



Numéro 38 - Janvier 2008

Nombre de références retenues pour ce numéro : 12 + 2

1. Présentations frontales dans la MA

1. Alladi S, Xuereb J, Bak T, Nestor P, Knibb J, Patterson K, Hodges JR. **Focal cortical presentations of Alzheimer's disease.** Brain 2007 130 (Part 10):2636-2645.
Adresse de l'auteur référent : Hodges, JR; MRC; Cognit & Brain Sci Unit; 15 Chaucer Rd; Cambridge CB2 7EF; England. john.hodges@mrc-cbu.cam.ac.uk

synthèse

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA) reste clinique et le syndrome amnésique est considéré comme essentiel. Cependant les présentations focales (aphasie, trouble visuo-spatial...) de MA ne seraient pas si rares. L'atrophie corticale postérieure (ACP, ou syndrome de Benson) est le plus souvent sous-tendu par une neuropathologie de type Alzheimer, ainsi que certaines aphasies progressives (AP), fluentes et non fluentes, et même de rares cas de syndromes de dégénérescence cortico-basale (SDCB), la présentation "frontale" de la MA étant plus controversée. Ces présentations sont-elles associées, par rapport à la MA amnésique "classique", à un autre âge de début, une autre évolution, un autre pronostic ?

Pour répondre à cette question, les auteurs ont étudié rétrospectivement 120 cas clinico-pathologiques dont 20 MA typiques et 100 syndromes corticaux focaux, recueillis de 1990 à 2007, sur le plan clinique et évolutif. Résultats : sur les 20 patients MA typiques, 19 ont eu une confirmation neuropathologique, le patient restant ayant une DFT ubiquitine positive. Sur les 100 patients de présentation focale, des lésions neuropathologiques de MA étaient le diagnostic principal dans 34 cas : 19 AP (55%), 2 DFT (5%), 6 SDCB (17%), 7 ACP (20%). Sur les 53 AP, 19 avaient une pathologie MA (36%). Sur 28 DFT cliniques, seulement 2 avaient une neuropathologie de type MA, par contre la moitié des SDCB et la totalité des cas d'ACP avaient une neuropathologie de type MA.

La comparaison MA typique (n=19) avec confirmation vs MA focales (n=34) et pathologies focales non MA (n=66) a donné les informations suivantes : les patients présentant une MA focale étaient plus âgés

au début de la maladie et au moment du décès que les patients présentant des pathologies focales non MA. L'âge de début, l'évolution et le décès étaient comparables dans le groupe MA typique et MA focale. Les analyses de survie étaient comparables dans les 3 groupes, suggérant un pronostic équivalent. On notera encore que parmi les 19 AP d'origine Alzheimer, 12 étaient non fluentes et 5 mixtes, et les troubles de mémoire sont apparus 2 à 8 ans après le début de l'aphasie.

Les auteurs concluent que près du tiers des patients qui se présentent avec un syndrome neuropsychologique focal ont une neuropathologie de type MA, l'association la plus nette étant l'ACP. La moitié des SDCB et AP non fluentes ont aussi une MA, alors que ces deux pathologies sont réputées être d'origine non Alzheimer.

Enfin, les DFT dans leur variant comportemental typique sont très exceptionnellement des MA. L'implication pour le concept de MCI est discutée : le diagnostic précoce de MA repose sur la présence d'un syndrome amnésique, et les données présentées relancent l'intérêt éventuel des formes de MCI non amnésiques. Les auteurs discutent clairement des limites de leur étude : la nature rétrospective de l'étude, l'absence d'imagerie, et surtout la nature particulière de leur population : ils précisent avec clarté que les conclusions à tirer de leur étude s'appliquent à une population jeune, de consultation spécialisée.

commentaires

Les informations apportées par cette étude sont à la fois très intéressantes et très importantes pour le clinicien, qui ne pourra plus rejeter le diagnostic de MA pour les AP (y compris non fluentes) et les SDCB, même chez des patients non amnésiques au début.

Les implications thérapeutiques ne sont pas évoquées, la question de l'utilisation des inhibiteurs des cholinestérases dans les formes focales de MA reste entière. De même la possible physiopathologie de ces formes focales reste mystérieuse.

Analysé par : Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Présentation frontale

2. Connectivité fonctionnelle de l'hippocampe réduite dans la MA

2. Allen G, Barnard H, McColl R, Hester AL, Fields JA, Weiner MF, Ringe WK, Lipton AM, Brooker M, McDonald E, Rubin CD, Cullum CM. **Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease.** *Archives of Neurology* 2007 64(10):1482-1487.

Adresse de l'auteur référent : Allen, G; Univ Texas; SW Med Ctr; 5323 Harry Hines Blvd; Dallas; TX 75390; USA. Greg.Allen@UTSouthwestern.edu

synthèse

Objectifs : déterminer si la connectivité fonctionnelle au repos de l'hippocampe est altérée dans la maladie d'Alzheimer. Contexte : les études de volumétrie en IRM morphologique ont permis de mettre en évidence une atrophie de l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer. Cependant l'utilisation de cet indice comme marqueur précoce de la maladie reste controversé étant donné la variabilité morphologique interindividuelle.

En IRM fonctionnelle, l'analyse des signaux basses fréquences composant le signal BOLD, permet d'appréhender l'activation des réseaux cérébraux chez le sujet au repos. En effet, ces signaux basses fréquences fluctuent de manière spontanée et cohérente au sein des réseaux mis en jeu lors de situation de stimulation (Biswal et al., 1995). En utilisant ce type d'analyse, il a été montré une cohérence des fluctuations des basses fréquences dans un réseau amnésique hippocampo-parietal chez des sujets sains (Vincent et al., 2006).

Considérant les troubles amnésiques qui caractérisent la maladie d'Alzheimer, il apparaît important de caractériser la connectivité fonctionnelle au repos de l'hippocampe chez ce type de patients afin de déterminer si ce type d'indice pourrait être utilisé en clinique comme indicateur précoce de la maladie.

Méthodes : huit sujets témoins et 8 sujets atteints de la maladie d'Alzheimer (diagnostiqués selon les critères du NINCDS-ADRDA) sont inclus dans cette étude. Le MMSE, l'ADAS et un test de Wechsler ont été utilisés afin d'évaluer l'état cognitif des sujets. Une IRM fonctionnelle (séquence EPI) est réalisée pour chacun des sujets à l'état de repos. Après extraction des signaux de basses fréquences du signal BOLD, une analyse en corrélation de leurs fluctuations spontanées est réalisée en utilisant comme région de référence l'hippocampe.

Résultats : d'après les scores aux tests neuropsychologiques les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent des troubles cognitifs modérés alors que les sujets contrôlés ne présentent pas de signes d'altérations cognitives. Chez les sujets témoins, l'analyse en corrélation

indique que l'hippocampe présente une connectivité fonctionnelle avec les régions frontales, pariétales, occipitales et temporales.

En revanche, chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, l'hippocampe ne présente pas de corrélation d'activation entre l'hippocampe et le cortex frontal. Une analyse comparée des groupes indique une diminution de la connectivité de l'hippocampe avec l'ensemble du territoire cortical.

commentaires

D'après ces résultats et d'après quelques données récentes de la littérature, il apparaît que les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent un défaut de connectivité fonctionnelle au repos au niveau de l'hippocampe (Greicius et al., 2004 ; Wang et al., 2006).

Cependant, dans l'étude de Wang effectuée sur un plus grand nombre de sujets, les altérations concernent l'hippocampe droit et pas le gauche.

Les auteurs suggèrent que les altérations étendues aux deux hippocampes observés dans leur étude résulteraient d'un état d'avancement de la maladie plus important dans leur population.

Il serait intéressant de mettre de tels résultats en connectivité fonctionnelle au regard de résultats en connectivité anatomiques (en utilisant des images en tenseur de diffusion).

Analysé par : Gwénaëlle Catheline, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Hippocampe

3. Prévisions du fardeau global de la maladie d'Alzheimer

3. Brookmeyer R, Johnson E, Ziegler Graham K, Arrighi HM. **Forecasting the global burden of Alzheimer's disease.** *Alzheimers and Dementia* 2007 3(3):186-191.

Adresse de l'auteur référant : Brookmeyer, R; Johns Hopkins Univ; Johns Hopkins Bloomberg Sch Publ Hlth; Baltimore; MD 21218; US. rbrook@jhsph.edu

synthèse

Ce papier présente des projections du nombre de cas atteints de maladie d'Alzheimer dans le futur, et évalue l'impact potentiel d'interventions pouvant retarder le début de la maladie ou sa progression. Le même auteur avait déjà publié des projections en 1998 ; mais le présent papier présente des résultats au niveau mondial (et pas seulement États-Unis) et prend en plus en compte la progression de la maladie dans les estimations.

Il est basé sur un modèle multi-états, estimant pour chaque état (état "non Alzheimer", état "Alzheimer stade précoce" et état "Alzheimer stade sévère") des probabilités de transition vers l'état suivant et vers le décès. Le nombre de personnes atteintes de MA en 2006 est estimé à 26.6 millions, avec environ 43% à un stade avancé (nécessitant un niveau élevé de soins).

D'ici 50 ans, le nombre de MA devrait quadrupler, passant à 106.2 millions, soit 1 personne malade sur 85. Si on retarde le début de la maladie, on observera d'ici 50 ans une diminution de prévalence de 11.1% en retardant de 1 an, et de 21.4% en retardant de 2 ans. Le fait de retarder la progression de la maladie (sans en retarder l'âge de début) entraînerait une diminution des cas sévères mais une augmentation du nombre total de cas.

Par contre, des interventions permettant à la fois de retarder le début de la maladie et sa progression, même de 1 an seulement, entraîneraient d'ici 50 ans une diminution de 8.7% du nombre total de cas, due presque entièrement à une diminution des cas sévères.

commentaires

Les projections mises en évidence dans ce papier concernant le nombre de cas évités en retardant le début de la maladie sont très proches de celles déjà obtenues. Ce papier apporte en plus des éléments sur le stade de sévérité de la maladie, très important puisque déterminant pour le besoin de soins. Néanmoins, deux des hypothèses de départ pour les estimations sont discutables.

- La durée moyenne de passage du stade précoce au stade sévère est estimée à 6 ans, ce qui semble long. En population, la proportion de cas très âgés est très élevée : 45% des cas ont plus de 85 ans, et plus de 70% des cas ont

plus de 80 ans. Chez ces cas âgés, la maladie progresse plus rapidement, faisant baisser la moyenne.

- Les auteurs posent l'hypothèse que seul le stade sévère de la maladie entraîne une surmortalité, et pas le stade précoce. Ceci est discutable et a des conséquences sur les estimations.

Ceci explique probablement en partie leurs résultats contradictoires avec des travaux antérieurs qui montraient qu'en retardant la progression de la maladie, on entraînait une baisse du nombre de cas sévères sans augmentation du nombre total de cas.

Analysé par : Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Épidémiologie

4.5.6 Troubles cognitifs légers et altérations cognitives sans démence (analyse des 3 articles)

A – Concept et diagnostic, B – Traitements (ref 4,5 et 6)

4. Chertkow H. **Introduction: The third Canadian consensus conference on the diagnosis and treatment of dementia, 2006.** *Alzheimers and Dementia* 2007 3(4):262-265.

Adresse de l'auteur référant : Chertkow, H; McGill Univ; Jewish Gen Hosp; Montreal; PQ H3T 1E2; Canada. howard.chertkow@mcgill.ca

5. Chertkow H, Nasreddine Z, Joannette Y, Drolet V, Kirk J, Massoud F, Belleville S, Bergman H. **Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part A, concept and diagnosis.** *Alzheimers and Dementia* 2007 3(4):266-282.

Adresse de l'auteur référant : Chertkow, H; McGill Univ; Sir Mortimer B Davis Jewish Gen Hosp; Montreal; PQ; Canada. howard.chertkow@mcgill.ca

6. Massoud F, Belleville S, Bergman H, Kirk J, Chertkow H, Nasreddine Z, Joannette Y, Freedman M. **Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part B, therapy.** *Alzheimers and Dementia* 2007 3(4):283-291.

Adresse de l'auteur référant : Massoud, F; Ctr Hosp Univ Montreal; Serv Geriatr; Montreal; PQ H3C 3J7; Canada. fadimassoud@videotron.ca

synthèse

Le concept de Troubles cognitifs légers (MCI) ainsi que celui d'altération cognitive sans démence (*Cognitive Impairment Non Dementia*, CIND) figuraient parmi les thématiques qui ont fait l'objet du 3ème consensus canadien publié dans la revue *Alzheimer & Dementia*.

Les recommandations sur ce thème ont été approuvées par au moins 80 % des votes des 45 experts qui ont participé à cette conférence.

Après une revue de la littérature, les recommandations ont été cotées en grade de E (il y a de bons arguments de faire une recommandation contre la procédure) à A (il y a de bons arguments de soutenir cette procédure). Pour chaque grade est aussi défini un niveau de 1 à 5.

Concernant **le concept de MCI**, les recommandations sont les suivantes :

1) Les praticiens doivent être avertis que la plupart des démences pourraient être précédées par une phase de déclin cognitif léger repérable. Les praticiens devraient être familiers avec le concept de MCI (ou CIND) comme étant un état de risque important pour le déclin vers une démence (grade B niveau 3).

2) Il n'y a actuellement pas d'argument pour recommander un thème ou un label en particulier (MCI ou CIND) (grade B niveau 3).

3) Il n'y a pas d'argument pour informer les patients avec un MCI et leur famille que le patient présente déjà des signes de démence ou de traiter les MCI d'une manière équivalente à une démence (grade C niveau 2).

4) Il y a quelques arguments indiquant que les praticiens devraient surveiller étroitement les patients qui ont un MCI ou un CIND du fait du risque augmenté de démence et de mort (grade B niveau 2).

Recommandations approuvées concernant **l'approche diagnostique :**

5) Dans les cas où il y aurait une suspicion d'atteinte cognitive ou une inquiétude concernant le statut cognitif du patient, et si le score au Mini Mental Test est dans les limites de la normale (24 à 30), des tests comme le MoCA, le DemTect ou le CMC pourraient être utilisés. Afin d'aider à démontrer une atteinte cognitive d'une manière objective (grade B niveau 2).

6) Il y a de bons arguments qu'une évaluation neuropsychologique en profondeur contribue à la confirmation du diagnostic (grade A niveau 1).

Recommandations concernant **le traitement :**

7) Les arguments actuels sont insuffisants pour conclure qu'une intervention cognitive organisée est bénéfique pour prévenir la progression d'un MCI (grade C niveau 1).

8 et 9) Il y a quelques arguments pour indiquer que les praticiens et thérapeutes devraient promouvoir l'utilisation des activités cognitives et de l'activité physique à un niveau d'intensité adapté aux capacités physiques globales de

la personne comme une partie d'un style de vie sain pour des individus âgés avec ou sans trouble de la mémoire (grade B niveau 2).

10) Les arguments actuels sont insuffisants pour conclure qu'un programme spécifique d'activité d'entraînement physique doit être prescrit chez des patients MCI pour prévenir la progression de la démence (grade C niveau 3).

Recommandations concernant **l'approche pharmacologique :**

11) Les arguments actuels sont insuffisants pour recommander l'utilisation de l'inhibiteur de l'acétylcholinestérase chez un patient MCI (grade C niveau 1).

12 à 15) Il y a actuellement quelques arguments pour ne pas recommander l'utilisation d'anti-inflammatoire, des thérapies de substitution par oestrogènes chez un MCI (grade D niveau 1), du ginkgo biloba et de la vitamine E chez un patient MCI (grade D niveau 1).

16) Du fait que les facteurs de risque vasculaire et les comorbidités ont un impact sur le développement et l'expression de la démence, ces facteurs doivent être évalués pour être traités d'une manière optimale chez les patients MCI (grade B niveau 2).

Ces recommandations basées sur la revue de la littérature reposent sur une démarche de diagnostic qui est assez équivalente à celle utilisée en France dans les Centres Mémoire et les CM2R.

En ce qui concerne les aspects thérapeutiques, la mise en avant de l'intérêt des activités de loisir, de la stimulation cognitive et de l'activité physique comme des éléments importants au style de vie favorisant le vieillissement normal, aussi bien chez des individus sains que chez des sujets présentant un MCI, est tout à fait positif.

De même, il est important de souligner l'intérêt du traitement optimal des facteurs de risque vasculaire.

Analysé par : Philippe Robert, CMRR de Nice

Mots-clés : MCI, Diagnostiquer, Prescrire, Prise en charge, Consensus

7. Pas d'association entre les marqueurs biologiques du LCR et avec le statut APOEpsilon 4, ni avec l'intensité des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires dans la maladie d'Alzheimer confirmée après autopsie.

7. Engelborghs S, Sleegers K, Cras P, Brouwers N, Serneels S, De Leenheir E, Martin JJ, Vanmechelen E, Van Broeckhoven C, De Deyn PP. **No association of CSF biomarkers with APOE epsilon 4, plaque and tangle burden in definite Alzheimer's disease.** *Brain* 2007 130(Part 9):2320-2326.

Adresse de l'auteur référant : De Deyn, PP; Univ Antwerp; Inst Born Bunge; Universiteitsplein 1; B-2610 Antwerp; Belgium. peter.dedeyn@ua.ac.be

synthèse

Les auteurs proposent de corréler les protéines dosées dans le LCR : protéine Béta-amyloïde 1-42, protéine Tau totale, protéine Tau hyperphosphorylée (sur le codon 181) ET le statut APOEpsilon 4 (allèle : 0,1,2) des patients MA, les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Ce travail a été mené chez 50 patients pour lesquels le diagnostic autopsique a été porté. Il s'agissait 45 fois de celui de MA et 5 fois de celui de MA associée à des lésions vasculaires. Dans la littérature, les liens entre statut APOE et protéine Abéta 1-42 sont contradictoires, rarement retrouvés avec la protéine Tau totale et bien que la protéine Tau hyperphosphorylée soit a priori "le meilleur marqueur" de la maladie, les liens avec celle-ci sont également contradictoires. Concernant les données histopathologiques, les études sont trop peu nombreuses pour conclure. Dans cette étude, la plupart des LCR avaient été recueillis moins d'un an avant le décès (n=36).

Les résultats sont de toutes les façons, comparables lorsque l'étude porte sur l'ensemble de la cohorte ou sur ce sous-groupe plus restrictif. L'âge moyen au décès était de 76,2(+/-12,4) ans avec des bornes de 39 à 94 ans. Le dernier MMS moyen était de 10,5(+/-6,2) avec des bornes de 0 à 25. Les auteurs ne retrouvent aucune corrélation –et ce pour les 3 marqueurs– ni avec l'ApoEpsilon 4, ni avec les données anatomopathologiques.

Ce dernier résultat est à discuter par rapport aux quelques données antérieures positives réalisées sur des échantillons de petite taille, dont les patients présentaient tous une forme sévère ou très sévère de la maladie. En outre dans cette étude, il n'y a pas de différence méthodologique concernant l'étude immunohistologique mais par contre, l'analyse des plaques séniles a été plus diffuse en concernant néo et allo cortex, selon les critères de Braak et al., (2006).

Dans certains cas, dans des travaux antérieurs, les

auteurs avaient discuté les résultats positifs en termes de corrélations "éventuelles" entre certaines régions néocorticales privilégiées (lobe temporal) et les taux de marqueurs biologiques.

commentaires

Cette étude remarquable souligne les progrès qu'il y a à faire quant à la connaissance des marqueurs biologiques en termes d'aide au diagnostic MAIS AUSSI d'aide au suivi notamment dans des études pharmacologiques où leur augmentation ou diminution a pu être suggérée, comme intéressante pour juger de l'efficacité des traitements.

En outre, ce travail souligne la nécessité de multiplier les études de suivi de LCR, les études portant directement "sur le cerveau" et donc rappelle la nécessité d'enrichir les données paracliniques actuelles par la vérification anatomique.

Analysé par : Catherine Thomas Antérieur, CMRR Rhône Alpes

Mots-clés : Biomarqueurs, ApoE

8. La capacité à consentir à un traitement médical chez des patients MCI.

8. Okonkwo O, Griffith HR, Belue K, Lanza S, Zamrini EY, Harrell LE, Brockington JC, Clark D, Raman R, Marson DC. **Medical decision-making capacity in patients with mild cognitive impairment.** *Neurology* 2007 69(15):1528-1535.

Adresse de l'auteur référant : Marson, DC; Univ Alabama; Dept Neurol; JT 1216; Birmingham; AL 35233; USA. dmarson@uab.edu

synthèse

Justification : selon la revue de la littérature, il n'y a actuellement aucune étude empirique sur la capacité à consentir à un traitement médical chez des malades souffrant de déficit cognitif léger de la mémoire. C'est un manque surprenant, étant donné que les individus MCI sont de plus en plus traités par des médicaments liés à la démence, dans la population, et qu'ils sont aussi la cible d'un nombre croissant d'essais cliniques.

Objectif : évaluer empiriquement la capacité de malades, souffrant d'un déficit cognitif léger de la mémoire (MCI) à consentir à un traitement médical sous différents standards de consentement.

Méthode : 60 patients MCI et 31 patients avec une maladie d'Alzheimer à un stade léger participent à l'étude. 56 sujets âgés en bonne santé constituent un groupe contrôle. Tous les sujets (y compris le groupe contrôle) sont vus et diagnostiqués dans le Centre de Recherche sur la maladie d'Alzheimer de l'Université de Birmingham,

Alabama, par une équipe de neurologues, de neuropsychologues et d'infirmiers. La capacité à consentir à un traitement est évaluée par un instrument validé (le CCTI) pour les personnes âgées en bonne santé et souffrant de déficit cognitif. Il consiste en deux vignettes cliniques qui présentent chacune un problème médical hypothétique et des symptômes, et deux alternatives de traitement avec les risques et les bénéfices qui y sont associés.

On pose ensuite au sujet des questions destinées à tester la capacité à consentir sous chacun des 4 principaux standards de consentement dérivés de la littérature légale et médicale: 1. exprimer un choix de traitement; 2. apprécier les conséquences du choix d'un traitement; 3. donner des raisons rationnelles pour le choix d'un traitement; 4. comprendre la situation du traitement, les choix du traitement et les risques/bénéfices respectifs (compréhension). La capacité à consentir est également étudiée selon un 5ème standard, à titre expérimental : il s'agit de la capacité à faire un choix raisonnable. Les réponses sont enregistrées pour permettre ensuite une cotation la plus exacte possible. Une batterie de tests neuropsychologiques standardisés est administrée à tous les sujets. Elle consiste en des mesures des domaines neurocognitifs cliniquement importants qui sont liés à la capacité à consentir et à la démence (MMSE, test de l'horloge, test des noms de Boston, WMS-R...).

Enfin, en prenant comme référence les résultats au CCTI du groupe de contrôle, les résultats sont affinés pour savoir si, à chacun des standards de consentement, les MCI se montrent aussi « capables » que le groupe témoin, « légèrement capables » ou « incapables ».

Principaux résultats : les malades souffrant de MCI réussissent de façon identique aux sujets du groupe contrôle dans les standards de consentement requérant simplement l'expression d'un choix de traitement (1), ou en faisant le choix d'un traitement raisonnable (5) ; mais ils sont significativement en-dessous des sujets du groupe contrôle aux trois standards cliniquement les plus importants et les plus rigoureux d'appréciation (2), et surtout de raisonnement (3) et de compréhension (4) (les résultats sont ajustés sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et la race).

De même, le groupe MCI réussit significativement mieux que les patients avec une maladie d'Alzheimer à un stade léger aux standards (2), (4) et (5).

Enfin, il semble que plus le standard de consentement est rigoureux, moins les MCI, tout comme les déments à un stade léger, se montrent « capables » par rapport au groupe contrôle, les MCI restant, là aussi, dans une zone intermédiaire entre le groupe contrôle et les déments.

Conclusions : les malades souffrant de déficit cognitif léger de la mémoire (MCI) montrent des déficits significatifs dans les capacités cliniquement importantes associées à la capacité de consentir à un traitement. Lorsqu'ils demandent un consentement en connaissance de cause,

les médecins et les chercheurs travaillant avec des malades MCI doivent considérer la possibilité que nombre de ces malades peuvent avoir des déficits dans la capacité à consentir, en relation avec leurs troubles de mémoire et les déficits cognitifs qui y sont liés.

commentaires

L'hétérogénéité des résultats obtenus et leur position intermédiaire entre ceux du groupe contrôle et les déments semble montrer, une fois de plus, le caractère transitionnel du MCI, en tant qu'étape entre le vieillissement normal et le vieillissement pathologique.

Comme le soulignent les auteurs, cette étude est une illustration supplémentaire de l'intérêt qu'il y a à protéger le plus tôt possible cette population vulnérable, et surtout à agir le plus possible au cas par cas.

En effet, un nombre non négligeable de MCI, dans la présente étude, conservent, même au niveau du standard de consentement le plus rigoureux (la compréhension), des capacités intactes et, donc, une réelle aptitude à comprendre le traitement médical et ses conséquences.

A l'inverse, il y a aussi, dans les MCI, des sujets qui présentent des déficits, à la fois dans la cognition et dans les capacités à prendre des décisions. Même si le CCTI reste encore imparfait, s'il a besoin d'être validé sur des populations plus vastes de MCI, et si l'on a aussi besoin de mettre au point d'autres instruments, il représente tout de même un progrès pour commencer à construire une base standardisée pour l'évaluation systématique des capacités à consentir à un traitement.

Un regret quand même : nous n'avons pas pu avoir des détails précis sur le CCTI, les 2 vignettes qu'il présente et sa cotation (qui ne doit pas être simple quand il s'agit de différencier précisément l'appréciation du raisonnement et de la compréhension !).

Analysé par : Jean Bouisson, CMRR Aquitaine

Mots-clés : MCI, Consentement éclairé

9. Le déclin fonctionnel est-il nécessaire au diagnostic de maladie d'Alzheimer ?

9. Park KW, Pavlik VN, Rountree SD, Darby EJ, Doody RS. **Is functional decline necessary for a diagnosis of Alzheimer's disease?** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2007 24 (5):375-379.

Adresse de l'auteur référant : Doody, RS; Baylor Coll Med; Alzheimers Dis & Memory Disorders Ctr; 6550 Fannin, Suite 1801; Houston; TX 77030; USA. rdoody@bcm.tmc.edu

synthèse

Objectif. Étudier si les patients MA avec atteintes des IADL ont un pronostic à court terme différents des non dépendants.

Méthode. 267 MA probables selon les critères du NINCDS-ADRDA et non selon les critères du DSM-IV, i.e. l'atteinte des IADL n'est pas un critère diagnostique utilisé ici. Tous les sujets étaient de haut niveau d'études, recrutés au sein du *Baylor Alzheimer's Disease and Memory Disorders Center* et mis à l'inclusion sous traitement anti-démontiel. Activités de base et instrumentales ont été modélisées en scores continus (seuils très sélectifs, même dépendance très légère). L'évolution dans le temps étudiée était ici de 1.3 ans en moyenne.

Résultats. Les non-dépendants aux IADL (15% de l'échantillon) présentaient les symptômes de MA depuis moins longtemps, et avaient de meilleures performances cognitives à l'inclusion. Par contre, la pente d'évolution (pour les scores en continu) semblait comparable entre les dépendants et les non dépendants. A noter quand même que 18 des 40 non dépendants ont dépassé le seuil de dépendance aux IADL en 1 an.

Conclusion. Les auteurs suggèrent d'abandonner les critères fonctionnels (donc le DSM IV) dans le diagnostic précoce de MA.

commentaires

Cette question du diagnostic précoce est plus que jamais d'actualité, avec notamment la proposition des nouveaux critères de Dubois permettant d'identifier les MA pré-démontiels. C'est d'ailleurs ce stade de MA pré-démontiel qui est étudié ici même si les auteurs ne discutent pas cette distinction. Les sujets sont en effet diagnostiqués MA, mais sans nécessité de répercussion significative sur les IADL.

Habituee aux critères du DSM nécessitant cette atteinte des IADL, je suis surprise de voir un tel niveau fonctionnel chez des patients MA. Certains d'entre-eux ne présentent absolument aucune atteinte même minime aux 8 IADL. Ces niveaux de performances cognitifs et fonctionnels sont probablement expliqués par le haut niveau d'études des participants.

On peut d'ailleurs regretter que les auteurs ne discutent pas de mécanismes tels que la capacité de réserve pouvant expliquer que même diagnostiqués, les patients continuent à fonctionner absolument normalement dans la vie quotidienne.

Ces résultats vont à l'encontre des recommandations de Winblad sur le MCI (2004) et des derniers travaux publiés sur le sujet. Selon les auteurs, les IADL ne seraient qu'un marqueur de sévérité de la maladie. Pourtant plusieurs articles montraient que l'atteinte légère des IADL serait prédictive de MA à très long terme et que des sujets dépendants aux IADL mais cognitivement "normaux" étaient plus à risque de progression vers la démence que les autres. Selon les auteurs, le critère de répercussions significatives sur la vie quotidienne de DSM retarderait le diagnostic de MA (par rapport à ceux du NINCDS-ADRDA) de près d'un an.

Malgré une méthodologie parfois imprécise, incertaine, avec certaines erreurs dans les tests statistiques et une bibliographie pauvre et non actualisée, l'enjeu est trop important pour ne pas creuser davantage cette question essentielle au diagnostic précoce.

A confirmer donc sur une population plus hétérogène (notamment en termes de niveau d'études), recrutée en population, avec et sans traitement antidémontiel et suivie plus qu'une année.

Analysé par : Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Diagnostiquer, IADL

10. Perte des dents, démence et neuropathologie dans la Nun Study

10. Stein PS, Desrosiers M, Donegan SJ, Yepes JF, Kryscio RJ. **Tooth loss, dementia and neuropathology in the Nun study.** *Journal of the American Dental Association* 2007 138(10):1314-1322.

Adresse de l'auteur référant : Stein, PS; Univ Kentucky; Chandler Med Ctr; Lexington; KY 40536; USA. pam.stein@uky.edu

synthèse

Constat : des études ont montré que les patients déments avaient plus souvent une mauvaise santé bucco-dentaire.

Objectif : étudier les relations entre la perte des dents, la démence et la neuropathologie dans la *Nun Study*.

Méthode : étude réalisée à partir des données des 144 patients de la province de Milwaukee de la *Nun Study* (E.U.). Résultats : ajusté sur âge et niveau d'études, le nombre de dents n'est pas associé à la prévalence de la démence au premier examen cognitif.

Parmi les 112 participants sans apoE4, un faible nombre de dents (de 1 à 9 dents) est significativement associé à la prévalence de la démence, ajusté sur âge et niveau

d'études (OR = 6,4 [1,1 ; 37,5]). Ajusté sur âge, niveau d'études et apoE4, la présence d'un petit nombre de dents (de 0 à 9) est associée avec l'incidence de la démence durant les 12 ans de suivi (HR = 2,2 [1,1 ; 4,5]). Sur les 144 sujets initialement inclus, 129 sont décédés au cours du suivi, et des résultats pathologiques sont disponibles pour 118 d'entre-eux.

Il n'y a pas d'association entre le nombre de dents et la sévérité de la maladie d'Alzheimer d'un point de vue neuropathologique (stade de Braak) et pas d'association entre le nombre de dents et un infarctus du cerveau.

commentaires

Étude bien menée et agréable à lire. Malgré tout d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats car l'échantillon de cette étude est restreint et présente des caractéristiques particulières (religieuses) qui ne reflètent pas la population générale. Il s'agit tout de même d'une piste intéressante à creuser, car elle rejoint les nombreuses autres études qui s'appuient sur une piste inflammatoire de la maladie d'Alzheimer.

Analysé par : Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Dent

11. Plainte amnésique, niveau d'études et risque de maladie d'Alzheimer (MA).

11. van Oijen M, de Jong FJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MMB. **Subjective memory complaints, education, and risk of Alzheimer's disease.** *Alzheimers and Dementia* 2007 3(2):92-97.

Adresse de l'auteur référant : Breteler, MMB; Erasmus MC; Dept Epidemiol & Biostat; Rotterdam; Netherlands. m.breteler@erasmusmc.nl

synthèse

Objectif. Étudier si l'association entre plainte amnésique et risque de MA varie selon le niveau d'études.

Méthode. Analyses de survie chez 6927 participants de la *Rotterdam Study*, dont 568 cas incidents de MA et suivis en moyenne 9 ans.

Résultats. La plainte était bien prédictive de MA (HR=1.9). Une interaction entre plainte amnésique et niveau d'études sur le risque de MA était retrouvée significative (p=0.02) ; l'association entre plainte et MA étant plus marquée chez les plus hauts niveaux d'études. Le sur-risque était encore plus important chez les hauts niveaux ayant à l'inclusion un MMSE normal (29-30) (HR=3). Le risque de MA selon la plainte était plus élevé à plus long terme (HR=2 à 10 ans, vs 1.7 à 6 ans).

Conclusion. La plainte amnésique pourrait représenter l'un des premiers signes de la MA, notamment chez les hauts niveaux d'études ayant un MMSE normal.

commentaires

Selon les données de la littérature, il est aujourd'hui bien identifié que la plainte amnésique est associée à un sur-risque de MA. Mais la question d'une possible interaction avec le niveau d'études a été moins explorée.

Il s'agit d'un travail intéressant sur la fameuse Rotterdam Study, qui outre ses indéniables qualités épidémiologiques (taille d'échantillon, durée du suivi, données recueillies...) présente des limites notamment dans l'évaluation fine des performances cognitives (le MMSE est insuffisamment sensible pour détecter les atteintes cognitives fines, avec son effet plafond).

Les auteurs concluent qu'un test succinct des performances cognitives tel que le MMSE serait insuffisant pour détecter les signes précoces de la MA, notamment chez les plus hauts niveaux d'études. Rien de très nouveau ! Par contre, ces résultats témoignent selon moi de l'importance pour les praticiens de ne pas négliger la plainte chez des sujets présentant pourtant des performances cognitives globales normales.

Enfin, on reste un peu sur sa faim, car on attendait davantage d'argumentation dans la discussion pouvant expliquer ces résultats. Comment expliquer que l'effet de la plainte soit retrouvé davantage marqué à plus long terme ? Serait-ce lié aux mécanismes de déni et d'anosognosie lorsqu'on se rapproche du diagnostic ?

Concernant l'effet du niveau d'études, pourquoi l'association avec la plainte serait-elle plus marquée chez les hauts niveaux d'études ayant un MMSE normal ? Sentiraient-ils qu'ils doivent mobiliser plus de ressources qu'avant, qu'ils doivent compenser ? Le maintien d'un niveau identique de performances nécessite-t-il plus d'efforts qu'avant, ce qui pourrait induire cette plainte ?

De plus, on peut penser que dans la vie quotidienne, les hauts niveaux sont davantage confrontés à des situations les mettant cognitivement en difficultés que les plus bas niveaux, induisant donc peut être davantage et plus précocement cette plainte.

Bref, il est un peu dommage que les auteurs n'aient pas cherché à analyser davantage leurs résultats, pourtant intéressants !

Analysé par : Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Plainte amnésique, Niveau d'études, Maladie d'Alzheimer

12. Une estimation des coûts sociétaux de la démence en 2005 dans le monde

12. Wimo A, Winblad B, Jonsson L. **An estimate of the total worldwide societal costs of dementia in 2005.** *Alzheimers and Dementia* 2007 3(2):81-91.

Adresse de l'auteur référant : Wimo, A; Karolinska Inst; Dept Neurobiol; Stockholm; Sweden. Anders.Wimo@ki.se

synthèse

Le vieillissement de la population a une influence grandissante sur l'organisation et le financement des systèmes de santé. Dans cette étude, les auteurs ont l'ambition d'estimer les coûts pour la société (prise en charge sanitaire, sociale, ainsi que les soins dits "informels" par les aidants) des personnes démentes vivant à domicile à travers le monde sur l'année 2005.

L'analyse se base sur une succession de suppositions concernant les coûts directs de la maladie (dans tous les pays, il existe une relation directe entre les coûts par personne démente et le produit national brut du pays par personne ; le ratio est connu pour un certain nombre de pays, il est extrapolé pour les pays où il est inconnu) et les coûts relatifs aux soins informels. Les soins informels concernent l'aide aux activités essentielles de la vie quotidienne (PADL), aux activités instrumentales (IADL) ainsi que la surveillance des personnes démentes par les aidants.

Les auteurs font la supposition que l'aide aux activités instrumentales et la surveillance dépendent fortement des cultures et des traditions des pays, tandis que l'aide aux PADL représente une dimension stable dans la perspective d'une réflexion à l'échelle mondiale. S'appuyant sur plusieurs articles, une durée de 1.6 heures par jour et par malade a été admise pour l'aide aux gestes essentiels. Les auteurs ont également admis que respectivement 73% et 90% des déments vivaient à leur domicile dans les pays industrialisés et dans les pays en voie d'industrialisation. Dans 43% des cas, l'aidant principal est l'enfant donc une personne en âge de travailler, l'estimation des coûts est basée sur la théorie de l'approche par le capital humain (le temps passé à aider le malade est ainsi rapporté au salaire moyen pour chaque pays). Dans le cas de base où seule l'aide aux PADL est prise en compte, le coût mondial des soins informels est estimé à 105 milliards de dollars pour 2005, les coûts directs sont estimés à 210 milliards de dollars, soit un total de 315 milliards de dollars. Si on rajoute l'aide aux IADL (3.7 heures par jour) et la surveillance (7.4 heures par jour), on obtient un total de 485 milliards de dollars relatifs aux seuls soins informels. Les coûts les plus élevés se retrouvent aux États-Unis, au Japon et en Chine (environ 5.6 millions de personnes démentes). Pour indication, le coût des soins informels

en Afrique dans le cas de base, n'est que de 2.5 milliards de dollars contre 23.1 pour l'Amérique du Nord.

commentaires

L'estimation du coût d'une pathologie est souvent sujette à caution, de surcroît s'il s'agit de la démence où les dépenses sont à la fois sanitaire et sociale. De plus, il existe de nombreuses limites à cette étude, limites qui concernent les suppositions de base (prévalence égale dans tous les pays, durée de l'aide aux PADL, aux IADL, estimation grossière de la qualité des aidants principaux – en France l'aidant principal est l'époux dans 18% des cas contre 81% en Suède). Malgré les limites d'ordre méthodologique, cette étude souligne la progression rapide des dépenses liées à la démence dans le monde : la même analyse aboutissait à un coût total de 250 milliards de dollars pour l'année 2003. Cette différence étant bien sûr due à l'augmentation du nombre de malades ainsi qu'à l'augmentation des salaires moyens. Enfin, la comparaison avec l'estimation du coût total mondial du diabète (entre 71 et 136 milliards de dollars pour 2010) montre à quel point la résonance des démences dans la société est considérable.

Analysé par : Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Économie de la santé, Coût

bibliodemens.com

Les analyses critiques de ces deux articles supplémentaires sont présentées dans la base Bibliodemens et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé.
<http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RIS/RISWEB.ISA>

1. Diniz BSO, Yassuda MS, Nunes PV, Radanovic M, Forlenza OV. **Mini-mental State Examination performance in mild cognitive impairment subtypes.** International Psychogeriatrics 2007;19(4):647-656.

Analysé par : Laure Carcaillon, CMRR Aquitaine

Mots-clés : MMS, MCI

2. Snowden JS, Stopford CL, Julien CL, Thompson JC, Davidson Y, Gibbons L, Pritchard A, Lendon CL, Richardson AM, Varma A, Neary D, Mann DMA. **Cognitive phenotypes in Alzheimer's disease and genetic risk.** Cortex 2007;43(7):835-845.

Analysé par : Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Génétique, Maladie d'Alzheimer, Cognition