-clés Syndrome métabolique; Déclin cognitif;

6. Singh-Manoux A, Marmot MG, Glymour M, Sabia S, Kivimaki M, Dugravot A. **Does cognitive reserve shape cognitive decline?** *Ann Neurol* 2011 Epub.

Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine

Mots-clés Réserve cognitive; Déclin cognitif;

7. Vossius C, Larsen JP, Janvin C, Aarsland D. **The economic impact of cognitive impairment in Parkinson's disease.** *Mov Disord* 2011 Epub

Analysé par Benjamin Mordellet, Hôpital de Paimpol

Mots-clés Déclin cognitif; Parkinson; Coût; Impact économique;

8. Wengreen H, Nelson C, Munger RG, Corcoran C. **Prospective study of ready-to-eat breakfast cereal consumption and cognitive decline among elderly men and women.** *J Nutr Health Aging* 2011;15(3):202-7.

Analysé par Georges Dufraisse, CMRR Montpellier

Mots-clés Céréales; Nutrition; Déclin cognitif;