

BiblioDémences

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

Volume 9, Numéro 7-8 (juillet-août 2012)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 27

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



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

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. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, Goate A, Fox NC, Marcus DS, Cairns NJ, Xie X, Blazey TM, Holtzman DM, Santacruz A, Buckles V, Oliver A, Moulder K, Aisen PS, Ghetti B, Klunk WE, McDade E, Martins RN, Masters CL, Mayeux R, Ringman JM, Rossor MN, Schofield PR, Sperling RA, Salloway S, Morris JC. **Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease.** N Engl J Med 2012;367(9):795-804.

Analyse critique: Modifications cliniques et biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer à prédominance héréditaire

Synthèse

Cette étude avait pour objectif de modéliser la date d'apparition des biomarqueurs et du déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer (MA) à forme autosomique dominante.

Les auteurs ont utilisé les données de 128 participants de la cohorte DIAN (*Dominantly Inherited Alzheimer Network*) dont l'un des parents était atteint de MA héréditaire, et donc à risque d'être porteurs d'une mutation. Les participants ont eu un bilan neuropsychologique et clinique, complété par un examen en IRM, une TEP avec mesure du métabolisme cérébral du glucose par FDG et des dépôts amyloïdes par PIB, une mesure de l'Abeta1-42, de tau et tau phosphorylée dans le LCR et des espèces d'Abeta dans le plasma. L'âge du parent lors du début clinique de la MA était déterminé par interview semi-structurée de membres de la famille. Le nombre d'années avant l'apparition des symptômes cliniques était estimé en faisant la différence entre l'âge du participant lors de l'évaluation clinique (par exemple 35 ans) et l'âge de son parent lors du début clinique de la MA (par exemple 45 ans) ce qui donnerait -10 dans cet exemple. Un modèle linéaire mixte a été utilisé pour modéliser chaque biomarqueur (traité comme une variable continue) en fonction du nombre d'années estimé avant le début des symptômes cliniques et du statut génétique (porteur ou non d'une mutation et ApoE4) du participant.

Parmi les 128 participants, 88 étaient porteurs d'une mutation, dont la moitié présentait déjà des symptômes cliniques (CDR > 0). De façon étonnante, les porteurs de mutation avaient un niveau d'études significativement plus bas. D'après ce modèle, les concentrations d'Abeta42 dans le LCR commencent à diminuer 25 ans avant les symptômes cliniques chez les porteurs de mutations, les dépôts cérébraux d'amyloïde apparaissent 15 ans avant, ainsi que l'augmentation de tau dans le LCR et l'atrophie cérébrale, suivis par l'hypométabolisme cérébral et les troubles de la mémoire épisodique 10 ans avant environ. Le déclin cognitif global, évalué par le MMSE et la CDR, est détecté 5 ans avant l'âge attendu d'apparition des premiers symptômes.

Il faut voir sur <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1202753?query=TOC> la vidéo simulant l'apparition des dépôts d'amyloïde dans le cerveau.

Commentaires

Cet article très intéressant propose un modèle d'apparition des biomarqueurs dans la MA héréditaire sur plus de 20 ans. L'application de ce modèle à la MA à début tardif n'est pas directement possible car elle reposerait sur deux hypothèses fortes : d'une part la similarité entre la MA héréditaire et la MA sporadique à début tardif, donc sur l'hypothèse de la cascade amyloïde, et d'autre part sur un âge identique de la maladie chez le parent et le descendant, niant tout impact de facteurs environnementaux qui pourraient moduler l'expression clinique de la maladie. Enfin il s'agit d'une étude transversale et non pas d'une observation répétée des biomarqueurs chez un individu donné.

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Hérité, Alzheimer

2. Ju G, Yoon IY, Lee SD, Kim TH, Choe JY, Kim KW. **Effects of Sleep Apnea Syndrome on Delayed Memory and Executive Function in Elderly Adults.** J Am Geriatr Soc 2012 Epub

Analyse critique: Effets du syndrome d'apnées du sommeil (SAS) sur le déclin mnésique et les fonctions exécutives chez les sujets âgés.

Synthèse

L'équipe de Séoul nous présente une étude concernant 63 patients dont l'objectif annoncé était d'identifier d'éventuelles différences significatives sur le fonctionnement cognitif entre des patients porteur de SAS et des patients témoins. La première partie de l'article précise l'état des connaissances actuelles : la prévalence du SAS chez les sujets âgés est de 15 à 57% selon les études. Ces études n'ont jusqu'alors pas réussi à apporter des conclusions consensuelles. D'emblée sont mis en avant les biais des études antérieures pour expliquer des conclusions parfois contradictoires : la sévérité du SAS n'est pas forcément prise en compte, la pertinence des tests psychométriques réalisés est critiquée... Le design de l'étude est le suivant : 63 patients de plus de 60 ans, dont 18 présentant un SAS léger à modéré (index d'apnées entre 15 et 30), 24 présentant un SAS sévère (index d'apnées supérieur à 30) et 21 patients témoins. Les participants sont recrutés soit dans le laboratoire du sommeil (patients suivis pour un SAS) soit, pour les volontaires, au sein d'une population ayant participé à une étude statistique sur la démence en Corée. Ont été exclus les patients présentant déjà un diagnostic de maladie neuro-dégénérative (troubles cognitifs ou autres) et les patients dépressifs sévères. L'évaluation du sommeil est réalisée par une polysomnographie au laboratoire (plus fiable que l'enregistrement ambulatoire) ; l'évaluation cognitive a été faite par la version coréenne de CERAD, comprenant des tests validés (MMS, test de dénomination de Boston modifié, fluence catégorielle, liste de mots, test de praxies constructives, WLRT, test de reconnaissance, TMT A et B, ainsi que d'autres test associés : Echelle de dépression, Echelle de vigilance d'Epworth, Echelle de qualité de sommeil de Pittsburg). Les résultats de cette étude montrent que, dans cette tranche d'âge, on ne retrouve de différence significative que pour le SAS sévère qui s'accompagne de troubles mnésiques avec diminution du rappel, ainsi qu'une atteinte des fonctions exécutives. Il semble que ce soit l'index de désaturation qui soit le plus fortement corrélé à l'importance des déficits, et non l'importance de la somnolence diurne. L'hypoxie, par son impact direct sur les neurones s'accompagne de troubles de la mémoire alors que l'hypovigilance induit, elle, des troubles attentionnels.

Commentaires

Cette étude est très intéressante par la qualité des valeurs étudiées et par les tests utilisés. Elle comporte néanmoins de nombreuses faiblesses, qui apparaissent d'ailleurs d'emblée dans la discussion de l'auteur : la taille de l'échantillon et des sous-groupes, le mode de recrutement qui engendre un biais de sélection ; à moindre titre, la batterie de tests utilisée n'est peut-être pas assez sensible, surtout pour des troubles plus légers.

Dans cette étude, il aurait été toutefois intéressant de caractériser le profil des troubles de la mémoire et du rappel, en étudiant la sensibilité à l'indigage ; en effet, chez les patients SAS, on sait que l'HTA pharmacorésistante est un des signes accompagnateurs, qui peut ensuite évoluer pour son propre compte et aggraver les atteintes directes de l'hypoxie. Il serait donc important de différencier une atteinte de type hippocampique, d'une atteinte plutôt sous-corticale. Dans ce but, il aurait été intéressant d'inclure 2 objectifs secondaires, sur une population plus importante, bien sûr : la corrélation IRM (volume hippocampique et lésions vasculaires sous corticales) et les effets du traitement par PPC, par exemple à 6 mois et 1 an, sur une éventuelle réversibilité des atteintes.

Analysé par Florence Perrein, CH St Nicolas

Mots-clés: Syndrome d'apnées du sommeil, Cognition, Mémoire, Vieillesse

3. Li FJ, Shen L, Ji HF. **Dietary Intakes of Vitamin E, Vitamin C, and beta-Carotene and Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis.** J Alzheimers Dis 2012

Analyse critique: Consommation alimentaire de vitamine E, vitamine C, beta-carotène et risque de démence : une méta-analyse

Synthèse

Le stress oxydant est un phénomène majeur associé à la neurodégénérescence dans la maladie d'Alzheimer (MA). La consommation d'antioxydants pourrait donc constituer une stratégie préventive de cette maladie. Cependant les études épidémiologiques sur le sujet ont donné des résultats contradictoires.

L'objectif de ce travail était de réaliser une méta-analyse des études d'observation ayant analysé l'association entre consommation alimentaire (et non sous forme de suppléments) d'antioxydants (vitamines E ou C, ou beta-carotène) et le risque de MA.

Seules sept études répondaient aux critères d'inclusion, donnant un risque relatif (RR) global estimé de MA de 0,76 (intervalle de confiance 0,67 – 0,84) pour une consommation élevée (4ème quartile ou 5ème quintile) de vitamine E. Pour les six études ayant analysé l'association avec la vitamine C, le RR était de 0,83 (0,72 – 0,94). Enfin l'association avec le beta-carotène, analysée dans cinq études, n'était pas significative avec un RR=0,88 (0,73-1,03).

En conclusion, cette méta-analyse met en évidence une association inverse entre la consommation alimentaire de vitamine E ou C et le risque de MA.

Commentaires

Cet article comporte un certain nombre de limites tant au niveau de sa rédaction que de sa méthodologie. Peu de détails sont donnés sur les études retenues dans la méta-analyse. On ne sait notamment pas si seules des études de cohorte ont été retenues (ce que l'on suppose car seuls des RR sont donnés), la durée du suivi, l'âge auquel a été mesurée l'exposition aux antioxydants, les quantités consommées, les variables d'ajustement, ni le statut cognitif initial des sujets (normal ou avec déjà des troubles cognitifs légers). Ces résultats basés sur des données de consommation alimentaire s'opposent à ceux des études de supplémentation qui ont été réalisées avec des doses massives d'antioxydants, toutes négatives voire délétères. Ils plaident pour un apport de micronutriments antioxydants à doses alimentaires, tels que peuvent les apporter les fruits, légumes et huiles végétales (car la vitamine E est liposoluble).

Cependant il ne faut pas oublier qu'en épidémiologie nutritionnelle souvent « un nutriment peut en cacher un autre »...ces aliments sont également sources de polyphénols, folates et acides gras qui pourraient contribuer à, voire potentialiser, cet effet protecteur attribué aux vitamines E et C.

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Vitamine E, Vitamine C, Beta-carotène, Démence

4. McCrimmon RJ, Ryan CM, Frier BM. **Diabetes and cognitive dysfunction**. Lancet 2012 379(9833):2291-9.

Analyse critique: Diabète et troubles cognitifs

Synthèse

Il s'agit d'une revue faisant le point sur les relations entre diabète et cognition, en pointant sur les différences entre diabète de type 1 (DT1) et 2 (DT2).

Diabète type 1

Chez les adultes jeunes, une diminution modérée des performances cognitives sur des tests de QI, d'attention, de vitesse, de flexibilité et de perception visuelle, est retrouvée chez des DT1 par rapport à des contrôles ; mais aucune atteinte des fonctions d'apprentissage et de mémoire. Des atteintes au niveau ECG, perfusion cérébrale, volumes cérébraux de gris, microstructure cérébrale et métabolisme cérébral ont aussi été montrées. Les hypoglycémies sévères répétées ont longtemps été mises en cause dans ces atteintes cognitives – mais les études épidémiologiques longitudinales plus récentes impliquent plutôt l'hyperglycémie chronique et la pathologie microvasculaire.

Diabète type 2

Le DT2 est caractérisé par de nombreuses comorbidités associées, pathologie cérébro-vasculaire, pouvant affecter les fonctions cognitives. L'atteinte cognitive concerne surtout l'apprentissage et la mémoire, mais reste faible, et de façon moins nette la vitesse. Ces atteintes cognitives sont très dépendantes des comorbidités (HTA, obésité) et sont associées à la durée de la maladie et au faible contrôle métabolique.

Le DT2 augmente également le risque de démence, probablement par le biais de différents mécanismes : anomalies endocriniennes, métaboliques et vasculaires.

Des atteintes au niveau des potentiels évoqués, de la perfusion cérébrale, de l'atrophie cérébrale (incluant une atrophie hippocampique précoce qui corrèle avec l'HbA1c), des hypersignaux de la substance blanche et des infarctus cérébraux sont aussi rapportées chez les DT2 vs des contrôles, corrélant avec les complications micro et macrovasculaires.

Les atteintes cognitives diffèrent entre DT1 et DT2. L'atrophie hippocampique est plus marquée chez les DT2. Les atteintes du métabolisme cérébral diffèrent également.

La comparaison entre DT1 et DT2 permet d'évoquer l'hypothèse que :

- la diminution de la sensibilité à l'insuline et les complications macrovasculaires sont plus impliquées dans l'atrophie corticale et la dysfonction cognitive chez les DT2 ;
- tandis que chez les DT1 ce serait plus les perturbations métaboliques et les complications microvasculaires qui auraient un rôle primordial.

Dans le DT1 les résultats des essais suggèrent une efficacité d'une thérapie insuline intensive. Alors que dans le DT2 l'intérêt d'un traitement agressif est moins évident, un seul essai sur quatre montrant des résultats positifs. Par contre, la prise en charge de facteurs associés (HTA et dyslipidémie) apparaît primordiale.

Commentaires

Pas de réelle nouveauté mais bonne revue faisant un point complet sur les atteintes cognitives et cérébrales dans le diabète. A le mérite d'être claire et d'aborder en plus les aspects de prise en charge. Une hypothèse un peu surprenante des auteurs comme quoi l'atteinte dans le DT2 pourrait intervenir très précocement, à considérer avec prudence en raison des études de très faible taille et avec peu de suivi sur lesquelles est basée cette hypothèse.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Diabète, Cognition

5. McDade E, Boeve BF, Burrus TM, Boot BP, Kantarci K, Fields J, Lowe VJ, Peller P, Knopman D, Baker M, Finch N, Rademakers R, Petersen R. **Similar clinical and neuroimaging features in monozygotic twin pair with mutation in progranulin.** Neurology 2012 78(16):1245-9.

Analyse critique: Caractéristiques cliniques et d'imagerie cérébrale similaires chez un couple de jumeaux monozygotes, porteur de mutation de la progranuline.

Synthèse

Introduction : 56% des démences fronto-temporale (DFT) familiales ubiquitine + sont causées par des mutations de la progranuline (PGRN). Le phénotype des DFT familiales causées par des mutations de PGRN est très variable. Des facteurs environnementaux et génétiques sont supposés expliquer ces différences. L'étude de jumeaux monozygotes (issus d'une même cellule œuf) permet de dissocier l'effet de facteurs génétiques (communs aux 2 jumeaux) des facteurs environnementaux (qui diffèrent). Méthodes : Examens cliniques et neuropsychologiques d'un couple de jumeaux monozygotes ayant une DFT. Chaque jumeau a bénéficié d'une IRM structurale, d'un PET scan fluorodeoxyglucose. Les données recueillies au même stade pour chaque jumeau ont été comparées. Résultats : Le jumeau 1, diplômé de thèse, a consulté à l'âge de 62 ans suite à des épisodes de paranoïa, vitesse impulsive, difficultés de mémoire à court terme, de compréhension du langage et une apathie modérée depuis un an. L'examen a révélé une grande supériorité du Quotient intellectuel (QI) des performances par rapport au QI verbal. L'apprentissage verbal et la mémoire sont sévèrement altérés alors que les capacités visio-spatiales sont préservées. Le patient est porteur de la mutation c.388_391delCAGT de la PGRN. Son frère jumeau, diplômé d'un master a subi un traumatisme crânien et pourrait avoir subi un épisode d'anoxie durant une opération cardiaque. A 59 ans, des signes de paranoïa, des épisodes de vitesse impulsive et une somatisation obsessionnelle sont décrits. L'examen neuropsychologique révélait des déficits mnésiques et de langage, similaires à ceux observés chez son frère. De même, les capacités visio-spatiales sont préservées. L'IRM a montré une atrophie de l'hémisphère gauche, en particulier le lobe temporal chez les 2 frères. Un hypométabolisme temporo-pariétal est observé chez les 2 frères, avec la superposition frappante des images. Les niveaux de PGRN plasmatiques étaient faibles chez les 2 frères (11.6 et 15.6 ng/ml) en comparaison aux 523 contrôles (50.2 ng/mL, minimum 25.7) du même âge. Discussion et conclusion des auteurs : Les symptômes et données d'imagerie des 2 frères jumeaux atteints de DFT étaient très similaires. Bien que les activités professionnelles des 2 frères soient assez similaires, l'absence de variabilité du phénotype est largement expliquée par leur patrimoine génétique 100% commun. Il est suspecté que les mutations de PGRN agirait par haploinsuffisance (diminution du taux de PGRN). Cependant, pourquoi les mutations d'une protéine exprimée dans l'ensemble du cerveau conduisent à des modifications régionales et asymétriques du cerveau ? Les auteurs font l'hypothèse que les régions cérébrales affectées sont génétiquement définies et qu'un réseau cortical de susceptibilité serait génétiquement déterminé.

Commentaires

Ce report de cas est intéressant car les mutations de la PGRN sont fréquentes chez les patients atteints de DFT familiale. Les données décrites laissent supposer que les symptômes et l'évolution de la maladie sont très similaires chez des jumeaux et les variations interindividuelles observées dans la population auraient une explication majoritairement génétique. Toutefois, un seul cas est décrit ici et la réplique est nécessaire avant d'améliorer le pronostic d'un patient par l'étude de sa fratrie.

Analysé par Cécilia Maubaret, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Progranuline, Jumeaux monozygotes, Démence fronto-temporale familiale, Variabilité phénotypique

6. Pariente A, Fourrier-Reglat A, Ducruet T, Farrington P, Beland SG, Dartigues JF, Moore N, Moride Y. **Antipsychotic Use and Myocardial Infarction in Older Patients With Treated Dementia**. Arch Intern Med 2012 172(8):648-653.

Analyse critique: Utilisation des antipsychotiques et infarctus du myocarde chez des patients âgés traités pour une démence.

Synthèse

Si l'on sait que l'utilisation des antipsychotiques (AP) chez les patients déments augmente le risque d'accident vasculaire cérébral, les auteurs de cette étude ont souhaité explorer le risque éventuel de survenue d'infarctus du myocarde (IDM) chez des patients âgés déments traités par AP sur une période d'un an à compter de l'initiation du traitement. Cette étude concernait des patients ambulatoires, non institutionnalisés, de la province du Québec, observés du 01-01-2000 au 31-12-2009.

Les conclusions ont été tirées de la synthèse de deux études :

- une étude de cohorte portant sur 37138 personnes âgées démentes (traitées par anticholinestérasiques) dont 10969 (soit 29,5 %) ont bénéficié de l'initiation d'un traitement AP. Ces patients ont été suivis pendant une année à compter de l'introduction de l'AP et 1,3 % d'entre eux ont présenté un IDM. Ces résultats ont été comparés à une population témoin dite "non exposée" de 10969 patients déments, non traités par AP, avec une survenue de 1,2 % d'IDM. Le risque relatif a été étudié sur différentes périodes, les 30 premiers jours, les 60 premiers jours, les 90 premiers jours et les 365 premiers jours de traitement.

- la deuxième étude, pour pallier certains facteurs de confusion, est une étude cas-témoin de 804 patients déments (traités par anticholinestérasiques) ayant présenté un IDM durant la période du 01-01-2000 au 31-12-2009. Une prescription initiale d'AP a été recherchée dans l'année précédant la survenue de cet incident cardiaque, en évaluant le risque relatif (par rapport à la période sans AP) entre J1 et J30, J31 et J60, J61 et J 90, et J91 à l'arrêt de l'AP et la période de risque résiduel couvrant les 90 jours suivant l'arrêt de l'AP.

Ces deux études, statistiquement valables, ont mis en évidence un risque réel mais modéré d'IDM, essentiellement dans les 30 jours suivant la prescription (et la prise !) d'un AP chez un patient âgé dément traité par anticholinestérasique.

Commentaires

Cette étude, méthodologiquement bien menée et clairement détaillée, apporte une réponse à l'hypothèse des auteurs qui était l'augmentation (ou non) du risque de survenue d'un IDM chez des patients âgés déments chez qui l'on introduit un traitement par AP. Sur la période des dix années sur laquelle a porté cette étude, l'échantillon de population étudiée dans l'étude de cohorte était très large. Cependant, les auteurs, conscients des limites de leur étude compte tenu de nombreux facteurs intrinsèques de chaque population (âge, sexe, facteurs de risque cardio-vasculaire, antécédents ...), ont complété leur observation par une étude cas-témoin. L'étude de cohorte est effectivement critiquable du fait d'une différence significative entre les deux sous-populations. Néanmoins, les résultats de l'étude cas-témoin tendent à conforter ceux de la première étude, mettant en évidence un risque relatif similaire. Même s'ils sont statistiquement significatifs, les résultats restent cependant très proches de ceux d'une population de patients déments "non exposés" aux AP et on peut conclure qu'une utilisation d'AP chez des patients déments traités par anticholinestérasiques entraîne une augmentation modérée du risque d'IDM essentiellement dans le premier mois de traitement. Ce résultat n'implique pas d'éventuelles indications de "mise en garde" lors de l'utilisation des AP mais permettent une meilleure communication sur les risques et la nécessité d'une surveillance étroite les premières semaines de traitement. Les auteurs critiquent eux-mêmes leur étude en exposant la nécessité d'études avec des échantillons de population encore plus conséquents pour déterminer les facteurs de risque de survenue d'un IDM sous AP.

Analysé par Bénédicte Philibert, CMRR Angers

Mots-clés: Antipsychotiques, Infarctus du myocarde, Démence

7. Paternico D, Galluzzi S, Drago V, Bocchio-Chiavetto L, Zanardini R, Pedrini L, Baronio M, Amicucci G, Frisoni GB. **Cerebrospinal fluid markers for Alzheimer's disease in a cognitively healthy cohort of young and old adults.** *Alzheimers Dement* 2012

Analyse critique: Analyse des biomarqueurs Alzheimer du LCR dans une cohorte de sujets jeunes et âgés cognitivement sains

Synthèse

Justification : Les biomarqueurs du LCR reflètent les lésions physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer (MA). L'âge et l'APOE ϵ 4 sont deux facteurs de risque de MA. Les études déterminant l'impact de ces facteurs sur les biomarqueurs du LCR au cours du vieillissement « dit normal » restent contradictoires. Objectif : Analyser l'effet de l'âge sur les taux d'A β 42, Tau et p-tau dans le LCR dans une population de sujets jugés cognitivement sains en comparant les sujets jeunes (<65 ans) et âgés (>65 ans). L'effet de l'APOE ϵ 4 sur la relation entre ces marqueurs et l'âge est également analysé. Méthodes : 81 sujets (27 % de femmes, âge moyen. 53 \pm 15,3ans [21-88]) sur 114 recrutés sont sélectionnés selon les critères suivant : absence de troubles psychiatriques et neurologiques, d'intoxication œnologique ou drogues, d'histoire familiale de MA, de diabète et un MMS \geq 27. Les dosages A β 42, Tau (75 % des cas) et p-tau (52 %) sont réalisés par ELISA. Une analyse de régression linéaire entre l'âge et les marqueurs du LCR est réalisée sur l'ensemble de la population puis séparément chez les porteurs ou non d'APOE ϵ 4. Résultats : 62 sujets jeunes et 19 âgés sont comparés. Le MMS est plus élevé d'un point en moyenne chez les sujets jeunes (29.43 \pm 0.7 vs 28.3 \pm 1.0, p=0.001). Les taux médians des 3 biomarqueurs sont significativement différents chez les sujets jeunes par rapport aux sujets âgés. Un tiers des sujets de plus de 65 ans présentent des taux d'A β 42 anormaux alors que les taux de Tau et p-tau bien que statistiquement plus élevés chez les sujets âgés ne sont pas pathologiques d'une MA. Une relation linéaire est observée entre l'âge et les taux de Tau et de p-tau indépendamment du statut APOE ϵ 4, ce qui n'est pas le cas pour l'A β 42. Conclusion : Chez les sujets cognitivement sains les concentrations de Tau et p-Tau dans le LCR sont associés à l'âge. Des études longitudinales sont nécessaires afin de déterminer si les taux abaissés d'A β 42 correspondent réellement à un état préclinique de MA.

Commentaires

Cette étude est intéressante car elle souligne l'existence de taux bas d'A β 42 chez des sujets cognitivement sains et de fait, les incertitudes quant à l'utilisation de l'A β 42 de façon isolée pour déterminer un état prodromal de MA. Les sujets âgés présentent un taux d'A β 42 inférieur de 20% par rapport aux sujets jeunes et les concentrations d'A β 42 pathologiques sont observées dans 1/3 des cas à la fois chez 15% des sujets jeunes et 32% des âgés. Cette étude confirme les données déjà publiées mettant en évidence une association linéaire entre les marqueurs LCR Tau et p-Tau et l'âge. Cette association n'est toutefois pas observée pour l'A β 42 contrairement à ce qui est décrit chez les sujets MA. Alors qu'on s'attendait à observer un impact du génotype APOE ϵ 4, aucune association n'est mise en évidence. Les auteurs l'expliquent par la faible fréquence des APOE ϵ 4/ ϵ 4 dans leur échantillon de population (21 % chez les jeunes et 16 % chez les sujets âgés).

Cette étude nécessite confirmation au vu du nombre faible de sujets inclus en particulier dans le groupe des sujets jeunes (n=19) ; des dosages manquants de tau (n=20) et de p-tau (n=39) et principalement du design de l'étude qui ne permet pas un suivi du devenir cognitif des sujets. Il est également dommage qu'on ne mentionne pas le seuil pathologique utilisé pour la p-tau et les ratios, qu'il n'y ait pas de résultat d'imagerie cérébrale ou de bilan neuropsychologique détaillé chez les sujets présentant des A β 42 positives. Il faut également être méfiant concernant leurs données pré-analytiques. Le type de tube bien qu'en polypropylène n'est pas précisé et peut induire une variabilité des dosages d'A β 42 et des cut-off utilisés.

Analysé par Audrey Gabelle-Deloustal, CMRR Montpellier

Mots-clés: Biomarqueur, LCR, APOE

8. Ridgway GR, Lehmann M, Barnes J, Rohrer JD, Warren JD, Crutch SJ, Fox NC. **Early-onset Alzheimer disease clinical variants: Multivariate analyses of cortical thickness.** *Neurology* 2012 79(1):80-4.

Analyse critique: Variants cliniques de maladie d'Alzheimer à début précoce : Etude en analyse multivariée de l'épaisseur corticale

Synthèse

Objectif : évaluer d'une part l'atrophie corticale dans différentes formes cliniques définies de maladie d'Alzheimer (MA) au stade débutant et l'hypothèse que ces variantes sont en fait un continuum phénotypique et non plusieurs sous-types distincts. Méthodes: La maladie d'Alzheimer (MA) débute généralement insidieusement par des troubles de la mémoire puis progressivement se complète par l'atteinte d'autres domaines cognitifs. Plusieurs études tendent à montrer qu'il existe plusieurs variants de MA dans lesquels l'atteinte de la mémoire n'est pas le déficit primaire. Les auteurs ont étudié l'épaisseur corticale, dans plusieurs groupes de patients et un groupe témoin, qui a été mesurée à l'aide du logiciel FreeSurfer, logiciel d'étude de l'épaisseur corticale à partir d'une acquisition IRM. Les différentes zones corticales ont été étudiées et évaluées en utilisant des algorithmes, compte tenu de la difficulté d'utiliser en masse les statistiques univariées. L'étude cas-témoin comprenait 25 patients ayant une atrophie corticale postérieure (ACP), 15 patients atteints d'aphasie progressive logopénique (APL), 14 patients ayant une maladie d'Alzheimer amnésique typique (TMA), ainsi que 30 sujets témoins en bonne santé. Les différents groupes étant significativement identiques au niveau de l'âge, du sexe et de l'âge de début des premiers symptômes. Seuls les sujets témoins étaient légèrement plus âgés que les sujets avec une MA. A noter que 6 patients du groupe ACP (24 %), 9 patients ayant une APL (60%), et 5 patients ayant une MA amnésique (36 %) avaient réellement une maladie d'Alzheimer confirmée par l'étude anatomopathologique en post-mortem. Résultats. Dans le groupe ACP, les auteurs ont retrouvé une épaisseur corticale plus significativement réduite dans les régions postérieures (pariétales et occipitales) de façon bilatérale, mais également au niveau du gyrus cingulaire postérieur et du précuneus. En revanche, la réduction de l'épaisseur corticale chez les sujets atteints d'APL par rapport aux sujets témoins prédominait dans l'hémisphère gauche au niveau des lobes temporaux et frontaux. Pour le groupe MA l'atrophie corticale a été retrouvée de façon significative au niveau des régions postérieures du lobe pariétal, ainsi que dans le cingulaire et le précuneus. Une atrophie corticale a été également retrouvée de façon commune à tous les groupes dans certaines régions : région médiane du lobe frontal, en pariétal, temporal inférieur, au niveau du précuneus, du gyrus fusiforme, et du cingulaire postérieur au niveau de l'hémisphère gauche. Les méthodes d'analyse ont permis certes de différencier les groupes de patients entre eux ACP et APL au-delà de l'existence d'un chevauchement entre ces deux groupes mais surtout de façon significative de les différencier du groupe témoin alors que les patients du groupe MA étaient répartis de façon moins homogène suggérant ainsi un possible continuum phénotypique

Commentaires

La mesure de l'atrophie permettrait ainsi de définir un pattern anatomique commun à des situations cliniques connues et d'envisager un continuum phénotypique généré par une physiopathologie commune.

Cependant l'imagerie seule ne suffit pas à définir tel ou tel syndrome et l'hypothèse avancée par les auteurs ne pourra être confirmée et affirmée qu'avec d'autres critères cliniques et biologiques. Ainsi le trio gagnant reste le même mais au pays de tiercé magazine cet article n'apporte rien aux pronostiqueurs quant au tiercé gagnant...

Analysé par Jean Philippe Delabrousse-Mayoux, CH Bergerac

Mots-clés: Atrophie, Alzheimer, ACP, APL, Précuneus cingulaire

9. Sabia S, Elbaz A, Dugravot A, Head J, Shipley M, Hagger-Johnson G, Kivimaki M, Singh-Manoux A. **Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study.** Arch Gen Psychiatry 2012 69(6):627-35.

Analyse critique: L'impact du tabagisme sur le déclin cognitif chez le jeune senior.

Synthèse

Le tabagisme constitue un possible facteur de risque de démence, toutefois son impact pourrait avoir été sous-estimé chez les personnes âgées, en raison de l'espérance de vie plus courte des fumeurs.

L'objectif principal de cette étude était d'établir le lien entre le tabagisme et le déclin cognitif dans la période de transition entre la moitié de la vie et la vieillesse.

Méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte, incluant 5099 hommes et 2137 femmes, avec une médiane d'âge de 56 ans. Chaque sujet a eu un examen clinique et une évaluation cognitive avec des tests incluant la mémoire, le vocabulaire et les fonctions exécutives, la performance cognitive a été corrélée à un score global. Cette évaluation s'est faite en 3 périodes : 1997-1999, 2002-2004 et 2007-2009.

Les données sur le tabagisme ont été recueillies sur toute la période étudiée en utilisant un questionnaire précisant le statut et l'histoire du tabagisme. Des modèles linéaires mixtes ont été utilisés pour évaluer l'association entre les antécédents de tabagisme et 10 ans de déclin cognitif (exprimé en z-scores)

Résultats : sur une période de 10 ans, le déclin cognitif est présent dans tous les tests, sauf chez les personnes qui n'ont jamais fumé, ou le test de fluence verbale varie d'un quart à un tiers de l'écart type de référence.

Chez les hommes, le déclin cognitif est plus rapide chez les fumeurs actifs, avec sur 10 ans, une baisse de la cognition globale. Les fumeurs sevrés en début d'étude, ont une plus grande altération des fonctions exécutives, tandis qu'une altération plus lente est observée chez les ex-fumeurs sevrés depuis longtemps.

Chez les femmes aucune relation n'a été établie entre le déclin cognitif et le statut tabagique.

Au total, les hommes fumeurs d'âge moyen, connaissent un déclin cognitif global et une altération des fonctions exécutives plus rapides, par rapport à ceux qui n'ont jamais fumé.

Un tabagisme sevré de plus de 10 ans, n'a pas d'effet délétère sur le déclin cognitif.

Commentaires

Cette étude illustre l'importance de détecter les facteurs de risque du déclin cognitif à un stade plus précoce du vieillissement. Il n'existe cependant pas de tests cognitifs adaptés à chaque tranche d'âge, il est donc difficile d'évaluer la signification clinique de ces observations.

La démence pouvant être plurifactorielle, la rapidité d'évolution vers la démence des hommes fumeurs ne peut être jugée selon ces données, de même les cas de démence préexistante en dehors du contexte de tabagisme. Le risque de déclin cognitif peut être sous-estimé en raison des décès des sujets inclus, de même que l'importance du tabagisme (consommation auto déclarée). D'autres études incluant une population plus large (les chômeurs et ouvriers étaient exclus), seraient utiles pour confirmer et comparer ces résultats

Analysé par Amel Henni, Court Séjour Gériatrique, CH Ancenis

Mots-clés: Tabagisme, Déclin cognitif

10. Schrijvers EM, Buitendijk GH, Ikram MK, Koudstaal PJ, Hofman A, Vingerling JR, Breteler MM. **Retinopathy and risk of dementia: The Rotterdam Study**. *Neurology* 2012 79(4):365-70.

Analyse critique: Rétinopathie et risque de démence dans l'étude de Rotterdam.

Synthèse

Introduction et but : En raison de leurs similitudes embryologiques, anatomiques et physiologiques avec les vaisseaux cérébraux, l'étude des vaisseaux rétiniens présentent un intérêt pour l'étude du rôle des anomalies microvasculaires cérébrales dans la démence et la maladie d'Alzheimer. Quelques études ont effectivement rapporté des associations entre anomalies microvasculaires de la rétine et démence ou maladie d'Alzheimer, cependant aucune étude n'a étudié de manière longitudinale les associations entre rétinopathie et démence. Les auteurs présentent les associations transversales et longitudinales entre rétinopathie et démence dans l'étude de Rotterdam. Méthodes : La rétinopathie a été diagnostiquée à partir de photographies couleur de la rétine, chez 195 sujets atteints de démence prévalente et 6078 sujets indemnes de démence à l'inclusion. De plus, 735 cas de démence incidente étaient observés au cours des 11 ans du suivi. Résultats : La rétinopathie était associée significativement avec la démence prévalente, de manière similaire pour la maladie d'Alzheimer et la démence vasculaire. Par contre, aucune association n'était détectée entre la rétinopathie à l'inclusion et la démence incidente dans les 11 années suivantes. Conclusion : La rétinopathie était plus prévalente chez les personnes atteintes de démence mais n'était pas associée à un risque accru de développer une démence au cours du temps.

Commentaires

Depuis quelques années, il existe un intérêt croissant pour l'étude des vaisseaux rétiniens comme biomarqueurs des caractéristiques microvasculaires cérébrales. Cependant, les études disponibles jusqu'à présent sont pour l'essentiel transversales. Certaines études portent également sur de petites séries cliniques. Les données d'une grande étude longitudinale en population générale représentent donc un apport majeur à cette thématique. Cependant, les résultats de cette étude suggèrent que la rétinopathie est fréquente dans la démence, mais qu'elle n'aurait aucune valeur prédictive vis-à-vis de la démence incidente. La rétinopathie n'apparaît donc pas comme un biomarqueur précoce de la démence et de la maladie d'Alzheimer. Il est possible que les anomalies observées dans la rétinopathie (principalement microanévrismes et microhémorragies) représentent des atteintes microvasculaires relativement sévères, avec rupture de la barrière hémato-rétiniennes. D'autres anomalies plus précoces, notamment l'élargissement du diamètre des veinules rétiniennes (possiblement associé à une hypoperfusion cérébrale), pourraient se révéler d'un plus grand intérêt en tant que biomarqueur précoce des anomalies microvasculaires cérébrales. En particulier, une relation entre grands diamètres veineux rétiniens et incidence de la démence vasculaire a été précédemment mise en évidence dans l'étude de Rotterdam (De Jong FJ, Schrijvers EMC, Ikram MK et al. *Retinal vascular calibers and risk of dementia. The Rotterdam Study*. *Neurology* 2011; 76: 816-21. Analysé pour *Bibliodémence* en mai 2011).

Analysé par Cécile Delcourt, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Rétinopathie, Déclin cognitif, Biomarqueur

11. Thorpe CT, Thorpe JM, Kind AJ, Bartels CM, Everett CM, Smith MA. **Receipt of monitoring of diabetes mellitus in older adults with comorbid dementia.** J Am Geriatr Soc 2012 60(4):644-51.

Analyse critique: Respect des recommandations de surveillance du diabète chez les patients âgés porteurs de démence

Synthèse

Justification : Bien qu'un contrôle moins strict du diabète chez les sujets âgés porteur de démence soit recommandé, un bilan annuel comprenant un dosage d' HbA1c, LDL-C et un contrôle ophtalmologique reste de mise d'après les experts. Alors que la présence d'une démence semble dégrader le suivi du diabète chez les résidents de long séjour, des études suggèrent au contraire que l'existence de comorbidités multiples pourrait améliorer le suivi des maladies chroniques.

Méthodes : il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective comparative basée sur un échantillon national aléatoire de 5 % des bénéficiaires du Medicaire âgés de 65 ans et plus en 2006. La fréquence de réalisation du dosage de HbA1c, LDL-C et du contrôle ophtalmologique a été recherchée.

Résultats : Une cohorte de 288805 patients diabétiques a été étudiée dont 44717 (16 %) étaient déments. Pour les patients déments par rapport aux non déments le risque relatif ajusté de bénéficier d'un suivi complet était de 0.80, celui de bénéficier d'un suivi ophtalmologique de 0.85, d'avoir un dosage de LDL-C de 0.91 et un dosage de HbA1C de 0.95. Bien que les résultats varient selon la nature des complications, leur présence améliorait significativement le suivi de la maladie, sauf pour l'insuffisance rénale terminale, les ulcères des membres inférieurs et le handicap qui le dégradait.

Conclusions : La présence d'une démence dégrade la qualité de suivi du diabète. Reste à élucider pourquoi et dans quelle mesure le stade de la démence peut influencer. Il faudra émettre des recommandations de suivi pour cette population particulière.

Commentaires

Le résumé peut faire douter de la qualité de l'étude notamment par l'absence de résultats chiffrés et du fait d'une conclusion évasive. La qualité méthodologique, la taille de l'échantillon étudié et l'analyse statistique qui en est faite rendent les conclusions indiscutables. Cependant la population prise en charge par le Medicaire n'est pas forcément comparable à la population française des plus de 65 ans. De même les critères de suivi étudiés sont incomplets : pourquoi ne pas s'intéresser à la surveillance de la fonction rénale, au suivi tensionnel ou à la réalisation de doppler artériels ? Même si on pouvait se douter de la réponse, la question posée est originale et pertinente au regard de l'importance de la population concernée et de l'impact budgétaire des maladies chroniques. Enfin il y a fort à parier que nous ne soyons pas meilleurs que nos collègues américains dans le suivi de cette population particulière.

Analysé par Nicolas Boudet, CH Fontenay le Comte

Mots-clés: Diabète, Démence, Comorbidité, Surveillance

12. Tifratene K, Duff FL, Pradier C, Quétel J, Lafay P, Schuck S, Benzenine E, Quantin C, Robert P. **Use of drug treatments for Alzheimer's disease in France: a study on a national level based on the National Alzheimer's Data Bank (Banque Nationale Alzheimer)**. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012

Analyse critique: Utilisation du traitement médicamenteux dans le cadre de la maladie d'Alzheimer en France : une étude nationale à partir de la Banque Nationale Alzheimer.

Synthèse

Cet article a pour but d'évaluer l'application des recommandations de la conférence de consensus 2008 de la HAS concernant le traitement médicamenteux de la Maladie d'Alzheimer (MA) à partir d'un échantillon provenant de la Banque Nationale Alzheimer (BNA). Durant l'année 2010, 57333 consultations pour maladie d'Alzheimer ont eu lieu dans les centres de consultations mémoire (CMs), CMRR et consultations chez des spécialistes privés (PS) participant à la BNA en France. Après exclusion des patients participant déjà à d'autres protocoles de recherche et ceux dont le MMSE n'était pas renseigné, 26809 patients ont été inclus. Le score MMSE moyen était de 17.1 (± 6.2), restant sensiblement identique pour les sujets provenant de CMs (17,1), CMRR (17) et PS (17,7) ($p=0,057$). 76.9% des patients (20609 sujets) ont reçu un traitement anti-Alzheimer. Il n'y avait pas de différence significative sur l'âge et le sexe. Le MMSE moyen était de 16.9, contre 17,4 pour ceux n'en recevant pas ($p<10^{-5}$). Parmi ces sujets, 12 948 ont reçu un inhibiteur de l'acétylcholinestérase en monothérapie (62,8%), 1076 d'entre eux (8,3%) avaient un traitement non conforme aux recommandations. 3807 patients ont reçu la mémantine en monothérapie (18,5%) et pour 612 de ces sujets (16,1 %), le traitement n'était pas conforme aux recommandations. Enfin, 3854 sujets (18,7 %) ont reçu un traitement combiné (mémantine et inhibiteur de l'acétylcholinestérase). Au total, 5 542 patients ont reçu un traitement non conforme aux recommandations. Ceux-ci représentaient plus d'un quart des sujets traités (26,9 %) et à peine plus d'un cinquième (20,7 %) des sujets de l'échantillon total. Il s'agissait de patients statistiquement moins âgés (80.9 ans vs 81.4 ans, $p<10^{-5}$) plutôt de sexe masculin (21,7% contre 20,2% de femmes, $p=0,008$) et dont le MMSE était plus bas (13,6 vs 18,0, $p<10^{-5}$). La majorité de ces sujets (51,2%) avaient un MMSE égal ou inférieur à 10 ; pour 16,4% le MMSE était compris entre 10 et 20 ; et pour 12,8% celui-ci était supérieur ou égal à 20 ($p<10^{-5}$). Les auteurs ont également montré que la prescription concomitante d'antidépresseurs était plus volontiers associée à un traitement anti-Alzheimer non conforme (29,2% vs 22,8 % ; $p<10^{-5}$), cela se constatant également avec les anxiolytiques (14,7 % vs 12,3 %, $p<10^{-5}$) et les antipsychotiques (8,7 % vs 4,9 %, $p<10^{-5}$). Il n'y avait en revanche pas de différence significative entre les pourcentages de prescriptions non conformes selon le lieu de consultation ($p=0,31$).

Commentaires

Cette étude, construite à partir d'un grand échantillon assez représentatif, pose malgré tout, comme toute étude transversale, le problème lié au suivi non longitudinal des données. La durée de traitement, le caractère continu ou discontinu de celui-ci, sont autant de données qui ne peuvent être prises en compte dans les résultats. De même, aucune donnée sur l'histoire de la maladie n'est disponible pour tenter de justifier une prescription non conforme aux recommandations, ce qui aurait pu soulever de potentielles hypothèses explicatives. L'étude répertoriant les consultations durant l'année 2010, on peut émettre des réserves au sujet de la participation de tous centres participant à la BNA, celle-ci ayant été mise en place en octobre 2009. De tels écarts aux recommandations font réagir et s'interroger sur une éventuelle révision des indications du traitement. Bien que peu d'explications soient avancées par les auteurs, leur constat est que plus le MMSE est bas, plus il y a de prescriptions non conformes. Faut-il y voir clairement ici le rôle insuffisant du MMSE dans la décision thérapeutique ? Pour les auteurs, oui.

Analysé par Aurélie MARTIN, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Banque Nationale Alzheimer, Traitement

13. Uchiyama M, Nishio Y, Yokoi K, Hirayama K, Imamura T, Shimomura T, Mori E. **Pareidolias: complex visual illusions in dementia with Lewy bodies.** Brain 2012

Analyse critique: Les pareidolia : illusions visuelles complexes dans la démence à corps de Lewy.

Synthèse

Les pareidolias sont des illusions visuelles complexes qui correspondent à la perception illusoire d'objets à partir de formes ambiguës (p.e voir un animal ou un visage « à partir » de la forme ambiguë d'un nuage sans le critiquer et évidemment involontairement). Elles se distinguent d'une hallucination (perception sans objet) mais seraient un bon marqueur d'hallucinations visuelles. Les auteurs admettent un continuum entre les deux productions. Les hallucinations sont fréquentes dans la DCL mais sous-estimées par les patients et souvent non repérées par leurs proches familiaux et professionnels. Les auteurs ont proposé une épreuve (le Pareidolia test), comportant 25 planches en couleur (25x19 cm) composées d'animaux, de végétaux et d'objets à 34 patients DCL (dont 12 sujets sous donepezil), 34 patients MA et 26 contrôles. Les sujets étaient invités à décrire la planche présentée pendant une minute. Trois types de réponses étaient possibles : réponses correctes, illusions visuelles (des visages dans le cœur de fleurs), absence de réponse. Lorsque des pareidolia étaient notées, on distinguait celles qui étaient « construites » à partir d'un détail du décor ou du sujet principal. Quatre catégories de production étaient individualisées : les personnes, les animaux, les objets (manufacturés ou fleurs et légumes), et les autres (éclairs, flammes etc.). Les résultats principaux sont les suivants. La production ou non de pareidolia distinguait les trois groupes entre eux. Dans la DCL, les pareidolia (comme les hallucinations) sont souvent complexes et bizarres (un homme dans une cravate ; des visages dans le cœur des fleurs). Leur contenu est majoritairement dominé par les personnes et les animaux (84 % et 48 % versus moins de 10 %) et l'illusion concerne le plus souvent les détails du fond. Celles-ci ne sont pas critiquées. On ne retrouve aucune corrélation avec l'âge, l'éducation ou l'acuité visuelle. Le Pareidolia test distinguait les patients DCL et MA avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 88,2%, Les pareidolias sont autant observées chez des patients qui hallucinent que chez ceux qui ne le font pas. Les déficits visuospatiaux observés dans les tests neuropsychologiques ont un lien avec les pareidolia mais ne suffisent pas à les expliquer. Les auteurs ont ainsi évalué deux agnosiques visuels vasculaires avec des scores neuropsychologiques proches des patients DCL qui ont produit peu ou pas d'illusions. Dans ce travail, les 12 patients DCL sous donepezil avaient un score de pareidolia qui ne les distinguait pas des patients non traités, mais davantage de réponses correctes et leur seule production d'illusions était corrélée au déficit perceptif et non à la production d'hallucination (NPI). La conclusion de ce travail est que l'illusion visuelle (comme l'hallucination) dépend d'un double déficit perceptif et attentionnel, les premières étant plus dépendantes du trouble perceptif (corrélées aux scores des tests) que les hallucinations (pas de corrélation entre le score hallucination du NPI et les tests) et les secondes, d'un trouble de l'attention.

Commentaires

Cette étude japonaise est un bijou. Elle alimente trois questions : celle du continuum entre illusion et hallucination, celle de l'évaluation des sujets avec un test reproductible et quantifiable, celle des processus cognitifs sous-tendant les deux phénomènes si fréquemment associés que l'on ne peut qu'envisager des bases biologiques communes. Cerise sur le gâteau, un résultat significatif du donepezil sur les hallucinations et des performances neuropsychologiques différentes dans les groupes patients traités ou non soulignant l'impact cholinergique positif sur les fonctions attentionnelles.

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, CHU de St Etienne

Mots-clés: Pareidolia, Illusions visuelles, Démence à corps de Lewy

14. van Vliet D, de Vugt ME, Bakker C, Pijnenburg YA, Vernooij-Dassen MJ, Koopmans RT, Verhey FR. **Time to diagnosis in young-onset dementia as compared with late-onset dementia.** Psychol Med 2012 1-10.

Analyse critique: Temps de diagnostic des démences précoces comparé à celui des démences tardives

Synthèse

Les données sont issues de deux études de cohorte menées aux Pays-Bas :

- *Needs in Young Onset Dementia* pour les démences précoces (n=215) (âge < 65 ans)
- Maastricht Study of Behaviour in Dementia pour les démences tardives (n=173) et quelques démences précoces (n=26)

Les patients ainsi que leurs informants ont été interrogés de façon rétrospective pour déterminer la date d'arrivée des premiers symptômes.

L'âge moyen pour les déments précoces est de 54.8 ans et celui pour les déments tardifs de 75.8 ans. Une différence significative sur le temps entre les premiers symptômes et le diagnostic a été retrouvée entre les démences précoces et les démences tardives : 4.4 ans en moyenne pour les précoces, et 2.8 ans en moyenne pour les tardifs. Les variables ayant une influence sur le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic sont : le fait d'avoir une démence vasculaire par rapport à une MA qui diminue le délai, le fait d'avoir une démence tardive par rapport à une démence précoce qui raccourcit le délai, et le fait d'avoir une démence fronto-temporale par rapport à une MA qui augmente le délai.

Commentaires

Le constat initial des auteurs était que le temps entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic pour les démences précoces était plus long que pour les démences tardives, notamment du fait d'une plus grande variété d'étiologies des démences pour les déments précoces. Leur étude a effectivement prouvé une différence de délai, mais les auteurs n'ont pas fouillé les données pour savoir si cela était lié à la variété d'étiologies (faute d'effectifs vraisemblablement).

Une limite peut être soulignée. La date d'apparition des symptômes a été estimée de façon rétrospective en fonction des réponses fournies par les patients et/ou leurs informants. Il est donc fort probable que cette étude comporte un biais de mémorisation.

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence précoce, Démence tardive, Diagnostic

15. Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, Rasmussen ML, Keiding N, Rishoj S, Siersma V, Sorensen J, Sorensen LV, Vogel A, Waldemar G. **Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY)**. BMJ 2012 345:e4693.

Analyse critique: Efficacité d'une intervention psychosociale auprès de patients Alzheimer légers: l'essai multicentrique DAISY

Synthèse

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé (RCT) mené dans cinq départements Danois (163 dyades dans le groupe intervention et 167 dans le groupe contrôle). Les individus présentant un diagnostic récent (moins d'un an) de maladie d'Alzheimer probable, démence mixte ou à corps de Lewy (MMSE supérieur ou égal à 20), avec un aidant proche, étaient recrutés. L'intervention multicomposante se déroulait sur un an. Le programme débutait par des sessions de conseil prévenant la dépression, la perte du réseau social et sensés maintenir la qualité de vie liée à la santé. Conduites par un coordinateur local de l'étude, les sessions étaient menées à domicile ou à la clinique (deux sessions avec le patient et l'aidant, deux sessions avec le patient seul et deux sessions avec l'aidant, une session optionnelle avec patient, aidant, et famille). L'approche était individualisée, le focus était fait sur les besoins des patients et des aidants : le conseiller aidait les individus dans la prise de décision, le choix d'activités pour avoir une vie plus plaisante. L'intervention se composait également de cinq sessions éducatives en groupe (de 12) simultanément pour patients et pour aidants (les thèmes abordés étaient vivre avec la démence, les aspects légaux, quel soutien disponible...). Ces sessions étaient également menées par le coordinateur local, des professionnels de santé et des enseignants invités. Un soutien téléphonique à partir de la moitié du programme était prévu avec 5 à 8 contacts pour discuter des difficultés rapportées lors des sessions individuelles. Les critères de jugement principaux étaient : les symptômes dépressifs (Cornell's depression scale) et qualité de vie liée à la santé (EuroQol VAS), MMSE du patient ainsi que les symptômes dépressifs (GDS 30) et la qualité de vie liée à la santé de l'aidant (EuroQol VAS). La qualité de vie (QOL-AD) et les troubles du comportement (NPI) étaient également évalués. A l'inclusion, malgré la randomisation, la qualité de vie du patient était meilleure dans le groupe contrôle. A un an, à cause de la multiplicité des tests aucune amélioration significative (seuil de signification retenu <0.0005) n'a été observée. A noter que 72 % des participants du groupe intervention ont complété l'intervention (au moins trois sessions individuelles et collective).

Commentaires

Encore un essai négatif ciblant les premiers stades de la maladie (MMSE moyen à 24). L'approche est originale avec une prise en considération conjointe des besoins des patients et des aidants alors que la grande majorité des interventions dites psychosociales ciblent les aidants. Néanmoins, les modalités d'inclusion ne discriminaient nullement les individus en fonction de leur besoin d'aide et de soutien ou de leur capacité à avoir accès par eux même à de l'aide. Ce qui explique très certainement, conjointement au suivi trop court et au nombre insuffisant de sujets en fonction du nombre de tests effectués, l'absence d'efficacité.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Intervention psychosociale, Alzheimer, Danemark

Les analyses critiques de ces 12 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. Braak H, Del Tredici-Braak K. **Evolutional Aspects of Alzheimer's Disease Pathogenesis**. J Alzheimers Dis 2012 base.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Histopathologie

2. Brundel M, Heringa SM, de Bresser J, Koek HL, Zwanenburg JJ, Jaap Kappelle L, Luijten PR, Biessel GJ. **High Prevalence of Cerebral Microbleeds at 7Tesla MRI in Patients with Early Alzheimer's Disease**. J Alzheimers Dis 2012 base.

Analysé par Bérénice BRECHAT, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI, Microbleeds, IRM

3. Farrimond LE, Roberts E, McShane R. **Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: a systematic review**. BMJ Open 2012 base;2(3).

Analysé par David Bensamoun, CMRR Nice

Mots-clés: Inhibiteur de l'acétylcholinestérase, Mémantine, Revue de la littérature

4. Geda YE, Silber TC, Roberts RO, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Petersen RC. **Computer activities, physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study**. Mayo Clin Proc 2012 base;87(5):437-42.

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Activités physiques, MCI, Informatique

5. Honea RA, Vidoni ED, Swerdlow RH, Burns JM. **Maternal Family History is Associated with Alzheimer's Disease Biomarkers**. J Alzheimers Dis 2012 base.

Analysé par Letenneur Luc, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Biomarqueur, Génétique, Antécédents familiaux

6. Johnson ML, Parikh N, Kunik ME, Schulz PE, Patel JG, Chen H, Aparasu RR, Morgan RO. **Antihypertensive drug use and the risk of dementia in patients with diabetes mellitus**. Alzheimers Dement 2012 base;8(5):437-44.

Analysé par Arlette Edjolo, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Hypertension, Diabète, Démence

7. Loewenstein DA, Greig MT, Schinka JA, Barker W, Shen Q, Potter E, Raj A, Brooks L, Varon D, Schoenberg M, Banko J, Potter H, Duara R. **An investigation of PreMCI: subtypes and longitudinal outcomes**. Alzheimers Dement 2012 base;8(3):172-9.

Analysé par Vincent Bouteloup, CIC-EC7 de Bordeaux

Mots-clés: MCI, PreMCI, Tests neuropsychologiques, Démence

8. Maillard P, Carmichael O, Harvey D, Fletcher E, Reed B, Mungas D, Decarli C. **FLAIR and Diffusion MRI Signals Are Independent Predictors of White Matter Hyperintensities**. AJNR Am J Neuroradiol 2012 base.

Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Flair, IRM, Hypersignaux de la substance blanche

9. Schwindt GC, Chaudhary S, Crane D, Ganda A, Masellis M, Grady CL, Stefanovic B, Black SE. **Modulation of the Default-Mode Network Between Rest and Task in Alzheimer's Disease.** Cereb Cortex 2012 base.

Analysé par Caroline Bourdais, CMRR Le Mans

Mots-clés: Alzheimer, Imagerie, Réseau du mode par défaut

10. Tariot P, Salloway S, Yardley J, Mackell J, Moline M. **Long-term safety and tolerability of donepezil 23 mg in patients with moderate to severe Alzheimer's disease.** BMC Res Notes 2012 base;5(1):283.

Analysé par Typhaine Riaudel, CMRR Nantes

Mots-clés: Donépézil, Alzheimer

11. Winblad B, Andreasen N, Minthon L, Floesser A, Imbert G, Dumortier T, Maguire RP, Blennow K, Lundmark J, Staufenbiel M, Orgogozo JM, Graf A. **Safety, tolerability, and antibody response of active Abeta immunotherapy with CAD106 in patients with Alzheimer's disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, first-in-human study.** Lancet Neurol 2012 base;11(7):597-604.

Analysé par Sophie Auriacombe CMRR Aquitaine

Mots-clés: Immunothérapie, Alzheimer, Essai randomisé, CAD-106

12. Zieren N, Duering M, Peters N, Reyes S, Jouvent E, Herve D, Gschwendtner A, Mewald Y, Opherk C, Chabriat H, Dichgans M. **Education modifies the relation of vascular pathology to cognitive function: cognitive reserve in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy.** Neurobiol Aging 2012 base.

Analysé par Marie-Anne Mackowiak, CMRR Lille

Mots-clés: CADASIL, Réserve cognitive, Niveau d'éducation