



Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement
INSERM U593
Université Victor Segalen Bordeaux 2, France

F – C.M.R.R. -SF

Fédération des
Centres Mémoire de Ressources et de Recherche du
Sud de la France

Biblionet

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

Volume 1, Numéro 4 (avril 2004)

Nombre de références lues pour ce numéro : 195

Nombre de références retenues pour ce numéro : 10

La veille bibliographique est réalisée chaque semaine à partir des revues de sommaires des trois éditions des **Current Contents**, éditées par l'Institute for Scientific Information (Philadelphia, USA) : Clinical Medicine ([1188 périodiques](#)), Life Sciences ([1416 périodiques](#)) et Social & Behavioral Sciences ([1688 périodiques](#)) qui répertorient la littérature scientifique internationale. L'équation de recherche utilisée est : **Alzheimer or dementia or mild cognitive impairment**.

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

Une base de données est enrichie chaque mois des informations présentées dans les bulletins, **base et bulletins sont disponibles sur Internet à l'adresse suivante** : <http://www.isped.u-bordeaux2.fr>, **rubrique Biblionet** (Services en ligne).

Mots-clés, chaque référence a été indexée avec ces descripteurs spécifiques : Autre démence, Comprendre la maladie, Diagnostiquer, Evaluer l'impact de la maladie en Santé Publique, Imagerie, Informer le patient et son entourage, Maladie d'Alzheimer, MCI, Prévenir, Prescrire, Pronostiquer, Suivre et prendre en charge le patient.

Format de la référence (par ordre alphabétique d'auteur)

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

Adresse de l'auteur référent

Analyse critique (titre traduit, synthèse, commentaires)

Analysé par (lecteur de l'article)

[Accès au résumé anglais](#) (lien sur le résumé de l'auteur)

Mots-clés



1. Algase DL, Son GR, Beattie E, Song JA, Leitsch S and Yao L. **The interrelatedness of wandering and wayfinding in a community sample of persons with dementia.** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2004;17 (3): 231-239.

Adresse de l'auteur référent: University of Michigan School of Nursing, Ann Arbor, MI 48109-0482, USA. dalgase@umich.edu

Analyse critique: **Corrélations négatives entre déambulation et fugue sur un échantillon de personnes démentes vivant à domicile.**

Synthèse.

Le but de cette étude est d'évaluer les rapports entre déambulation et fugue et de valider l'échelle révisée de déambulation d'Algase, version communautaire (RAWS-CV), au travers d'un échantillon de personnes démentes vivant à domicile. 4160 adultes aidants naturels ont été contactés par courrier afin de participer à l'étude ; seuls 266 ont pu être sélectionnés : ils ont complété la RAWS-CV et l'échelle « de capacité à retrouver son chemin » (WES) qui permet de mesurer le risque de fugue. Quatre types de déambulation ont été validés : la déambulation incessante ; la déambulation répétitive ; la désorientation spatiale ; la conduite fugueuse, ainsi que deux nouveaux aspects : la « distractibilité » à la fugue et le besoin impulsif de se lever au moment des repas. La sous-échelle de désorientation spatiale de la RAWS-CV est corrélée de façon statistiquement négative avec celle de la WES. Les sous-échelles de stratégie globale et d'approche de la fugue de la WES sont corrélées statistiquement avec toutes les sous-échelles de la RAW-CV sauf pour la déambulation répétitive et l'impulsivité au lever à l'heure des repas. L'ANOVA comparant la fugue aux quatre niveaux de déambulation révèle des différences seulement pour la sous-échelle d'approche de la fugue. Des études ultérieures sont suggérées afin de préciser les rapports entre déambulation et fugue aux différents niveaux d'atteinte cognitive, afin de mieux comprendre ces phénomènes.

Commentaires

Il s'agit d'une étude prospective portant sur un travail statistique de validation d'une échelle de déambulation et de fugue chez le dément (recueil des données auprès des aidants à domicile). L'article est d'un abord et de lecture difficile car la méthodologie est complexe, détaillée et rend compte de variables multi-dimensionnelles. Elle nécessite de solides connaissances statistiques, notamment dans l'interprétation des données et les résultats statistiques lors de la comparaison des échelles. Les échelles citées ne sont pas ou peu connues en Europe, mais elles apparaissent détaillées dans l'article, ce qui permet de les découvrir au travers d'une lecture initiale.

Le thème est d'un intérêt certain permettant au travers de l'échelle proposée de mieux comprendre, d'évaluer et de décomposer différents sous-groupes de patients déments déambulants à risque de fugue, tout en précisant le degré du risque pour les aidants. Mais les données ne tiennent pas compte de la sévérité de la démence, ce qui explique la suggestion logique des auteurs à poursuivre d'autres études dans ce sens.

Analysé par: Patrice BROCKER, Françoise CAPRIZ-RIBIERE, CMRR PACA

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Suivre et prendre en charge le patient, Prévenir

2. Bamford C, Lamont S, Eccles M, Robinson L, May C and Bond J. **Disclosing a diagnosis of dementia: a systematic review.** *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2004;19 (2): 151-169.

Adresse de l'auteur référent: Martin Eccles, Centre for Health Services Research, 21 Claremont Place, Newcastle-upon-Tyne, NE2 4AA, UK. martin.eccles@newcastle.ac.uk

Analyse critique: **Annnonce d'un diagnostic de démence : revue systématique**

Synthèse

Les auteurs ont fait une recherche systématique de la littérature existante sur l'annonce du diagnostic de maladie d'Alzheimer jusqu'à septembre 2003. Cinq bases de données ont été utilisées, complétées d'une recherche manuelle, sur les mots-clés : maladie d'Alzheimer/démence ET diagnostic ET soit "annonce" (*disclosure*), "dire", "partager", "informer" ou "communiquer". Les critères principaux pour retenir l'article étaient la présence de données originales, et la langue anglaise. 472 articles répondaient aux critères de sélection des mots-clés et seulement 34 correspondaient aux critères d'inclusion. La recherche manuelle complémentaire a amené 25 articles supplémentaires, pour un total de 59 articles revus.

La grande majorité de l'article se compose d'un tableau qui reprend ces 59 études en précisant : l'auteur, le pays, la méthode de recueil des données (ex : entretien, questionnaire postal...), la population concernée (aidants, patients, médecins...) et leur taux de réponse et enfin un résumé des principaux résultats de l'étude. Selon les auteurs, il existe une grande variabilité des méthodes utilisées et des résultats apportés sur le sujet de l'annonce du diagnostic. Les principaux points à retenir sont cependant rapportés dans une série de paragraphes thématiques, qui permet

une sorte de résumé du tableau. Parmi les nombreux résultats présentés, on peut retenir que : les aidants sont plus ou moins favorables à l'annonce du diagnostic à leur conjoint malade, mais ils sont souvent plus nombreux à souhaiter qu'on leur donne leur diagnostic s'ils étaient malades eux-mêmes. Les médecins et professionnels de santé sont en majorité favorables à l'annonce du diagnostic à la famille, moins régulièrement au patient, et ils tendent à employer des euphémismes (maladie de la mémoire) plutôt que le terme maladie d'Alzheimer. Les femmes semblent plus en difficulté que les hommes pour l'annonce du diagnostic. Le stade de la maladie n'influence pas de façon claire l'annonce du diagnostic. Les conséquences de l'annonce du diagnostic sur le patient, souvent au travers des dires de l'aidant, sont variables : soulagement de comprendre ce qui se passe, possibilité d'anticiper, de mieux se battre contre la maladie, mais aussi anxiété vis-à-vis de l'avenir, dévalorisation, repli. Globalement, les auteurs retiennent qu'il n'y a pas de leçon claire à tirer de ces résultats quant à une pratique, et que le point de vue des patients est largement ignoré par ces études.

Commentaires

Voici un article que l'on attendait et qui se justifie par l'accumulation de papiers sur le sujet de l'annonce du diagnostic de maladie d'Alzheimer depuis près de 20 ans. Les auteurs ont très justement choisi de limiter leur sélection aux articles apportant des données empiriques sur le sujet, et non pas des opinions. Les limites de cette revue sont la langue anglaise, qui met en exergue le point de vue anglo-saxon (à l'exception de 2 études italiennes), et la nécessité de lire entièrement le tableau, qui fait 9 pages, sans quoi on passe à côté de l'essentiel.

Pour avoir lu de nombreux articles cités dans cette revue, nous partageons entièrement les conclusions des auteurs sur deux points. D'une part, il est frappant que très peu d'articles interrogent le patient directement, alors que ce devrait être le cœur du sujet. Très clairement, ce devrait être le sujet de recherches futures, avec non seulement une étude de l'impact immédiat de l'annonce, mais aussi avec le retentissement différé de cette annonce. Le deuxième point n'est pas indépendant du premier : sachant si peu de choses sur l'impact de l'annonce du diagnostic sur le patient, comment produire des recommandations à ce sujet ? Certains auteurs pourtant ne s'en privent pas. Un article important à lire, pour tous ceux qui préfèrent les données aux idées préconçues. Il ne donne pas de recette, mais il permet de réfléchir à la pratique.

Analysé par: Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Informer le patient et son entourage, Maladie d'Alzheimer

3. Cramer K, Tuokko HA, Mateer CA and Hultsch DF. Measuring awareness of financial skills: reliability and validity of a new measure. Aging and Mental Health 2004;8 (2): 161-171.

Adresse de l'auteur référent: Holly A. Tuokko, PhD., Center on Aging, Sedgewick Building Room A104, University of Victoria, P.O. Box 1700 STN CSC, Victoria, B.C., Canada, V8W 2Y2. htuokko@uvic.ca

Analyse critique: Mesure de la conscience de l'aptitude à gérer ses finances : fiabilité et validité d'un nouvel instrument.

Synthèse

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne sont souvent pas conscients des déficits qu'elle entraîne dans leur capacité à réaliser des activités de la vie courante, surtout celles qui exigent un haut niveau de traitement et d'intégration de l'information, comme la capacité à gérer ses finances. L'objectif de l'article est de valider un nouvel outil d'évaluation des capacités financières : le *Measure of Awareness of Financial Skills* (MAFS)

Trois groupes de participants ont été utilisés pour cette validation : six experts ayant l'habitude d'aider les personnes âgées à gérer leur budget ; 10 personnes âgées démentes avec un informant pour chacune ; 25 témoins âgés non déments avec chacun un informant. Le MAFS comporte un questionnaire pour le participant (34 questions sur la difficulté à accomplir certaines activités et à l'aide reçue), un pour l'informant portant sur les mêmes items, et une mesure de performance (réalisation de six tâches : compter la monnaie, faire les comptes sur un chéquier...). Six scores sont calculés pour chaque participant et son informant. D'autres instruments ont été utilisés pour l'étude de leur corrélation avec le MAFS : MMS Modifié (3MS), évaluation de la conscience des aptitudes par le médecin, échelle de sentiment de contrôle, échelle de tendance névrotique, échelle de désirabilité sociale.

Les participants non déments avaient des niveaux de difficulté plus faible au MAFS que les déments. Les scores d'inconscience des troubles des non-déments étaient plus faibles que ceux des déments. Validité de contenu : les experts ont estimé que l'outil correspondait bien aux objectifs fixés, pour la plupart des items. L'homogénéité interne des scores était très bonne : le coefficient alpha de Chronbach était de 0.92 pour les participants et 0.97 pour les informants, sur l'ensemble des sujets. Validité du recueil : tous les participants avaient un score très proche de celui de leur informant, sauf 5 déments qui se surestimaient. Chez les non-déments le score de

performance était très proche du score du questionnaire, tandis que tous les déments sauf un avaient un écart de plus de 3 points entre ces deux scores. Validité concurrente : il n'y avait pas de corrélation significative entre le score de conscience des difficultés du MAFS et celui évalué par le médecin. Validité convergente : le score d'inconscience des troubles augmentait avec l'atteinte cognitive (score au 3MS). Le sentiment de maîtrise de la vie n'était pas corrélé à l'inconscience des troubles. Validité discriminante : le degré d'inconscience était indépendant de la désirabilité sociale. Le MAFS a une bonne validité et une bonne fiabilité pour la mesure de la conscience des difficultés à gérer ses finances. La discordance avec le jugement du médecin pourrait s'expliquer par un manque de connaissance du médecin des aptitudes réelles de son patient. L'inconscience des troubles augmente avec le degré d'atteinte cognitive.

Commentaires

Cet article est intéressant à double titre : a) il valide un outil de mesure de la conscience des troubles et confirme l'anosognosie ou le déni de ces troubles chez les déments. Il faut souligner cependant la longueur de cet outil, peu utilisable en pratique courante, et dont on peut se demander s'il n'est pas plus utile, en pratique, de mesurer la performance réelle du patient (les 6 items) plutôt que la conscience des troubles ; b) il présente un modèle méthodologique de validation d'un outil, très bien menée, d'où un certain intérêt pédagogique.

Analysé par: Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Diagnostiquer, Maladie d'Alzheimer

4. De Deyn PP, Carrasco MM, Deberdt W, Jeandel C, Hay DP, Feldman PD, Young CA, Lehman DL and Breier A. **Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease.** International Journal of Geriatric Psychiatry 2004;19 (2): 115-126.

Adresse de l'auteur référent: Walter Deberdt, Lilly Research Laboratories, Lilly Corporate Center D.C. 4133, Indianapolis, IN 46285, USA. deberdt_walter@lilly.com

Analyse critique: Etude comparative Olanzapine versus placebo dans le traitement des symptômes psychotiques associés ou non avec d'autres troubles comportementaux chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Les symptômes psychologiques et comportementaux sont très fréquents dans la maladie d'Alzheimer. Parmi eux les symptômes dits psychotiques sont souvent perturbant pour les patients et source de préoccupations importantes pour les accompagnants familiaux ou institutionnels. Les nouveaux anti-psychotiques sont souvent proposés dans cette indication. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'Olanzapine sur ce type de trouble. Il s'agit d'une étude en double aveugle comparant sur 10 semaines 5 groupes de traitement (1 mg ; 2,5 mg ; 5 mg ; 7,5 mg /jour) et un groupe placebo. 652 patients ont été inclus dans cette étude. Il s'agissait de patients hospitalisés dans des maisons de retraite ou des services de longues durées en Europe, Australie, Israël, Liban et Afrique du Sud. Tous les patients devaient remplir les critères pour la maladie d'Alzheimer du NINCDS-ADRDA et du DSM IV et devaient présenter des symptômes psychotiques (délires ou hallucinations) ayant : une intensité de modérée à sévère ; présents au moins une fois par semaine durant le mois précédent l'entrée dans l'étude ; nécessitant un traitement pharmacologique selon l'investigateur. Le critère principal d'évaluation était l'évolution à la somme des items hallucinations et délires de l'Inventaire Neuropsychiatrique (NPI). Un second critère d'efficacité primaire avait été ajouté à la demande des autorités américaines (FDA). Il s'agissait du score moyen à l'impression clinique globale (CGI-C). Une population de 652 patients a été incluse dans 61 sites. La moyenne d'âge était de 76,6 ans (SD 10,4).

Le score au mini mental test moyen était de 13,7 (SD 5,1). Au niveau des 2 mesures primaires, il n'y avait aucune différence significative entre les 4 groupes de traitement sous Olanzapine et le groupe placebo. Par ailleurs, pour chacun de ces 5 groupes, il y avait une amélioration significative pour les 2 items NPI Hallucination - Délire entre le moment de l'inclusion et la semaine 10. En terme d'effets indésirables, 48,5 % de tous les patients ont eu au moins un effet secondaire. L'évaluation d'effets secondaires basée sur les analyses des sous-catégories de l'échelle de Simpson - Angus ne montrait pas de différence entre les groupes de traitement. En ce qui concerne la prise de poids, la comparaison entre les groupes met en évidence que seuls les groupes Olanzapine 5 mg et Olanzapine 7,5 mg ont une augmentation moyenne significativement supérieure du poids corporel à la semaine 10 comparativement au groupe placebo.

Ces résultats négatifs doivent être comparés à la précédente étude de Street et al (2000), qui avait mis en évidence que les doses de 5 et de 10 mg d'Olanzapine étaient significativement plus efficaces que le placebo pour contrôler les troubles psychotiques des patients présentant une maladie d'Alzheimer. Il faut cependant noter que dans l'étude

actuelle, les patients sont plus jeunes, avec une atteinte cognitive moins sévère et avec des scores d'agitation moins importants.

Commentaires

Il s'agit d'une étude bien menée. Elle donne des résultats négatifs. Ces résultats négatifs méritent d'être soulignés dans le contexte actuel. En effet, très récemment, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) a adressé un communiqué indiquant que des essais cliniques conduits chez des patients âgés souffrant de démence, ont montré une augmentation du risque de survenue d'AVC dans le groupe de sujet avec Olanzapine comparativement au groupe placebo.

Analysé par: Philippe Robert, CMRR PACA

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Prescrire, Maladie d'Alzheimer

5. Du AT, Schuff N, Kramer JH, Ganzer S, Zhu XP, Jagust WJ, Miller BL, Reed BR, Mungas D, Yaffe K, Chui HC and Weiner MW. **Higher atrophy rate of entorhinal cortex than hippocampus in AD.** *Neurology* 2004;62 (3): 422-427.

Adresse de l'auteur référent: Michael W. Weiner, MR Unit, VA Medical Center (114M), University of California, San Francisco, 4150, Clement Street, San Francisco, CA 94121; e-mail: mweiner@itsa.ucsf.edu

Analyse critique: L'atrophie corticale entorhinale est plus marquée que l'atrophie hippocampique dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Les objectifs de l'étude *sont* d'évaluer la dynamique temporelle de l'atrophie corticale dans le cortex entorhinal et de l'hippocampe dans l'évolution de la DTA, et rechercher une corrélation éventuelle avec la chute des performances mnésiques. On admet qu'il existe une atrophie corticale « spécifique et localisée » chez les sujets atteints de DTA, touchant en particulier le cortex entorhinal et l'hippocampe. Cependant une mesure quantitative de cette atrophie à un moment donné, ne rend pas compte de la détérioration cognitive des patients en raison d'une très grande variabilité interindividuelle de la morphologie précise des structures cérébrales. Le rythme avec lequel cette atrophie localisée se développe pourrait, lui, être spécifique d'une pathologie. Les fonctions cognitives sont évaluées par le MMS et le test de mémoire est le rappel de liste différé (RLD). Les volumes du cortex entorhinal et de l'hippocampe sont mesurés par une méthode semi-automatique au cours de 2 IRM consécutives chez 22 patients (MMS = 21 ; ET=7,2) et chez des volontaires (MMS = 29 ; ET = 1) appariés en âge, sexe et délai interscans. Le volume intra crânien et celui des hypersignaux de la substance blanche ne sont pas significativement différents entre les deux groupes de sujets. Les *résultats montrent* : chez les patients la croissance annuelle de l'atrophie est plus rapide pour le cortex entorhinal que pour l'hippocampe (7,1 ET=3,2 et 5,9 ET= 2,4 % respectivement) que chez les sujets contrôles (1,4 ET=2,0 et 0,8 ET=1,7 respectivement) ; la dynamique de l'atrophie est corrélée aux troubles mnésiques mais pas au MMS ; la dynamique de l'atrophie dans ces deux structures permet de discriminer entre patients et témoins, alors que seule celle de l'hippocampe permet une meilleure évaluation de l'efficacité thérapeutique.

Commentaires

Pour ces auteurs la perte corticale plus rapide dans le cortex entorhinal témoigne d'un début plus précoce dans cette structure. Cette hypothèse se trouve confortée par la chronologie d'apparition des neurofilaments chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer. Il est bien évident qu'un suivi longitudinal de sujets témoins et de sujets à risque de développer la maladie permettrait de confirmer cette hypothèse. La spécificité des dynamiques à la fois temporelle et spatiale de la perte de substance grise dans la maladie d'Alzheimer se trouve confortée par sa corrélation avec le RLD, spécifique des fonctions mnésiques, et l'absence de corrélation avec le score MMS, qui représente une évaluation globale des fonctions cognitives. Ces résultats semblent en contradiction avec d'autres travaux pour lequel il existe une corrélation entre atrophie corticale et déficit cognitif évalué par le MMS soit parce que les malades de cette dernière étude étaient plus avancés dans la maladie, soit pour des raisons techniques..

En conclusion, s'il existe bien une dynamique spatio-temporelle de l'atrophie corticale spécifique de la maladie d'Alzheimer en relation avec la progression des troubles cognitifs associés à cette pathologie, elle n'est mesurable que par une analyse semi-automatique individuelle des données d'IRM.

Analysé par: Michèle Allard, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

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

6. Elkins JS, Douglas VC and Johnston SC. **Alzheimer disease risk and genetic variation in ACE - A meta-analysis.** *Neurology* 2004;62 (3): 363-368.

Adresse de l'auteur référent: Department of Neurology, University of California, San Francisco, CA 94143-0114, USA. elkinsj@itsa.ucsf.edu

Analyse critique: Risque de maladie d'Alzheimer et variation génétique de l'ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*). Une meta-analyse.

Synthèse

Les facteurs génétiques contribuent au risque de développer une maladie d'Alzheimer (MA). L'Apolipoprotéine E est le seul facteur génétique associé clairement à une augmentation du risque de MA chez les formes de maladie d'apparition tardive. Cependant, il ne contribue que pour la moitié de la contribution génétique totale. La variation génétique de l'ACE (*Angiotensin Converting Enzyme*, ou Angiotensine convertase) pourrait moduler le risque de MA. En effet, des facteurs tels que l'hypertension ou le diabète, qui peuvent être modifiés par l'ACE, ont été trouvés associés au risque de MA. De plus, l'activité de l'ACE dans le liquide céphalo rachidien ou dans le cerveau est différent chez des sujets atteints de MA et des témoins. In vitro, l'ACE inhibe l'agrégation du peptide β amyloïde et la formation de plaques. Le polymorphisme du gène de l'ACE est dû à une délétion (allèle D) ou une insertion (allèle I) dans l'intron 16 (partie non codante) du gène. Les allèles D et I sont codominants et on observe une augmentation du niveau d'ACE sérique avec chaque allèle D présent chez un individu. Dans le cas de la MA, les génotypes II et ID ont été associés à une augmentation du risque de MA. Mais ces résultats n'ont pas toujours été répliqués. Dans le domaine de l'association génétique, de telles discordances peuvent provenir de nombreux facteurs (biais de publication, sélection des échantillons, biais de confusion, ...). Une meta-analyse sur le sujet peut être plus utile pour identifier les différences systématiques entre études.

23 études indépendantes ont été retenues, représentant 28 échantillons. Un total de 4532 cas et 4329 témoins de 16 pays différents ont été analysés. Un risque plus élevé (OR=1.27 ; $p<0.001$) était associé à la présence d'au moins un allèle I. Le risque était similaire pour les porteurs du génotype II ou ID (OR=1,27). Sur les 28 groupes, 7 avaient trouvé une association avec l'allèle I. Une analyse de sensibilité montre que l'estimation du risque variait entre 1.19 et 1.28, toujours significative. Aucun biais de publication n'a été observé. Quand une stratification sur l'âge a été effectuée, l'association était plus forte (OR=1.54) si l'âge médian était inférieur à 75 ans. Chez les sujets asiatiques, le risque était également plus fort (OR=2.44) que chez les caucasiens (OR=1.18). Tout ceci indique une hétérogénéité des études.

Quand de nombreux gènes candidats sont testés sur une maladie complexe comme la MA, de nombreux faux positifs apparaissent. La meta-analyse est une solution qui permet de réduire le risque de produire des résultats faux-positifs ou faux-négatifs. Ici, la présence de l'allèle I augmente le risque d'environ 30%. Cela reste faible par rapport au risque attribué à l'Apo E. On observe une hétérogénéité liée à l'âge et à l'origine ethnique. L'hétérogénéité crée un doute sur la magnitude et la possibilité de généraliser l'association entre l'allèle I et le risque de MA. Lorsque les études analysant l'ensemble des cas de démence, y compris les cas de démence vasculaire, ou de maladie d'Alzheimer d'apparition précoce ont été incluses, le risque lié à l'allèle I était inchangé (OR=1,30). Cependant, les mécanismes physiopathologiques associant le polymorphisme de l'ACE et la MA restent encore obscures.

Commentaires

Cette meta analyse confirme qu'il existe une association entre le polymorphisme de l'ACE et le risque de MA. Il montre également un effet particulier de l'âge et de l'origine ethnique qui n'avait pas été identifié auparavant. Cependant, de nombreuses inconnues perdurent sur un quelconque mécanisme pathologique de l'ACE sur la MA. De nouvelles études, sur des sous-groupes bien identifiés seront nécessaires, ainsi que des études sur le contrôle d'expression génétique de l'ACE et de ces conséquences.

Analysé par: Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Comprendre la maladie

7. Hwang TJ, Masterman DL, Ortiz F, Fairbanks LA and Cummings JL. **Mild cognitive impairment is associated with characteristic neuropsychiatric symptoms**. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2004;18 (1): 17-21.
Adresse de l'auteur référent: Cummings, MD, UCLA Department of Neurology, 710 Westwood Plaza, Los Angeles, CA 90095-1769. cummings@ucla.edu

Analyse critique: Le *Mild Cognitive Impairment* (MCI) est associé à des symptômes neuropsychiatriques caractéristiques.

Synthèse

Le MCI est défini comme un état transitionnel entre un vieillissement cognitif normal et la maladie d'Alzheimer. Les rares études consacrées à la description neuropsychologique du MCI suggèrent qu'il existerait des modifications comportementales à ce stade. Par ailleurs, on connaît bien les troubles neuropsychiatriques de la maladie d'Alzheimer (MA), parfois précoces, et certains, comme la dépression, semblent constituer des facteurs de risque de survenue de la maladie. L'objectif de cette étude était d'analyser les caractéristiques neuropsychologiques de sujets ayant un MCI et de les comparer avec des témoins normaux et des sujets ayant une maladie d'Alzheimer à un stade modéré (MAM), l'hypothèse de travail pouvant se résumer ainsi : troubles neuropsychologiques observés chez les Sujets normaux < Sujets MCI < Sujets MAM.

Trois groupes ont été constitués : des témoins normaux (TN, MMS=25, âge=54ans), des sujets MAM (critères NINCDS/ADRDA pour une MA probable, MMS=21), des sujets ayant un MCI de type amnésique, recrutés au sein de la consultation mémoire de la clinique universitaire de Los Angeles. Le MCI était défini par l'association d'une plainte mnésique, de fonctions cognitives globales normales, d'une atteinte objective d'au moins un test de mémoire (<moy-1,5DS ajusté sur l'âge et le niveau d'études), avec des iADL normales, en l'absence de démence. La batterie de tests explorait le fonctionnement intellectuel global, l'apprentissage, la mémoire sémantique, la fluence verbale, l'orientation visuospatiale et l'habileté ; elle comportait également la figure de Rey et un test de fluidité et rapidité motrice. Les symptômes neuropsychiatriques étaient évalués avec l'accompagnant du sujet, par l'inventaire neuropsychiatrique (NPI). Cette échelle composite évalue, en fréquence et sévérité, 10 comportements, sur les 4 dernières semaines.

Les effectifs : 28 sujets MCIa, 124 sujets MAM, 50 sujets TN, d'âge comparable (autour de 75 ans) et de niveau d'éducation comparable. Les troubles neuropsychiatriques : globalement, les sujets MCIa présentaient plus de symptômes neuropsychiatriques anormaux que TN ; les principaux troubles observés étaient une dysphorie, une apathie, une irritabilité, une anxiété, une agitation. Il n'y avait pas de différence de sévérité globale sur le score au NPI entre les sujets ayant un MCIa et une MAM, mais on observait significativement plus d'idées délirantes chez les sujets ayant une MAM que chez ceux ayant un MCIa.

La plus grande partie de la discussion est consacrée à la nature des symptômes observés dans les trois groupes : les différences les plus marquées entre les TN et les sujets MCIa portaient sur des troubles de l'humeur, et les différences entre les sujets MCIa et les sujets MAM concernaient des troubles d'ordre psychotique. Les auteurs proposent un parallèle anatomo-clinique, les troubles de l'humeur traduisant selon eux l'atteinte précoce du système limbique, puis l'apparition des troubles psychotiques comme les idées délirantes traduisant l'extension de l'atteinte anatomique aux régions temporo-frontales.

Commentaires

La première partie de l'introduction annonçait un article très didactique, avec une hypothèse de travail bien posée, et une justification bien amenée, le propos étant manifestement de clarifier le concept de MCI, sur le versant des manifestations neuropsychiatriques pouvant s'associer aux troubles cognitifs déjà décrits. Hélas, l'évolution du concept de MCI n'est jamais évoquée et l'on passe du MCI de l'introduction au MCI-amnésique de la méthode sans justification. De même, une seule évolution semble possible ici pour le MCI : la MA, à l'exclusion de toute autre forme de démence ; la stabilité et le retour à la normale ne semblent pas non plus envisageables. Ce point de vue est pourtant discuté actuellement et les options prises pour les analyses auraient au minimum mérité une justification. Sur les modalités de recrutement des sujets ayant un MCI, un biais de sélection vers les formes les plus sévères est probable du fait du recrutement en consultation spécialisée, il est à peine évoqué dans la discussion et très vite écarté ; par ailleurs, la nécessité de respect des ADL (qui correspond à la définition classique du MCI mais est également un point discuté actuellement par certains) exclut du diagnostic de MCI tout sujet ayant une dépendance non cognitive.

Analysé par: Virginie Chrysostome, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

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

8. Lee JH, Flaquer A, Stern Y, Tycko B and Mayeux R. **Genetic influences on memory performance in familial Alzheimer disease.** *Neurology* 2004;62 (3): 414-421.

Adresse de l'auteur référent: R. Mayeux, G.H. Sergievsky Center, Columbia University, 630 W. 168 St., New York, NY 10032; e-mail: rpm2@columbia.edu

Analyse critique: Influences de la génétique sur les performances mnésiques dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

L'objectif de cette étude est d'évaluer la part attribuable aux facteurs génétiques héréditaires dans le fonctionnement cognitif de sujets présentant une MA familiale. Cette question a été examinée antérieurement dans des études de jumeaux indemnes de démences montrant une part génétique expliquant 56 % de la variabilité pour les mémoires déclarative et explicite. L'étude porte sur 266 familles avec des cas familiaux de MA originaires des Caraïbes espagnoles (Dominique et Porto Rico) et a inclus 1036 individus dont 558 présentant une MA, principalement à début tardif. Les particularités de cette population de bas niveau d'éducation sont une limite pour la généralisation des associations observées. Une batterie de tests a permis d'explorer la mémoire verbale, non verbale et visuelle et ses composantes. Les données des tests utilisés pour le diagnostic de MA ont pu aussi être analysées pour évaluer les capacités dans d'autres domaines: raisonnement abstrait, attention, langage, , capacités visuospatiales. L'héritabilité représente la part de variance additionnelle génétique et est comprise entre 0 (pas d'influence génétique) et 1 (influence génétique totale). Dans cette population d'âge moyen 73 ans, sur l'ensemble des sujets, l'héritabilité est modérée à élevée selon les tests de mémoires, après ajustement sur âge, sexe et niveau d'éducation : de 0.34 pour la reconnaissance différée à 0.47 pour le rappel différé, généralement plus bas pour les tests non spécifiques de la mémoire (entre 0.16 et 0.32), les deux coefficients les plus élevés étant dans le domaine visuospatial et langage. Quand l'analyse est limitée aux individus non déments, l'héritabilité la plus forte est retrouvée pour le rappel différé et la "récupération" (consistent long term retrieval). Ces estimations ne sont pas modifiées par la prise en compte du phénotype de l'Apolipoprotéine E.

Commentaires

Cette analyse est basée sur un modèle qui permet de montrer l'héritabilité du fonctionnement cognitif chez des sujets âgés et par une méthode autre que l'étude de jumeaux. La méthodologie est simple et ne prend pas en compte les interactions entre gène et environnement mais elle permet néanmoins de montrer que ce sont surtout des composantes de la mémoire plus que les autres domaines cognitifs qui ont une forte héritabilité. La mémoire est un trait quantitatif complexe et l'étude des facteurs génétiques qui viennent l'influencer ne fait certainement que débiter. La discussion de ce papier permet d'apprendre ou de rappeler au lecteur les différentes composantes moléculaires de la mémoire. Mais surtout, elle ouvre des pistes pour étudier différemment la génétique de la MA dont l'hétérogénéité nous freine peut être pour la mise en évidence de gène. En travaillant sur des phénotypes précis des différentes composantes de la mémoire, nous augmenterons peut être nos chances de repérer les bonnes régions candidates de la MA ou celles impliquées dans le déclin des fonctions mnésiques dans la MA. C'est surtout pour cette perspective que ce papier est intéressant.

Analysé par: Claudine Berr, CMRR Languedoc Roussillon

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Comprendre la maladie

9. Petersen RC. **Challenges of epidemiological studies of mild cognitive impairment.** *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2004;18 (1): 1-2.

Adresse de l'auteur référent: Alzheimer's Disease Research Center, Mayo Clinic, 200 First Street SW, Rochester, Minnesota 55905, USA. peter8@mayo.edu

Analyse critique: Challenge pour l'épidémiologie du MCI.

Synthèse

Il s'agit d'un éditorial de RC Petersen à propos d'un article sur la prévalence du MCI au Japon (The Taijiri project, Meguro et al, *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004 ; 18 :3-10). L'article lui-même ne justifie pas une analyse critique spécifique. RC Petersen aborde certains points importants pour une définition opérationnelle du MCI, notamment pour l'épidémiologie, les essais thérapeutiques et dans le futur pour une éventuelle détection en population. Il considère que l'évaluation objective des troubles de mémoire ne peut se limiter à l'évaluation de 5 mots en rappel libre ou de 3 mots en rappel différés et nécessite une évaluation plus élaborée et plus sensible. La notion de seuil de performance (moins de 1,5 DS au dessous de la moyenne pour l'âge et le niveau d'études) pour objectiver les troubles mnésiques est critiquée. RC Petersen rappelle que la définition du trouble mnésique objectif est avant tout

clinique, basée sur une interprétation des tests par des cliniciens, avec des performances en moyenne autour du seuil précité. Enfin la plainte mnésique ne peut se limiter à une réponse positive à la question : *Do you have any special memory problems ?* RC Petersen conclut en soulignant la difficulté à appliquer des critères cliniques, rétrospectivement sur une base de données en population.

Commentaires

Cet éditorial est très important pour l'épidémiologie du MCI et une application du concept en milieu non spécialisé. Ce point de vue implique l'intervention de cliniciens confirmés pour le diagnostic de MCI en population. Une autre voie est possible en utilisant des outils qui ne nécessitent pas la présence d'un expert mais cette procédure doit impérativement être validée par rapport à des avis d'experts et par rapport à l'évolution des sujets.

Analysé par: Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Accès au résumé anglais : non disponible

Mots-clés: MCI, Autre démence

10. Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T, Vanhanen M, Hallikainen M, Mannermaa A and Soinen H. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: A population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2004;17 (3): 196-203.

Adresse de l'auteur référent: Department of Neuroscience and Neurology, Brain Research Unit, Clinical Research Centre, Mediteknia, University of Kuopio, Kuopio, Finland. susanna.tervo@kuh.fi

Analyse critique: Incidence et facteurs de risque de Mild Cognitive Impairment : étude en population chez des sujets sans déficit cognitif initial suivis pendant 3 ans.

Synthèse

Le MCI peut être considéré comme un prédicteur de maladie d'Alzheimer. Parmi les facteurs de risque de MA, les facteurs vasculaires ont été incriminés à plusieurs reprises. L'apoE4 est également à la fois un facteur de risque vasculaire et un facteur de risque de MA. Cependant, l'association entre facteurs vasculaires, apoE4 et MCI a été peu étudiée, et les études antérieures utilisent des définitions différentes de MCI, limitant les comparaisons.

Objectif : Evaluer l'incidence du MCI en population et étudier l'impact des facteurs démographiques, de l'ApoE4 et des facteurs vasculaires sur le développement d'un MCI.

Méthodes : Etude en population dans un échantillon de 806 finlandais de 60 à 76 ans (taux de participation de 71.2%). Dans cet échantillon, les sujets ni déments ni MCI initialement ont été ré-évalués à 3 ans (taux de suivi de 78%). La visite comportait des informations démographiques, les antécédents médicaux et prise de médicaments, une mesure de la TA, les habitudes de vie, la dépression, les plaintes de mémoire, la CDR et une batterie de tests psychométriques.

La définition du MCI utilisée est celle de Petersen : sujet non déments et avec des fonctions cognitives globales normales (définies par un MMS ≥ 20 !) avec score < 1.5 SD pour au moins un test de mémoire (*Wechsler Memory Scale*) et CDR=0.5. A noter que la plainte n'est pas prise en compte dans leur définition.

Résultats : 66 (8.8%) sujets ont développé un MCI à la fin d'un suivi de 3.26 ans. L'incidence du MCI a été évaluée à 2.59 % (2.06% chez les hommes et 2.95% chez les femmes). Les facteurs associés à la survenue d'un MCI étaient : l'âge élevé (RR=1.08 pour 1 an), un bas niveau d'éducation (en continu, RR=0.79 pour 1 an), la présence d'un ApoE4 (RR=2.04) et le traitement pour HTA (RR=1.86). Les autres facteurs vasculaires (diabète, HTA mesurée, maladie cérébro-vasculaire et maladie cardio-vasculaire (limite)) n'étaient pas significativement associés au MCI. L'effet de l'ApoE4 et de l'HTA traitée semblait additif avec un risque à 3.92 chez ceux ayant ces 2 facteurs (par rapport à ceux n'en ayant aucun).

Discussion : Le développement d'un MCI est influencé par des facteurs génétiques et démographiques, mais également par des facteurs "modifiables" (HTA). L'association entre ApoE4 et MCI n'étant pas modifiée par les facteurs vasculaires suggère que l'effet de l'ApoE ne passe pas par des facteurs vasculaires. Le profil de risque retrouvé pour le MCI est proche de celui de l'AD, suggérant que le MCI est un état intermédiaire entre "normal" et AD.

Commentaires

l'incidence du MCI est relativement élevée dans cette étude dans laquelle la moyenne d'âge est de 68 ans ; pourtant, 22% des sujets n'ont pas été suivis, ce qui sous-estime probablement légèrement cette incidence. Seul le MCI mnésique a été pris en compte, ce qui peut influencer l'effet des facteurs de risque. Il sera intéressant de voir le taux de conversion vers une démence ou une MA dans le suivi de cette étude.

Analysé par: Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Accès au résumé anglais

Mots-clés: MCI, Maladie d'Alzheimer, Pronostiquer