

## BiblioDémences

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

Volume 9, Numéro 1 (janvier 2012)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 15

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.

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](http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx)

**BiblioDem**, la base de données cumulative est disponible : <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>

**Mots-clés.** Chaque référence a été indexée, les termes retenus permettent d'interroger la base **BiblioDem.** (<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>)

Les articles et analyses présentant un intérêt pour la **cohorte Memento** sont signalisés comme tels.

**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)

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

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

**Analyse critique** (titre traduit, synthèse, commentaires)



**Intérêt pour Memento**

**Analysé par** (lecteur de l'article)

**Mots-clés**

1. Allan LM, Rowan EN, Firbank MJ, Thomas AJ, Parry SW, Polvikoski TM, O'Brien JT, Kalaria RN. **Long term incidence of dementia, predictors of mortality and pathological diagnosis in older stroke survivors.** Brain 2011;134(Pt 12):3713-24.

**Analyse critique:** Incidence à long terme de la démence, facteurs prédictifs de mortalité et de diagnostic pathologique chez des personnes âgées ayant survécu à un AVC

### **Synthèse**

Justification : Une meilleure compréhension des facteurs de risque et des mécanismes de la démence incidente post-AVC est nécessaire pour la prévention et l'amélioration des soins.

Objectif : accroître les connaissances sur les formes et conséquences à long terme de la démence incidente post-AVC chez les survivants âgés.

Méthodes : 355 patients âgés de plus de 75 ans issus des registres d'AVC hospitaliers ont été inclus dans une étude longitudinale 3 mois après un AVC. Aucun patient n'était dément ou déficient cognitif à l'inclusion. Les sujets ont été génotypés pour l'apolipoprotéine E et évalués annuellement pour la cognition et la démence incidente sur 8 années de suivi. L'effet des facteurs de risque vasculaire sur l'incidence de la démence et la mortalité a été estimé par des modèles de Cox après ajustement sur l'âge et le sexe. Un examen neuropathologique standardisé a été réalisé pour diagnostiquer les 50 premiers cas autopsiés (6 cas déments à l'inclusion ont été autopsiés en comparaison).

Résultats : la médiane de survie depuis le moment du premier AVC était de 6.72 années (IC95% :6.38-7.05). Après 3.79 années de suivi, 23.9% des sujets avaient développé une démence et 76.1% étaient vivants ou morts sans démence. L'incidence de la démence tardive était de 6,32 cas par 100 années-personnes tandis qu'elle était de 8,62 pour la mort ou la démence. Des analyses de régression uni- et multivariée ont montré que les facteurs prédictifs de démence les plus robustes incluaient de faibles scores à l'inclusion pour l'échelle de mesure des fonctions cognitives exécutives et de mémoire, l'échelle gériatrique de mesure de la dépression et pour 3 facteurs ou plus de risque cardiovasculaire. Les résultats de l'autopsie ont suggéré que plus de 75% des survivants post-AVC déments présentaient des critères actuels de démence vasculaire. Les sujets déments avaient tendance à présenter légèrement plus de pathologie neurofibrillaire, incluant taupathie, Corps de Lewy et microinfarctus que les survivants non-déments.

Conclusion : Malgré les améliorations initiales de la cognition post-AVC chez les survivants âgés, le risque de progression de démence retardée post-AVC est considérable, mais est liée à la présence de facteurs de risque vasculaire. Une surveillance attentive et le traitement des facteurs de risque vasculaire modifiables peuvent s'avérer bénéfiques dans la prévention de la démence post-AVC en population générale.

### **Commentaires**

L'étude s'appuie sur un nombre substantiel de diagnostics neuropathologiques chez des sujets âgés post-AVC. Les auteurs ont concentré leur diagnostic sur la démence post-AVC sans distinction d'étiologie au départ. Cependant, la sélection de survivants post-AVC de plus de 75 ans et cognitivement intacts à l'inclusion semble expliquer que 75% des survivants post-AVC déments présentaient une étiologie vasculaire. D'autres études mettent en avant des composantes de maladies d'Alzheimer après un AVC. Il est cependant possible que l'AVC lui-même, chez des survivants de plus de 75 ans déclenche ou révèle des processus neurodégénératifs caractérisés par des pathologies primaires.

**Analysé par Arlette Edjolo, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Alzheimer, Démence vasculaire, AVC

2. Beer C, Horner B, Flicker L, Scherer S, Lautenschlager NT, Bretland N, Flett P, Schaper F,

Almeida OP. **A Cluster-Randomised Trial of Staff Education to Improve the Quality of Life of People with Dementia Living in Residential Care: The DIRECT Study.** PLoS One 2011;6(11):e28155.

**Analyse critique:** Essai randomisé par cluster d'éducation de soignant en résidence pour améliorer la qualité de vie des sujets déments institutionnalisés

### **Synthèse**

Il s'agit d'un essai mené en Australie d'éducation des médecins généralistes attachés aux institutions et des autres soignants. Les autres soignants (39) et les médecins généralistes (55) étaient indépendamment randomisés dans le groupe intervention ou contrôle. Quatre groupes étaient ainsi comparés : médecins généralistes et autres soignants « éduqués » (n=99 déments), autres soignants « éduqués » (n=62), médecins « éduqués » (n=58), médecins généralistes et autres soignants non « éduqués » (n=132). Le cœur du programme éducatif était centré sur la communication, l'acquisition de comportements vertueux vis-à-vis des troubles du comportement, la gestion de la douleur, la collaboration entre les médecins généralistes et les autres soignants. L'intervention à destination des médecins se déroulait en quatre soirées (DVD, mise en situation). L'intervention à destination des autres soignants contenait 27 modules une demi-heure environ et était menée sur site. Il y avait une très bonne satisfaction des autres soignants relative au contenu de l'intervention. Les résidents étaient inclus s'ils présentaient un MMSE < 25. Le critère de jugement principal était la qualité de vie des résidents auto-rapportés par la QOL-AD ; la qualité de vie des résidents évaluée par les autres soignants et l'aidant le plus proche étaient également étudiés ainsi que les troubles du comportement (NI-NH version) et la douleur.

Au final, l'éducation n'a pas influencé pas la qualité de vie des résidents à un et six mois (qu'elle soit évaluée par les sujets, les aidants ou les autres soignants). A six mois, la contention rapportée par les autres soignants (mais pas la contention observée) était diminuée dans le groupe éducation des généralistes. L'analyse post hoc a montré qu'en excluant les institutions pour lesquelles moins de 50 % des professionnels avaient participé aux sessions, on observait une amélioration de la qualité de vie auto-rapportée des résidents.

### **Commentaires**

Trop peu d'études publiées mesurent l'effet d'une éducation des professionnels d'institutions (infirmières et aides-soignants) sur les résidents malgré un résultat très encourageant rapporté récemment sur l'agitation (Chenoweth et al. Lancet Neurol. 2009).

Cette étude globalement négative met surtout en relief les difficultés pratiques pour sensibiliser efficacement l'ensemble d'une équipe en institution et malgré les contraintes liées à la population (16 % de décès dès le premier mois), ce type de recherche doit être encouragé ; en particulier dans une perspective d'optimisation de la formation initiale des professionnels en EHPAD.

**Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Institution, Qualité de vie, Essai randomisé

3. Duval C, Desgranges B, de la Sayette V, Belliard S, Eustache F, Piolino P. **What happens to**

**personal identity when semantic knowledge degrades? A study of the self and autobiographical memory in semantic dementia.** Neuropsychologia 2011 Epub.

**Analyse critique:** Qu'arrive-t-il à l'identité personnelle lorsque la connaissance sémantique est altérée ? Une étude sur le Self et la mémoire autobiographique dans la démence sémantique.

### **Synthèse**

Les relations entre l'identité personnelle, la conscience de soi et les systèmes de mémoire autobiographique (MeA) épisodique et sémantique sont étudiés depuis quelques années en neuropsychologie expérimentale, et notamment dans les cas d'amnésies. Dans le domaine de la maladie d'Alzheimer, la thérapie par reminiscence, est un exemple d'application clinique qui sollicite cette relation. Son principe repose sur la réactivation des souvenirs, et vise une amélioration de la communication du patient mais aussi à renforcer le sentiment d'identité, d'estime de soi, c'est-à-dire le Self. A la lumière d'une revue de la littérature récente, les auteurs ont cherché à étudier les relations entre le Self et la MA, s'appuyant sur un modèle structural en 3 composantes : les représentations de soi (RS) épisodiques stockées dans le système de mémoire autobiographique épisodique (EAM), les RS sémantiques stockées dans le système de mémoire autobiographique sémantique (SAM), ainsi que la connaissance de soi-identité traits, stockée dans le système de mémoire conceptuelle personnelle. Par ailleurs, une dimension fonctionnelle est décrite, qui recouvre les processus subjectifs de conscience (Self-fonctionnel, SF). Deux aspects sont considérés : la capacité cognitive à se projeter dans le temps (passé/présent/futur), et les niveaux de conscience (autonoétique : « je me souviens et me vois dans le souvenir avec des détails » état de conscience associé à EAM ; noétique : (« je sais juste que j'ai vécu cela à tel âge » associé à SAM). L'objectif de cette étude est d'investiguer la MA et le Self dans ces 2 dimensions structurale et fonctionnelle, chez des patients présentant une démence sémantique (DS), avec l'hypothèse que l'EAM serait relativement préservée, comparés au SAM et à la connaissance portant sur l'identité et les traits personnels. La méthodologie expérimentale comporte deux évaluations du Self et de la MA. D'une part une épreuve narrative est demandée aux sujets, où ils sont amenés à décrire leur identité à travers des représentations d'eux même, sur l'axe temporel (« je suis.. », « j'étais.. », « je serais .. »), d'autre part à répondre à un questionnaire (QSR) en se situant sur une échelle en 4 points (1-« ....ne me décrit pas du tout » ; 4 « ....me décrit tout à fait »). Huit patients présentant une DS de stade léger à modéré, ainsi que 34 sujets contrôles, appariés sur âge/niveau d'études ont été inclus. Un bilan neuropsychologique général a montré que les patients SD présentaient un déficit sévère en mémoire sémantique, une anomie, et un appauvrissement des connaissances conceptuelles ainsi qu'un certain déficit en mémoire verbale épisodique et quelques difficultés exécutives isolées. Les résultats montrent que les patients SD, concernant l'origine et la nature des représentations de soi, présentent un déficit des réponses sémantiques vs les sujets contrôles et une préservation des représentations de haut niveau d'abstraction (self-concept). Tandis que les processus SF sont seulement altérés pour les projections de soi dans le futur, indépendamment de la nature de la représentation. Pour les auteurs, ces résultats suggèrent une préservation du sentiment d'identité dans la SD à travers le temps (passé/présent). Contrairement à d'autres syndromes amnésiques, l'image de soi ne serait pas figée dans un présent perpétuel. Toutefois, les patients auraient une difficulté majeure à se construire une image de soi dans le futur.

### **Commentaires**

Ce papier est assez complexe, mais passionnant à lire. S'attaquer, sous un angle expérimental, à la question des relations entre l'affaiblissement du Self et les atteintes de MA dans la démence, pourrait aider les cliniciens à mieux comprendre les vécus subjectifs de leurs patients. On peut imaginer que d'autres aspects fonctionnels du Self, tels que état de conscience par rapport à la maladie, et mécanismes de défenses psychologiques, sont susceptibles d'affecter la projection de soi dans le futur chez les patients SD débutants.

**Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Mémoire autobiographique , Démence sémantique

4. Helmer C, Stengel B, Metzger M, Froissart M, Massy ZA, Tzourio C, Berr C, Dartigues JF. **Chronic**

**kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: The 3C Study.** Neurology 2011 Epub.

**Analyse critique:** Atteinte rénale chronique, déclin cognitif et incidence de la démence : étude des 3 Cités.

### Synthèse

Introduction : Bien qu'il s'agisse de maladies fréquentes chez les personnes âgées, peu d'études ont investigué le risque de déclin cognitif ou de démence chez des sujets présentant une atteinte rénale modérée. Les objectifs de cette analyse étaient d'étudier la survenue de démence selon la fonction rénale à l'inclusion, le déclin de la fonction rénale sur 4 ans, et la présence d'une protéinurie.

Méthodes : La cohorte 3C a inclus 9294 sujets d'au moins 65 ans, entre 1999 et 2001 dans les villes de Bordeaux, Dijon et Montpellier. L'analyse présentée ici porte sur : (i) un échantillon constitué de 7839 participants non déments ayant une mesure de créatinine plasmatique à l'inclusion, (ii) un échantillon de 2382 parmi les 7839 participants ayant en plus une mesure de créatinine plasmatique à 4 ans et non déments et (iii) parmi ces 2382, 1040 participants ayant en plus des échantillons d'urine fraîche. Le taux de filtration glomérulaire (eGFR, en mL/min/1.73m<sup>2</sup>) a été estimé par l'équation CKD-EPI. La protéinurie a été évaluée sur les urines fraîches et définie par un ratio albumine/créatinine > 30. Un comité indépendant de neurologistes a évalué les cas de démences, afin d'obtenir un diagnostic (DSM-IV) et une étiologie (NINCDS-ADRA et NINDS-AIREN). Pour l'analyse, les démences mixtes et démences vasculaires pures ont été regroupées dans la catégorie démences à composante vasculaire (DVC).

Résultats : Au total 564 cas incidents de démence ont été diagnostiqués (382 démences de maladie d'Alzheimer (DMA), 106 DVC). Pour les niveaux bas d'eGFR, il n'y avait pas d'augmentation significative du risque de démence ni de déclin cognitif. Une diminution du eGFR >4 mL/min/1.73m<sup>2</sup> sur les 4 premières années était associée avec une augmentation du risque de survenue de DVC (RR=5.35 [95%IC 1.76-16.3]), ainsi qu'avec une diminution du MMSE (-0.12 points), mais pas ni pour les démences toutes étiologies confondues, ni les DMA. Il n'y avait pas d'augmentation du risque de démences (toutes étiologies et DMA) en présence d'une protéinurie, et une tendance pour la survenue de DVC.

Discussion et conclusion des auteurs : Une augmentation du risque de démence ou de déclin cognitif due à de bas niveaux du eGFR n'a pas pu être mise en évidence. Cependant, une diminution accélérée du eGFR était associée au déclin cognitif et la survenue de DVC, laissant penser que cette association serait liée à des mécanismes vasculaires.

### Commentaires

L'article est précis, clair et la méthodologie employée est bien détaillée. Les résultats sont nombreux, mais bien qu'ils soient clairement présentés dans les tableaux, l'utilisation du eGFR en continu puis en classes et selon 2 types d'ajustements, complique la compréhension générale des résultats. Cette analyse est particulièrement intéressante et rigoureuse, et elle vient étoffer notablement une question de recherche encore peu étudiée.



**Intérêt pour Memento** L'étude du eGFR sur la survenue de démence pourrait être réalisée dans le cadre de MEMENTO.

**Analysé par Vincent Bouteloup, CIC-EC7 de Bordeaux**

**Mots-clés:** Rein, Démence vasculaire, Déclin cognitif, 3C, Memento

5. Katon W, Lyles CR, Parker MM, Karter AJ, Huang ES, Whitmer RA. **Association of Depression**

**With Increased Risk of Dementia in Patients With Type 2 Diabetes: The Diabetes and Aging Study.** Arch Gen Psychiatry 2011 Epub.

**Analyse critique:** Dépression et risque de démence chez des patients diabétiques de type 2.

### **Synthèse**

Objectif : étudier la relation entre dépression et risque de démence chez des diabétiques de type 2.  
Méthodes : Etude réalisée sur une cohorte de plus de 19 000 diabétiques américains (DISTANCE-Diabetes and Aging Study), initialement âgés de 35 à 75 ans. Les auteurs ont étudié chez ces diabétiques, si une dépression prévalente (symptômes dépressifs selon le Patient Health Questionnaire-8 ou dépression diagnostiquée dans l'année ou prise d'antidépresseurs) était associée à un sur-risque de démence incidente 3 à 5 ans plus tard ; méthode utilisée pour tenter d'éliminer les cas de dépression prodromale. Résultats : 238 démences incidentes à cinq ans, soit 3.1/1000 PA (personnes années). L'incidence annuelle et le risque de démence étaient doublés chez les diabétiques présentant une dépression associée. Le taux d'incidence annuel était de 5,5/1000 PA chez les dépressifs contre 2,6/1000 chez les non dépressifs. Le risque était de HR=2,02 (IC=1,73-2,35) ajusté sur âge, sexe, éducation, race, tabagisme, activité physique, poids, taille, comorbidités cérébro-cardiovasculaires et données cliniques du diabète (durée, contrôle, complications).

### **Commentaires**

Etude réalisée sur près de 20 000 patients diabétiques, mais dont certains étaient bien jeunes pour étudier la survenue d'une démence (âge moyen 59 ans (10ans) avec un suivi de 5 ans seulement). Ce papier confirme et renforce les résultats d'un précédent travail du même auteur publié en 2010 selon exactement la même méthodologie, mais cette fois sur un plus large échantillon et en tentant d'exclure l'hypothèse d'une dépression prodromale (en excluant les cas prévalents et ceux survenus dans les deux premières années).

Les auteurs discutent deux mécanismes potentiels : les mécanismes pro-inflammatoires de la dépression et la dérégulation de l'axe hypothalamo-pituitaire via le cortisol ; mécanismes jouant potentiellement un rôle dans la résistance à l'insuline. L'insuline modulerait les niveaux cérébraux d'A $\beta$  et protégerait les synapses contre les effets délétères de l'amyloïde. Il est également intéressant de noter que la relation dépression - démence ne semble pas être expliquée par les aspects comportementaux qu'induirait la dépression (mauvais adhérence au régime et au traitement, tabagisme, sédentarité), puisque la relation persiste après ajustement sur ces facteurs. Cependant, deux limites méthodologiques importantes doivent être discutées ici et non des moindres, car elles concernent la démence (événement d'intérêt) et la dépression (facteur d'intérêt principal), pour lesquelles aucun examen clinique n'est disponible. De plus, les auteurs écartent définitivement sans la discuter l'éventualité de la dépression prodrome de démence. Pourtant la méthodologie utilisée peut sembler insuffisante, en l'absence de diagnostic clinique et de recherche active des cas de démence, et compte tenu du possible retard au diagnostic en population. Cette question est pourtant importante, car l'efficacité des antidépresseurs sur une dépression prodromale reste à démontrer.

Pour conclure, travail qui semble donc confirmer le sur-risque de démence des diabétiques dépressifs, mais qui ne permet pas à ce stade, de conclure quant aux mécanismes impliqués. En attente des résultats selon l'étiologie de la démence...

**Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Dépression, Démence, Diabète



6. Paquet C, Latour F, Saulnier I, Hanon O. **Indications, réalisation et faisabilité de la ponction lombaire dans 18 centres mémoires de ressources et de recherche.** Rev Neurol (Paris) 2011 Epub.

**Analyse critique:** Indications, réalisation et faisabilité de la ponction lombaire dans 18 centres mémoires de ressources et de recherche

### **Synthèse**

Contexte : Le dosage de l'A $\beta$  et de la protéine tau constitue une aide au diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, l'utilisation des biomarqueurs nécessite la pratique d'une ponction lombaire (PL). Objectif : Décrire les modalités de prélèvement et de transport du liquide céphalo-rachidien (LCR) dans les centres mémoire de ressources et de recherche français (CMRR). Méthodes : Un autoquestionnaire et une enquête prospective ont été envoyés aux 26 CMRR français. L'autoquestionnaire portait sur l'activité 2009 des CMRR : nombre moyen de PL réalisées mensuellement, existence d'une procédure écrite, surveillance post-PL, procédure de traitement, conditions d'acheminement, etc. L'enquête prospective proposait aux CMRR un recueil de données sur une période de trois semaines sur l'acceptation de la PL (nombre de PL proposées, acceptées et réalisées) et le nombre et type d'effets secondaires ou de complications post-PL. Résultat : Dix-huit des vingt-six CMRR (69 %) ont répondu à l'autoquestionnaire. Le nombre moyen de PL réalisées par mois en 2009 était de 1 à 5 pour neuf CMRR, de 6 à 10 pour quatre CMRR, de 11 à 15 pour trois CMRR, et de 16 à 20 pour deux CMRR. Un seul CMRR avait une procédure écrite et formalisée pour la PL. Une procédure codifiée de prélèvement existait dans 16 CMRR, et une procédure codifiée de transport et/ou de prétraitement dans 12 CMRR. Tous les CMRR utilisaient des tubes en polypropylène pour le recueil du LCR, ce qui est en accord avec les recommandations de prélèvement. La surveillance post-PL s'effectuait pendant une durée de quelques minutes dans 1 CMRR, entre 1h30 à 2h dans sept CMRR et pendant six heures dans quatre CMRR. Concernant la procédure de traitement, le prélèvement de LCR était acheminé au laboratoire dans les quatre heures dans 16 CMRR. Le traitement au laboratoire était immédiat dans huit cas, différé dans cinq cas, et cinq CMRR ignoraient à quel moment le laboratoire traitait le LCR.

Le recueil des données de l'enquête prospective a été réalisé au sein de 16 CMRR (62 %) par dix neurologues et six gériatres. La PL a été proposée à 100 patients, 98 ont accepté et l'acte a finalement été réalisé chez 93 patients. Trois effets secondaires ont été observés : un syndrome post-PL et deux douleurs lombaires dont aucune n'a nécessité un prolongement de l'hospitalisation du patient. Aucune complication sévère n'a été observée.

### **Commentaires**

Cet article est intéressant car il met en évidence des différences dans les pratiques des CMRR concernant la ponction lombaire, chaque centre ayant mis en place sa propre procédure. Pourtant, le dosage des biomarqueurs nécessite des exigences techniques. Afin d'optimiser l'interprétation et la comparaison entre les différents centres, il serait intéressant d'harmoniser les méthodes de recueil, de transport du LCR et les techniques biochimiques. Cependant, l'analyse des données est ici uniquement descriptive et les résultats sont seulement exprimés en termes d'effectifs. Il n'est donc pas possible de déterminer si ces différences dans les pratiques sont significatives et nous ne pouvons donc pas savoir si ces différentes procédures ont une réelle influence sur la variabilité des dosages des biomarqueurs. Cette étude nécessite donc d'être complétée.

Cependant, nous pouvons souligner que les résultats de l'enquête prospective permettent de confirmer la très bonne acceptation et faisabilité de la PL.

**Analysé par Fanny Matharan, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Ponction lombaire, CMRR, Etude de pratique

7. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, Furst AJ, Agarwal N, Mormino EC, O'Neil JP, Janabi

M, Karydas A, Growdon ME, Jang JY, Huang EJ, Dearmond SJ, Trojanowski JQ, Grinberg LT, Gorno-Tempini ML, Seeley WW, Miller BL, Jagust WJ. **Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD.** Neurology 2011 Epub.

**Analyse critique:** Marquage amyloïde versus PET-FDG pour le diagnostic différentiel de la maladie d'Alzheimer et de la dégénérescence lobaire fronto-temporale

### **Synthèse**

Les auteurs proposent de comparer les performances diagnostiques de 2 techniques d'imagerie fonctionnelle que sont le PET avec marquage PiB et le PET avec le traceur FDG pour le diagnostic différentiel entre maladie d'Alzheimer et dégénérescence fronto-temporale.

L'étude porte sur 62 patients Alzheimer et 45 patients DFT. L'évaluation qualitative et quantitative est faite en aveugle. Le PiB a une sensibilité de 89.5% en visuel contre 77.5% pour le FDG contre une spécificité de 83 et 84%. En quantitatif, le PiB a une meilleure sensibilité (89% vs 73%) et le FDG une meilleure spécificité (83% vs 98%). Des autopsies ont été réalisées chez 11 patients avec pour le PiB des performances globales à 97% contre 87% pour le FDG.

### **Commentaires**

Les études comparant métabolisme et ciblage moléculaire des plaques sont peu nombreuses, notamment avec ce nombre de patients, et il est plutôt rassurant de voir que globalement les performances diagnostiques du FDG et du PIB sont assez proches. La Se du FDG pour le diagnostic différentiel de MA en visuel et en semi-quantitatif apparaît tout de même un peu plus faible que les données de la littérature. Le PIB en analyse visuelle présente des performances très proches des analyses semi-quantifiées en ROI, ce qui semble intéressant pour l'utilisation en routine (bonne classification visuelle de 9/9 des DFT avec preuve histologique). Mais le <sup>11</sup>C utilisé est un radioélément non utilisable en routine pour les centres à distance d'un cyclotron.

Il aurait été intéressant de connaître les régions d'intérêts les plus discriminantes au niveau cortical pour le PIB, et de tester par exemple l'hypothèse d'une corrélation concernant la distribution entre les 2 traceurs. Il est également dommage que le groupe DFT ne soit pas mieux décrit au plan clinique.

Des études prospectives sont nécessaires pour comparer ces examens avec notamment le dosage des biomarqueurs du LCS et permettre de mieux poser leur indication dans la prise en charge actuelle des patients.

**Analysé par Claire Boutoleau-Bretonnière et Amandine Pallardy, CMRR Nantes et Service de médecine nucléaire du CHU de Nantes**

**Mots-clés:** PET-PIB, PET-FDG, Alzheimer, Etude diagnostique

8. Shemesh E, Rudich A, Harman-Boehm I, Cukierman-Yaffe T. **Effect of Intranasal Insulin on**



**Cognitive Function--A Systematic Review.** J Clin Endocrinol Metab 2011 Epub.

**Analyse critique:** Effet de l'insuline par voie intra-nasale sur les fonctions cognitives : Revue de la littérature

### **Synthèse**

**Introduction :** Les études épidémiologiques ont montré que les patients diabétiques ont un risque plus élevé (x1.5) de développer un déclin cognitif ou une démence. Le cerveau est une cible pour l'insuline et certaines études soulèvent la possibilité que les fonctions cognitives pourraient être affectées par les réponses du cerveau à l'insuline. La prise d'insuline par voie intra-nasale permet une délivrance de l'hormone directement au cerveau sans augmentation de son taux sanguin.

**Méthodes :** Cet article consiste en une revue de la littérature des études interventionnelles mesurant les modifications des fonctions cognitives en réponse à l'insuline en intra-nasal.

**Résultats :** Huit études (328 participants) ont été retenues. Il n'y a pas eu d'effet indésirable significatif de ce type de traitement. Sept études mesuraient les effets de l'insuline intra-nasale chez des sujets sains, 3 études ont évalué des patients ayant un MCI ou une maladie d'Alzheimer. Chez les sujets sains, la dose seule de 160 UI d'insuline intra-nasal induit des effets bénéfiques potentiels. Chez les patients ayant des troubles cognitifs, seules des faibles doses d'insuline ont été testées; la dose de 20UI s'est révélée avoir des effets bénéfiques sur les fonctions cognitives. Ce bénéfice était significatif dans une étude évaluant l'effet à long terme, alors que l'administration en aigu montrait une tendance à l'amélioration du rappel immédiat chez les patients non porteurs de l'allèle ApoE4 mais pas chez les porteurs.

**Conclusion :** Les études suggèrent un effet bénéfique potentiel de l'insuline par voie intra-nasale. Cette analyse apporte des considérations cliniques pour des recherches complémentaires afin d'élucider comment l'insuline intra-nasale pourrait être utilisée pour améliorer les fonctions cognitives.

### **Commentaires**

Cette analyse de la littérature fait ressurgir la piste du rôle de l'insuline dans le cerveau et son implication dans les troubles cognitifs. Ces publications qui sont parues entre 2004 et 2010 incluaient toutes des effectifs relativement faibles et malheureusement peu d'équipes ont publié sur le sujet puisque cette revue de la littérature concerne des études faites par seulement 2 équipes différentes. Il est dommage que ces études n'aient pas comparé des doses différentes d'insuline et les doses testées n'ont pas été les mêmes chez les sujets sains et les sujets porteurs de troubles cognitifs. L'hypothèse de l'insulino-résistance cérébrale au cours de la maladie d'Alzheimer n'a pu être testée en raison de l'emploi de doses plus faibles d'insuline chez les sujets malades que chez les sujets sains. L'évaluation cognitive est restée limitée à des tests de mémoire verbale ou spatiale. Les études ultérieures devront utiliser une batterie de tests plus complète et pas uniquement des tests évaluant l'hippocampe ou le cortex frontal. Les études ultérieures devront inclure une imagerie fonctionnelle spécifique afin de déterminer les zones affectées par l'action de l'insuline intra-nasale.

Cet article ouvre des voies de recherche intéressantes en particulier en recherche fondamentale, d'imagerie avec des implications thérapeutiques potentielles.

**Analysé par Isabelle Landrin, CMRR de Rouen**

**Mots-clés:** Insuline, Démence, Déclin cognitif

9. Vlassenko AG, Mintun MA, Xiong C, Sheline YI, Goate AM, Benzinger TL, Morris JC. **Amyloid-**

**beta plaque growth in cognitively normal adults: Longitudinal [(11) C]Pittsburgh compound B data.** Ann Neurol 2011;70(5):857-61.

**Analyse critique:** Croissance des plaques amyloïdes chez des sujets cognitivement normaux : données longitudinales avec [11C] Pittsburg Compound B

### **Synthèse**

A partir du suivi longitudinal de 146 sujets cognitivement normaux issus de la cohorte Washington University Knight Alzheimer Disease Research Center, les auteurs ont évalué l'évolution des dépôts de plaques amyloïdes entre deux examens PET marqués au [11C] Pittsburg Compound B (PiB) espacés de 2,6 ans en moyenne. Trois groupes ont été déterminés : un groupe « low PiB » avec une faible captation en PiB aux 2 PET, un groupe « converters » avec une faible captation au 1er PET mais forte fixation au second et un groupe « high PiB » avec une forte fixation aux 2 PET. L'effet de l'âge, d'une histoire familiale de MA et du génotypage de l'ApoE4 a été évalué. 115 sujets sont « low PiB ». 21 sujets sont « high PiB » avec une augmentation annuelle de dépôts évaluée à 8% par an. A noter toutefois, une diminution des dépôts dans ce groupe pour quatre sujets dont trois avaient plus de 80 ans. Enfin, 10 sujets sont des « converters » dont sept porteurs d'au moins un allèle ApoE 4. Une histoire familiale de MA n'influe pas sur l'évolution des dépôts amyloïdes. L'âge ne semble pas avoir d'effet dans le groupe « low PiB » mais a un effet dans le groupe « high PiB ». Sur l'ensemble des 146 sujets, 50 ont au moins un allèle ApoE4 avec 61,9% de ces sujets dans le groupe « high PiB » et 29,6% dans le groupe « low-PiB ». L'incidence de conversion pour les sujets ApoE4 positifs est de 7% par an alors que l'incidence de conversion sur l'ensemble de la population d'étude est de 3,1% par an.


### **Commentaires**

Les auteurs souhaitaient apporter des informations sur l'histoire naturelle des dépôts amyloïdes notamment dans la phase préclinique de la maladie. L'objectif de cette meilleure connaissance serait de mieux cibler la population susceptible de bénéficier des thérapeutiques anti amyloïdes. En ce sens ce travail est très intéressant mais ouvre plus de questions qu'il n'apporte de réponse. Comme ils le soulignent, ils ne disposent que deux points de mesure et il reste difficile de déterminer les cinétiques de dépôts en fonction de l'âge notamment. La diminution des dépôts dans le groupe « high PiB » chez de sujets de plus de 80 ans méritent d'être évalué sur de plus grands groupes.

D'autre part, s'ils apportent des arguments supplémentaires pour une phase préclinique asymptomatique, le suivi cognitif de cette cohorte sera primordial pour évaluer la relation entre les dépôts amyloïdes et l'expression de la maladie dont on sait qu'elle n'est pas automatique. Cependant, plusieurs résultats méritent d'être souligné : la non réversibilité sur cette série du statut « high PiB » et l'association avec le statut ApoE4 pas seulement dans l'initiation des dépôts amyloïdes mais aussi dans le taux de progression notamment dans le precuneus (zone stratégique dans la MA).

**Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Amyloïde, 11C Pittsburg Compound B

 Les analyses critiques de ces six articles supplémentaires sont présentées dans la base **BiblioDem** et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé.  
<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.

1. Arrive E, Letenneur L, Matharan F, Laporte C, Helmer C, Barberger-Gateau P, Miquel JL, Dartigues JF. **Oral health condition of French elderly and risk of dementia: a longitudinal cohort study**. Community Dent Oral Epidemiol 2011 Epub.

**Analysé par Danielle Laurin, Centre d'excellence sur le vieillissement de Québec**

**Mots-clés** Démence, Santé orale, Dents

2. Launer LJ, Hughes TM, White LR. **Microinfarcts, brain atrophy, and cognitive function: The Honolulu Asia Aging Study Autopsy Study**. Ann Neurol 2011;70(5):774-80.

**Analysé par Renaud David, CMRR Nice**

**Mots-clés** Anatomopathologie, Cognition, Atrophie corticale

3. Roubaud-Baudron C, Krolak-Salmon P, Quadrio I, Megraud F, Salles N. **Impact of chronic Helicobacter pylori infection on Alzheimer's disease: preliminary results**. Neurobiol Aging 2011 Epub.

**Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Helicobacter Pylori, Memento

4. Salva A, Andrieu S, Fernandez E, Schiffrin EJ, Moulin J, Decarli B, Rojano ILX, Guigoz Y, Vellas B. **Health and Nutrition Promotion Program for Patients with Dementia (NutriAlz): Cluster Randomized Trial**. J Nutr Health Aging 2011;15(10):822-30.

**Analysé par Benjamin Allès, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Education thérapeutique, Nutrition, Démence

5. Tranah GJ, Blackwell T, Stone KL, Ancoli-Israel S, Paudel ML, Ensrud KE, Cauley JA, Redline S, Hillier TA, Cummings SR, Yaffe K. **Circadian activity rhythms and risk of incident dementia and mild cognitive impairment in older women**. Ann Neurol 2011;70(5):722-732.

**Analysé par Luc Letenneur, CMMR Aquitaine**

**Mots-clés** Memento, Femmes, MCI, Activité circadienne

6. Zamani M, Mehri M, Kollaee A, Yenki P, Ghaffarpor M, Harirchian MH, Shahbazi M. **Pharmacogenetic Study on the Effect of Rivastigmine on PS2 and APOE Genes in Iranian Alzheimer Patients**. Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2011;1(1):180-9.

**Analysé par Aïni Kloul, CMRR Rouen**

**Mots-clés** Génétique, Rivastigmine