



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 5 (mai 2004)

Nombre de références lues pour ce numéro : 265

Nombre de références retenues pour ce numéro : 12

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 (si disponible)

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. Clare L, Wilson BA, Carter G, Roth I and Hodges JR. **Awareness in early-stage Alzheimer's disease: Relationship to outcome of cognitive rehabilitation.** Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2004;26 (2): 215-226.

Adresse de l'auteur référent: ND

Analyse critique: La conscience des troubles dans les stades précoces de la Maladie d'Alzheimer : relations avec l'efficacité de la réhabilitation cognitive.

Synthèse

Il est souvent décrit que le niveau de conscience des troubles influence les résultats de la réhabilitation chez les patients Alzheimer débutants. Des études rétrospectives et de cas uniques le montrent, mais cela n'a pas été encore montré dans une étude prospective. Cette étude se propose d'explorer les relations entre conscience des troubles de la mémoire et résultats d'une intervention cognitive auprès de 12 patients Alzheimer débutants.

Méthodes. Le programme de réhabilitation consiste en un réapprentissage de visages et de noms. L'évaluation de la conscience des troubles de la mémoire s'effectue à partir d'un nouvel outil : la *Memory Awareness Rating Scale* (MARS) sujet/aidant. De plus, les relations entre conscience et humeur, comportement et fonctions exécutives sont évaluées. Les performances mnésiques sont évaluées par le test de Rivermead. C'est un outil qui permet d'évaluer le fonctionnement mnésique à travers des performances à des épreuves plus en rapport avec des activités de la vie quotidienne qu'à des tâches expérimentales.

La mesure de la conscience est basée sur l'évaluation du fonctionnement mnésique par le patient et par l'aidant dans des situations du quotidien comparables à celles évaluées par le Rivermead et sur l'évaluation par le patient lui-même de ses propres performances à l'épreuve du Rivermead. Cela donne, d'une part, un score de fonctionnement de la mémoire qui combine la cotation de la fréquence avec laquelle le sujet évalue sa capacité à se remémorer des faits de la vie quotidienne proches de ceux évalués par le Rivermead et sa propre évaluation de la comparaison de cette cotation avec celle de la moyenne supposée des personnes de son âge (passation sujet/aidant). D'autre part, un score de performance mnésique est calculé sur la base des réponses aux épreuves du Rivermead, pour lesquelles il est demandé au sujet d'évaluer la qualité de ses réponses par rapport à la moyenne supposée des personnes de son âge.

Les troubles du comportement sont évalués respectivement par la *Behaviour Problems Checklist of the Clifton Assessment Procedures for the Elderly*. Quant aux troubles de l'humeur, ils sont évalués à partir d'une échelle d'anxiété et de dépression (HADS). Les troubles exécutifs sont évalués par une batterie assez exhaustive de tests reprenant toutes les composantes du fonctionnement exécutif : planification, organisation, initiation, inhibition, attention sélective et divisée, et mémoire de travail auditivo-verbale.

Résultats. **Relations entre conscience et apprentissage.** Les résultats montrent pour la première fois dans une étude prospective qu'un haut niveau de conscience est relié à un meilleur résultat à l'intervention cognitive sur les scores de rappel. **Relations entre conscience et comportement.** La conscience est corrélée à la dépression de l'aidant et aux troubles du comportement, ainsi qu'à un faible score d'autoévaluation de la dépression du patient.

Relations entre conscience et troubles exécutifs. Aucune corrélation entre les scores de conscience et les scores exécutifs n'a pu être mise en évidence, même si une tendance paradoxale a pu être observée entre des mauvais scores exécutifs et de bons niveaux de conscience. Conclusion. Les variations de niveau de conscience dans les stades précoces de la Maladie d'Alzheimer sont en relation avec les symptômes psycho-comportementaux et pas avec les fonctions exécutives. La conscience des troubles peut être utilisée comme facteur prédictif d'efficacité de la réhabilitation cognitive, et peut aider les cliniciens à sélectionner les interventions les plus appropriées aux stades précoces de la maladie.

Commentaires

Cet article est doublement intéressant : il présente un outil d'évaluation de la conscience des troubles de la mémoire qui fait le tour de la question au plan théorique (MARS) ; il montre les applications directes de l'usage de cet outil dans une situation de réhabilitation cognitive qui actuellement est un sujet controversé.

Analysé par: Valérie LAFONT, Christelle BERTOGLIATI, CMRR PACA

Accès au résumé anglais : ND

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Suivre et prendre en charge le patient, Neuropsychologie

2. de la Torre JC. **Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics.** The Lancet Neurology 2004;3 (3): 184-190.

Adresse de l'auteur référent: Institute of Pathology, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio 44106, USA. jdelator@nctimes.net

Analyse critique: La maladie d'Alzheimer est-elle une affection neurodégénérative ou vasculaire? Données, dogme et dialectique.

Synthèse

Objectifs : (i) présenter les arguments pour ou contre soit du dépôt amyloïde soit de l'hypoperfusion cérébrale comme voie d'initiation de la MA sporadique. (ii) résumer les raisons pour lesquelles la cause et les moyens de guérir la MA demeurent une interrogation. Méthodes : Opinion personnelle étayée par des articles choisis par l'auteur. Résultats : Proposée en 1991, l'étiologie neurodégénérative repose sur le rôle délétère de (1) la forme insoluble la protéine β -amyloïde (β -a), principal constituant des plaques séniles (PS) et (2) des éléments neurofibrillaires dont la protéine Tau. 4 éléments majeurs sont en faveur de l'hypothèse que les dépôts β -a sont les instigateurs de la MA (1) les lésions neurofibrillaires sont insuffisantes pour induire la production de PS (2) les souris transgéniques ont plus de protéines tau mais une densité normale en PS (3) le gène de l'apoptine E semble être impliqué dans le métabolisme de la β -a (4) le catabolisme et la clairance de la β -a peuvent être un facteur de risque pour un début tardif de la MA. Les 2 arguments majeurs contre cette hypothèse amyloïde sont que (1) la neurotoxicité du dépôt β -a n'a pas été mise en évidence in vivo (2) puisqu'il est admis que les PS sont les produits de l'altération neuronale, ces PS ne peuvent pas être la cause et l'effet de cette altération neuronale. D'autres éléments sont contre cette hypothèse (1) l'absence de relation entre dépôts β -a et sévérité de la démence, (2) la présence d'une même densité de PS chez des non déments et des sujets MA, (3) le dépôt β -a n'est ni le signe neuropathologique le plus précoce de MA; (4) ni en relation avec les pertes neuronale, métabolique ou synaptique. (5) Des souris ont eu une altération cognitive précédant les dépôts β -a. Ces éléments peu favorables ont motivé la reformulation de l'hypothèse : c'est la forme soluble et non insoluble qui serait la cause de la MA. Bien que l'effet délétère de la forme soluble n'ait pas été établi in vivo, cette hypothèse est compatible avec l'aggravation clinique observée dans la tentative de mise au point d'un vaccin dont le but était de dissoudre les PS. Actuellement ces PS sont considérées plutôt comme un moyen de défense du système nerveux.

L'étiologie vasculaire est soutenue par des arguments épidémiologiques, pharmacologiques et d'imagerie. Les facteurs de risque de la MA décrits dans différentes études (Rotterdam, Kungsholmen, EURODEM, FINMONICA, Honolulu-Asia), dont les plus importants sont les AVC, les cardiopathies et l'athérosclérose, ont en commun l'altération ou la réduction de la perfusion cérébrale. La chirurgie cardiaque ainsi que le trio : cardiopathies, HTA et allèle 4 du gène de l'APOE semblent générer un état vasculaire favorable au développement d'une MA. Tous les médicaments prescrits pour la MA sont capables d'améliorer transitoirement la perfusion cérébrale. Il est possible que les transitoires (i) utilité de ces médicaments et (ii) amélioration des symptômes de MA par des activités mentales et physiques soient expliquées par cet effet. Cependant la triste conclusion est que ni les médicaments ni les activités physico-mentales n'arrêtent la progression de la MA. Le but des nouvelles thérapeutiques devraient être le maintien d'une amélioration suffisante de la perfusion cérébrale pour sauvegarder les neurones d'altérations. Ces thérapeutiques devraient créer une néovascularisation à l'aide de facteurs de croissance, manipulation génétique, chirurgie, ensemencement de cellules endothéliales. Cette dernière technique semble prometteuse puisqu'elle a permis dans le myocarde une néovascularisation proche de la zone infarctée. Néanmoins il reste à prouver la relation des lésions endothéliales des microvaisseaux cérébraux avec une aggravation de la MA et avec un nombre circulant de précurseurs des cellules endothéliales insuffisant. En imagerie fonctionnelle les hypoperfusions temporopariétale, des régions hippocampique et cingulaire sont prédictives de la survenue d'une MA. En plus, des signes indirects tels que la baisse de la capture et d'utilisation du glucose au niveau de l'hippocampe suggèrent que cette hypoperfusion est un signe, voir le plus précoce de la MA.

Conclusion: On pourrait conclure qu'il y a une relation causale entre mécanismes vasculaires et MA sporadique ce qui n'est pas le cas de l'hypothèse amyloïde pour laquelle la cohérence entre les différents arguments n'est pas toujours établie. La prévention de la MA devrait être basée sur le traitement des cardiopathies, des AVC, de l'athérosclérose, l'HTA ainsi que les facteurs de risque accessibles à la chirurgie.

Commentaires

Cet article est un point de vue personnel qui est argumenté par divers articles. Il ne s'agit pas d'une revue complète de tous les travaux sur les MA mais d'articles choisis pour étayer l'opinion de l'auteur qui a de nombreuses publications en faveur de l'étiologie vasculaire et en fait une plaidoirie parfois redondante. Cependant, il expose clairement et de façon bien articulée les différents arguments. L'article bien structuré, convient aussi bien au

lecteur qui veut se limiter aux grandes lignes des arguments qu'à celui qui souhaite en avoir une explication plus approfondie.

Analysé par: Pascale Cowppli-Bony, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

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

3. Deakin JB, Rahman S, Nestor PJ, Hodges JR and Sahakian BJ. Paroxetine does not improve symptoms and impairs cognition in frontotemporal dementia: a double-blind randomized controlled trial. *Psychopharmacology* 2004;172 (4): 400-408.

Adresse de l'auteur référent: B. J. Sahakian. University of Cambridge School of Clinical Medicine, Department of Psychiatry, Addenbrookes Hospital, Box 189, Cambridge, CB2 2QQ, UK. jenny.hall@addenbrookes.nhs.uk

Analyse critique: La paroxétine n'améliore pas les symptômes et altère la cognition dans la démence frontotemporale : un essai randomisé en double-aveugle

Synthèse

La paroxétine a été administrée, à la dose progressivement croissante de 40 mg, à 10 sujets présentant une forme "frontale" classique de démence fronto-temporale, selon une méthodologie de *cross-over* : 6 semaines de placebo puis 6 semaines de paroxétine, ou l'inverse. Des tests informatisés de la batterie CANTAB ont été administrés à la fin de chaque phase, impliquant surtout les fonctions visuo-spatiales (empan, différentes composantes de la mémoire spatiale, reconnaissance) et une tâche de prise de décision impliquant le fait de "parier" (*gamble*). Les mesures comportementales incluaient la *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) et la *Cambridge Behavioral Inventory* (CBI), un questionnaire de comportement, d'activités et cognition dans la vie quotidienne en 81 items, les deux questionnaires étant remplis avec l'aidant. Les 10 sujets sont 7 hommes et 3 femmes, 3 ont moins de 10 de MMS (moyenne non donnée) Seuls 8 sujets ont passé complètement les deux séries de tests. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes pour les mesures comportementales, ni pour les mesures de prise de décision, empan spatial, mémoire de travail spatiale, reconnaissance spatiale, empan verbal (chiffres) et fluence verbale. Par contre, le groupe sous paroxétine a eu de moins bonnes performances que le groupe sous placebo pour les tâches d'apprentissage visuel et la reconnaissance visuelle différée.

Commentaires

Les conclusions d'essais cliniques dans la démence fronto-temporale sont très attendus car ils sont encore rares. En l'absence de tout traitement étiologique pour le moment, les traitements symptomatiques efficaces restent les bienvenus dans cette pathologie.

Plusieurs articles récents, ainsi que la pratique quotidienne, font état d'une certaine efficacité des sérotoninergiques dans les troubles psychocomportementaux des démences fronto-temporales : l'article présent va donc à contre-courant de ces résultats encourageants, obtenus en particulier avec fluvoxamine et trazodone.

Cependant, en plus d'une certaine longueur et d'une lecture assez fastidieuse, cet article n'offre pas les garanties méthodologiques nécessaires. En effet, le nombre de sujets est trop faible, en particulier le nombre de sujets ayant passé les tests dans les 2 conditions : placebo et traitement. De plus, la dose de paroxétine employée est peut-être trop élevée, et le type et la sévérité des troubles psycho-comportementaux, qui sont la principale cible de ces traitements, ne sont pas détaillés : seule une moyenne globale est donnée. Pour toutes ces raisons, il n'est pas possible de tirer de conclusions définitives sur les effets de la paroxétine dans la DFT.

Analysé par: Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Autre démence, Prescrire

4. Feldman H, Scheltens P, Scarpini E, Hermann N, Mesenbrink P, Mancione L, Tekin S, Lane R and Ferris S. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;62 (7): 1199-1201.

Adresse de l'auteur référent: Dr. Howard Feldman, University of British Columbia, S192-2211 Wesbrook Mall, Vancouver, BC V6T 2B5, Canada; e-mail: hfeldman@interchange.ubc.ca

Analyse critique: Symptômes comportementaux dans le Mild Cognitive Impairment (MCI).

Synthèse

Les symptômes psychocomportementaux ne figurent pas parmi les critères du MCI. Leur caractérisation, leur prédictibilité pour la conversion vers la Maladie d'Alzheimer (MA) n'ont pas été établies jusqu'à présent. L'étude *InDDEx*, investigation sur le délai d'apparition du diagnostic de MA est une étude internationale, multicentrique,

longitudinale, randomisée contre placebo pour étudier l'effet de la rivastigmine, sur le délai de la pose du diagnostic clinique de MA et le taux de déclin cognitif chez des patients avec MCI. L'objectif de l'article est de caractériser le spectre des troubles neuropsychiatriques dans InDDEX à l'entrée dans l'étude et d'évaluer leur relation avec d'autres traits du MCI. Méthodes. Les sujets inclus dans l'étude ont entre 55 et 85 ans. Ils sont classés MCI si le score à la *Clinical Dementia Rating Scale* est de 0,5 et si le score mnésique évalué par le *New York University Delayed Paragraph Recall Test* (NYU) est < 9. Sont exclus les sujets diagnostiqués déments et les sujets avec dépression majeure (DSMIV) ou avec symptomatologie dépressive (Hamilton score total >13 et item humeur dépressive ≥1). 1015 sujets ont été randomisés rivastigmine ou placebo, dans 66 centres. Les mesures cognitives comportaient : une évaluation à l'*AD Assessment Scale-cognitive subscale*, au MMS. La détérioration globale est mesurée avec la *Global Deterioration Scale*. A l'entrée dans l'étude, 97,8% des sujets sont situés au niveau 2 ou 3 de l'échelle. Les activités de vie quotidienne sont mesurées avec l'*AD Cooperative Study Activities of Daily Living*. Les évaluations comportementales sont effectuées à partir du *Neuropsychiatric Inventory* (NPI-10 items), ainsi qu'avec la *Beck Depression Inventory* (BDI), une autoévaluation. Une échelle de qualité de vie, *Quality of Life in AD* était administrée à la fois au sujet et à l'accompagnant. A partir du score NPI (nombre d'items présents) deux groupes ont été constitués : NPI+ si présence d'au moins un item comportemental, NPI- si aucun item. Résultats. 59% des sujets ont présenté un score NPI ≥1. Dans ce sous-groupe, 40,1% ont un seul item NPI, 24% deux items, 36% trois items ou plus et se différencie significativement du sous groupe NPI- sur l'ensemble des mesures cognitives, fonctionnelles et globales. Les symptômes présents dans le groupe NPI+ sont dépression, agitation/agression, anxiété, apathie/indifférence, irritabilité, la prévalence de ces symptômes est de 30% dans l'ensemble de la population étudiée. Par ailleurs, 18,9% des sujets NPI+ ont un score supérieur ou égal à 12 à la BDI versus 1,4% dans le groupe NPI-. Conclusions. Les auteurs concluent que des symptômes neuropsychiatriques ont pu être objectivés dans un sous groupe de MCI et apparaissent comme des marqueurs de la sévérité du MCI. Par ailleurs, l'hypothèse d'un taux plus élevé de conversion vers la démence dans ce sous-groupe est posée. Par contre, la question de savoir si les troubles neuropsychiatriques sont des facteurs de risque pour la MA indépendants ou associés au MCI, nécessite des analyses longitudinales dans l'*InDDEX study*.

Commentaires

Le premier intérêt de cette étude est le fait qu'elle repose sur la plus grande cohorte de sujets MCI jamais réalisée jusqu'à ce jour. Les taux de prévalence des symptômes comportementaux dans cette population de MCI sont assez proches de ceux rapportés par la *Cardiovascular Health Study*.

Quelques réserves concernant le 2ème critère de sélection des sujets : les sujets sont inclus dans le groupe MCI en fonction du critère objectif mnésique évalué par le NYU (<9). Si l'on s'appuie sur une expérience française de ce test en Consultation Mémoire, ce cut-off est élevé et pose la question de l'inclusion de sujets à bas niveau d'études sans déficit mnésique objectif, donc de l'hétérogénéité du groupe MCI.

D'une façon générale, cette étude soulève le problème des corrélations entre les différents mode d'évaluation de la symptomatologie clinique : autoévaluation, hétéroévaluation et évaluation faite avec un tiers (informant), ainsi que l'importance de la période de référence pour la mesure. De fait, il est dommage que les auteurs ne mentionnent pas leur période de référence pour la cotation NPI. En tout cas, la population de l'*InDDEX study* a été triée pour exclure la symptomatologie dépressive de type léger à modéré, et l'épisode dépressif majeur (DSMIV). Malgré cela le cluster dépression réapparaît à la NPI (informant) et en autoévaluation (BDI) et il est mis en avant par les auteurs. Cependant, si l'on ne regarde pas seulement la présence, cet item NPI étant présent chez les sujets normaux âgés selon Cumming, mais aussi son intensité (mean score), on remarque qu'il est faible (<1= peu fréquent, et/ou gravité légère) ce qui concorde avec les scores Hamilton dépression bas. Ainsi les auteurs ont isolé un profil MCI NPI+ se caractérisant par la présence d'une symptomatologie à bas bruit sur plusieurs dimensions, dont la dépression, l'irritabilité, et l'anxiété seraient les plus fréquentes. Le suivi longitudinal de ce groupe permettra de tester l'hypothèse de marqueur de gravité pour la conversion démentielle mais aussi de valider les comportements observés à minima à TO de l'étude et leur donner un statut (émergence progressive d'une dépression caractérisée ?, traits stables de personnalité ?, début de modification de la personnalité dans le cadre d'une évolution démentielle ?).

Analysé par: Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: MCI, Diagnostiquer

5. Helbecque N and Amouyel P. **Commonalities between genetics of cardiovascular disease and neurodegenerative disorders**. *Current Opinion in Lipidology* 2004;15 (2): 121-127.

Adresse de l'auteur référent: Service d'Epidémiologie et de Santé Publique, INSERM U508, Institut Pasteur de Lille, France

Analyse critique: Points communs entre la génétique des maladies cardiovasculaire et neurodégénérative.

Synthèse

L'âge et les antécédents familiaux de démence sont des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer communément admis. Quatre gènes sont associés à une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer. Des mutations dans les gènes de l'APP, PS1, PS2 sont exclusivement associées au développement d'une maladie d'Alzheimer d'apparition précoce. Le gène de l'ApoE est associé aux formes précoce ou tardive, et représente le seul facteur de risque génétique de maladie d'Alzheimer d'apparition tardive chez les caucasiens. Le développement d'une maladie d'Alzheimer d'apparition tardive est le résultat de facteurs environnementaux et héréditaires. La grande majorité des cerveaux de sujets atteints de maladie d'Alzheimer ont des lésions vasculaires, suggérant que les facteurs de risque vasculaires sont importants dans l'étiologie de la maladie d'Alzheimer.

Les auteurs passent en revue les résultats récents qui concernent la modulation du risque de maladie d'Alzheimer par des gènes impliqués dans le métabolisme du cholestérol, de l'hypertension, de l'oxydation des lipides ou la détoxification. Beaucoup d'études sont passées en revue, avec un certain nombre de contradictions dans les résultats. La conclusion est qu'au delà de l'ApoE, plusieurs gènes impliqués dans les maladies cardiovasculaires modifient le risque de maladie d'Alzheimer, mais aucun ne peut être associé avec autant de régularité que l'ApoE. Les différences observées entre plusieurs études reflètent les limites des études d'association génétique (taille d'échantillon faible, multiplicité des tests, aspect multifactoriel de la maladie, ...). Mais comme la recherche de gènes en est à ces débuts, l'approche classique combinant la clinique à la biologie intégrera également une dimension de biologie moléculaire. Les frontières actuelles entre les maladies cardiovasculaires et neurologiques vont s'estomper, permettant une meilleure compréhension de la génétique de ces maladies et offrant de nouvelles perspectives de soin et de traitement.

Commentaires

C'est un article très complet, brossant un panorama des différents gènes testés dans le domaine de la maladie d'Alzheimer. Difficile à résumer en raison du grand nombre de gènes testés, il expose sans complaisance les divergences entre études. La bibliographie est commentée, ce qui permet de se référer à plusieurs articles considérés par les auteurs comme essentiels. Cet article est une bonne revue dans le domaine de la recherche de facteurs de risque génétiques cardiovasculaires associés à la maladie d'Alzheimer.

Analysé par: Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

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

6. Larson EB, Shadlen MF, Wang L, McCormick WC, Bowen JD, Teri L and Kukull WA. **Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease**. *Annals of Internal Medicine* 2004;140 (7): 501-509.

Adresse de l'auteur référent: University of Washington and the Group Health Cooperative, Seattle, Washington, USA. l Larson.E@ghc.org

Analyse critique: Survie après un diagnostic de maladie d'Alzheimer

Synthèse

Introduction : Une meilleure connaissance de l'espérance de vie chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA), ainsi que les caractéristiques des patients influençant la survie, permettraient de mieux prévoir les structures de soins. Objectif. Décrire l'histoire naturelle de la MA chez des patients nouvellement diagnostiqués et analyser les facteurs influençant la survie chez ces patients. Méthodes : Un registre de patients atteints de MA a été constitué entre 1987 et 1996, à partir d'une population de 23 000 personnes de 60 ans et plus, ayant eu recours au *Group Health Cooperative*, assurant des soins médicaux aux personnes âgées, à Seattle. Une identification de tous les cas possibles de démence a été réalisée pour les personnes ayant eu recours depuis moins de 1 an à cet organisme de soins. Différentes portes d'entrée pouvant correspondre à un diagnostic de démence ont été étudiées (symptômes type pertes de mémoire, confusion, fugue ; imagerie cérébrale ; consultations spécialisées ou cliniques de la mémoire). Les médecins traitant ont en outre été invités à transmettre tous les nouveaux cas de démence diagnostiqués. Les personnes identifiées ont ensuite été interrogées pour reconstitution de l'histoire clinique,

passation de tests psychométriques, imagerie cérébrale et examen clinique général et neurologique. Après un consensus diagnostic, toutes les personnes répondant aux critères de MA, datant de moins de 1 an, ont été incluses dans ce registre et suivies. 970 patients ont ainsi été identifiés, dont 521 MA probables ou possibles, 174 autres causes de démence et 275 ne remplissant pas les critères de démence à l'inclusion.

Résultats. L'échantillon comportait 54% de sujets de 80 ans et plus et 65% de femmes. La médiane de survie était de 4.2 ans pour les hommes et 5.7 ans pour les femmes. Cette médiane de survie était plus importante pour les sujets les plus jeunes, et pour les femmes quel que soit l'âge. Aucune différence n'était observée en fonction du niveau d'éducation. Les autres facteurs diminuant la survie étaient : troubles de la marche, fugue, diabète, insuffisance cardiaque congestive, MMS bas, score élevé à la *Dementia Rating Scale*, signes frontaux, syndrome extra-pyramidal, chutes, antécédents d'infarctus. Un déclin de 5 points ou plus au MMS sur 1 an était également associé à une survie diminuée. Comparé à la survie de la population américaine, la survie des patients de l'étude était systématiquement diminuée, quelque soit l'âge. Pour exemple, la médiane de survie pour une femme américaine de 70 ans est de 15.7 ans, tandis qu'elle est de 8 ans en cas de MA. Ces chiffres passent à 5.9 ans et 3.9 ans à 85 ans, la différence absolue de survie s'atténuant avec l'âge. Discussion. Les auteurs comparent leurs résultats à ceux de la *Canadian Study* (2001), ayant trouvé une médiane de survie moyenne à 3.3 ans chez les sujets Alzheimer. L'absence d'association entre symptômes psychiatriques et survie pourrait être due à une mauvaise prise en compte de l'évolution des symptômes psychiatriques en fonction du stade de la maladie, les auteurs n'ayant considéré que les symptômes à l'inclusion. Une limite de cette étude est l'extrapolation des résultats, obtenus à partir de personnes incluses dans un système de soins, à l'ensemble de la population.

Commentaires

Cette étude, précisant la survie des personnes atteintes de MA par rapport aux courbes de survie en population permet d'insister sur l'impact de la MA sur la mortalité. Les auteurs comparent essentiellement leurs résultats avec une des rares études ayant montré une survie relativement courte, alors que jusque là la majorité des études s'accordait plutôt sur une survie plus longue (8-10 ans), mais très largement surestimée dans ces études hospitalières pour la plupart. Cette étude, bien que réalisée sur une population particulière (système de soins), semble cependant afficher des résultats proches de la réalité en population.

Analysé par: Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Pronostiquer

7. Lee VMY, Giasson BI and Trojanowski JQ. **More than just two peas in a pod: common amyloidogenic properties of tau and alpha-synuclein in neurodegenerative diseases.** Trends in Neurosciences 2004;27 (3): 129-134.

Adresse de l'auteur référent: The Center for Neurodegenerative Disease Research, Department of Pathology and Laboratory Medicine, and Institute on Aging, the University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104-4283, USA. vmylee@mail.med.upenn.edu

Analyse critique: Les propriétés amyloïdogènes communes à la protéine tau et à l' α -synucléine dans les maladies neurodégénératives.

Synthèse

La maladie d'Alzheimer (MA) et la maladie de Parkinson (MP) sont les maladies neurodégénératives les plus fréquemment associées à des troubles cognitifs et moteurs, respectivement. Elles sont chacune caractérisées par la présence d'inclusions dans les neurones pathologiques au sein de zones particulières du système nerveux central (SNC) : Pour la MA, ce sont les dégénérescences neurofibrillaires, composées de microtubules altérés associés à la protéine tau. Il existe 6 isoformes de protéine tau dans le cerveau humain adulte, produites après épissage alternatif d'un même gène localisé sur le chromosome 17. Les dégénérescences neurofibrillaires ne sont pas spécifiques de la MA, puisque de tels agrégats ont été observés dans d'autres maladies que l'on regroupe maintenant sous le terme générique de tauopathies. Pour la MP, ce sont les corps de Lewy, constitués de fibrilles d' α -synucléine. L' α -synucléine native est une petite protéine prédominant dans les terminaisons présynaptiques du SNC, où elle semble participer à la régulation de la localisation des vésicules dans cette zone et participer à la plasticité neuronale. Là encore, on a observé des lésions proches des corps de Lewy dans d'autres maladies que la MP, et on a défini ainsi le groupe des synucléinopathies (comportant entre autres l'atrophie multi-systématisée (MSA)).

La protéine tau et l' α -synucléine semblent partager d'assez nombreuses propriétés biochimiques et biophysiques en plus de la formation d'inclusions cellulaires : toutes deux sont des protéines neuronales abondantes, présentant une quantité importante de résidus amino-acides chargés et sont fortement solubles dans les tampons aqueux ; elles

ont une longue demi-vie et une bonne résistance à la chaleur ; enfin, toutes deux sont phosphorylées, ces particularités facilitant d'ailleurs leur élongation en fibrilles. Sous forme de fibrilles, elles sont toutes deux détectées par des marqueurs classiques de l'amyloïde : le rouge Congo ou la thioflavine S. Enfin, sous forme de fibrilles, ces deux protéines séquestrent d'autres protéines du cytosquelette et sont détectées dans certaines maladies, comme la MSA, de façon conjointe, dans les inclusions pathologiques des cellules gliales, alors qu'à l'état physiologique, la protéine tau et l' α -synucléine sont à nette prédominance neuronale. Des études in vitro ont permis de montrer que l' α -synucléine est capable de s'auto-polymériser, alors que la protéine tau nécessite la présence de cofacteurs, en particuliers de poly-anions, auxquels peut se substituer l' α -synucléine, au moins in vitro, permettant ainsi d'initier la polymérisation de la protéine tau en fibrilles. Une fois la polymérisation initiée, il semble que la protéine tau et l' α -synucléine aient chacune une action positive sur la propagation de la polymérisation de l'autre (en formant toujours des homopolymères et non des hétéro-polymères). La formation de dépôts amyloïdes en présence de protéine tau et d' α -synucléine semble impliquer un mécanisme en deux étapes principales : une initiation, avec formation de « noyaux » ou « grains » d' α -synucléine, qui mettraient la protéine tau dans une conformation permettant sa polymérisation, correspondant à la deuxième étape, ou propagation de l'amyloïdogenèse.

In vivo, d'autres éléments interviennent probablement, puisque, en particulier, on sait que dans les cerveaux adultes sains, les deux protéines sont localisées dans des compartiments cellulaires différents : la protéine tau est essentiellement liée aux microtubules dans les axones et les corps cellulaires, alors que l' α -synucléine est localisée dans les vésicules présynaptiques. Pour qu'une interaction apparaisse, il faut donc possiblement une première modification de la physiologie cellulaire (par exemple un transport aberrant de l' α -synucléine) modifiant le fonctionnement normal de l'une ou l'autre des protéines, entraînant leur co-localisation aberrante.

Pour les auteurs, l'ensemble des données expérimentales et anatomo-pathologiques rapportées dans l'article indiquent que l' α -synucléine est capable d'entraîner la polymérisation de la protéine tau en fibrille et d'aboutir à la formation de dépôts de substance amyloïde. Dans leur conclusion (qu'ils qualifient eux mêmes de provocante), ils évoquent l'absence d'anomalie de l' α -synucléine décrite chez les patients ayant une mutation de la protéine tau dans les familles de démence fronto-temporale avec syndrome parkinsonien lié au chromosome 17. Pour eux, cela ne signifie pas forcément l'absence de rôle pathogène de l' α -synucléine dans la genèse de la maladie, mais soit un rôle très bref, soit en quantité trop faible pour que les méthodes de détection actuelles soient capables de la détecter...

Commentaires

Manifestement, les auteurs considèrent que les tauopathies et les synucléinopathies sont encore plus proches qu'on ne le dit actuellement, et l'ensemble de l'exposé semble écrit pour démontrer ce point de vue: le rôle promoteur de l' α -synucléine dans la polymérisation de la protéine tau, puis le « jeu » synergique des deux protéines dans la suite du processus pathologique. Il s'agit là clairement d'un article d'opinion, qui a le mérite d'être bien défendu, avec des arguments solides et deux schémas d'une simplicité appréciable. On regrettera seulement que la formation de l'amyloïde ne soit quasiment pas abordée au cours de l'exposé.

Analysé par: Virgine Chrysostome, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

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

8. Letenneur L, Larrieu S and Barberger Gateau P. Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia: a review of epidemiological studies. Biomedicine and Pharmacotherapy 2004;58 (2): 95-99.

Adresse de l'auteur référent: Inserm U 593, case 11, Université Victor Segalen Bordeaux 2, 146, rue Leo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France. Luc.Letenneur@bordeaux.inserm.fr

Analyse critique: Consommation d'alcool et de tabac, facteurs de risque de démence: une revue des études épidémiologiques

Synthèse

Ce papier présente une revue de la littérature sur deux facteurs dont la place en tant que facteurs de risque ou de protection a été et est encore très discutée dans la MA: le tabac et l'alcool

Pour le tabac, les bases biologiques d'un effet protecteur du tabagisme repose sur l'hypothèse d'un déficit cholinergique moins important chez les fumeurs qui sont exposés à la nicotine et ainsi protégés vis à vis de MA. Les études cas-témoins les plus anciennes montraient cet effet protecteur. Les études longitudinales n'ont pas retrouvé cet effet et sont même plutôt en faveur de l'inverse. Dans l'étude longitudinale PAQUID, c'est l'ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'étude qui fait disparaître l'effet protecteur. Et la métaanalyse réalisée par L Launer en

1999 montre même une augmentation du risque (RR=1.74, IC 95%[1.2-2.5]). Pour l'alcool, la première publication sur l'effet protecteur d'une consommation modérée d'alcool a été réalisée dans la population de PAQUID. Elle a depuis été confirmée dans différentes grandes études - *Kungsholmen Project*, *Rotterdam study*, *Canadian Study of Health and Aging*, *Copenhagen City Heart Study*- dont les résultats sont analysés. Mais cette confirmation laisse encore des interrogations quand à la définition même de la modération, très variable d'une population à l'autre, au rôle spécifique du vin par rapport aux autres alcools. Les hypothèses sous-jacentes sont aussi rappelées.

Commentaires

Ce papier illustre bien un problème important pour l'épidémiologie dans une pathologie comme la MA. Nos connaissances ont d'abord reposé dans les années 80-90 sur des enquêtes cas-témoins qui posaient des problèmes majeurs de méthodologie mais étaient les seules disponibles. Parmi ces problèmes, on peut citer la sélection des cas, la difficulté de reconstitution des expositions, les biais de mémorisation, les différences de modalités d'étude des cas et des témoins, l'absence d'ajustement sur des facteurs de confusion qui, aujourd'hui, nous semblent incontournables comme le niveau n'étude. De plus l'hétérogénéité des critères utilisés pour définir démence et MA est certainement venue encore troubler ce tableau. C'est dans ce contexte qu'a été décrit l'effet protecteur du tabagisme dans plusieurs études et dans la méta-analyse du groupe EURODEM. Mais depuis les années 2000, nous pouvons nous appuyer sur les résultats d'enquêtes longitudinales où une partie de ces biais est minimisée et où la définition des cas est beaucoup plus homogène. Et pour l'exemple du tabagisme, c'est une relation contraire à celle des études cas-témoins qui est observée, avec une augmentation du risque de MA.

Pour l'alcool, l'association avec les démences n'apparaissait pas dans les études cas-témoins et c'est uniquement à partir des enquêtes longitudinales qu'a été décrit et confirmé l'effet protecteur d'une consommation modérée. L'intérêt d'une revue comme celle-ci est de nous permettre de comprendre pourquoi et comment nos connaissances en épidémiologie ont pu évoluer pour des facteurs dont l'étude pouvait sembler simple au premier abord.

Analysé par: Claudine Berr, CMRR Languedoc Roussillon

[Accès au résumé anglais](#)

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

9. Sailor K, Antoine M, Diaz M, Kuslansky G and Kluger A. **The effects of Alzheimer's disease on item output in verbal fluency tasks.** *Neuropsychology* 2004;18 (2): 306-314.

Adresse de l'auteur référent: Department of Psychology, Lehman College, City University of New York, Bronx, NY 10468-1589, USA. ksailor@lehman.cuny.edu

Analyse critique: Les effets de la maladie d'Alzheimer sur la production d'items dans des épreuves de fluence verbale

Synthèse

Le principal résultat des publications sur les études comparées de la fluence catégorielle chez des sujets contrôles et des sujets AD concerne la mise en évidence d'une production d'items significativement plus faible chez les sujets AD. Deux hypothèses sont discutées dans la littérature . 1) un déficit structurel de la mémoire sémantique (perte des attributs spécifiques d'un superordonné avec pour conséquence l'affaiblissement de ses liens avec les autres subordonnés de sa catégorie), 2) un ralentissement des processus de rappel. Une deuxième observation, controversée, réside dans la typicité des items produits, les sujets AD produisant moins d'items atypiques que les sujets âgés contrôles. L'objectif de cette étude est double : vérifier que les résultats controversés de la littérature ne soient pas le reflet de petits échantillons, et tenter d'établir une relation entre typicité, atypies, déficit structurel et vitesse de rappel. Méthodes : La population provient de 2 sites (*New York University* et *Oregon*) répartis en 3 groupes de sujets pour le site NYU : un groupe de sujets âgés contrôles (n= 78), un groupe de sujets *AD mild* (n= 74), et un groupe de sujets *AD moderate* (n= 52) ; seuls 2 groupes sont constitués pour le site d'Oregon : 37 sujets âgés contrôles et 32 AD. L'expérience 1 consiste en une tâche de fluence verbale d'une durée de 1mn concernant la catégorie des " prénoms masculins " et des " chaussures " pour le groupe NYU et la catégorie des animaux pour le groupe Oregon. L'analyse des résultats porte sur le nombre de productions, la moyenne de productions typiques et enfin sur l'étude des productions typiques rapportées à leur position sérielle. Les résultats indiquent que la moyenne des productions typiques est plus forte chez les AD que chez les contrôles et que cette différence s'accroît pour les productions finales, ce qui, pour la deuxième partie des résultats ne conforte pas forcément l'hypothèse du déficit structurel. Une dialectique extrêmement subtile et détaillée, s'appuyant sur des notions de probabilité de réponse initiale (IP) et de probabilité cumulative du rappel (CP) pour un item à un temps t (non synthétisable en 2 lignes) conduit à l'expérience 2. Celle-ci est effectuée sur un autre échantillon de sujets : sujets

contrôles âgés (n= 52) et sujets AD (n= 39) et selon une tâche de fluence verbale portant sur les catégories animaux fruits et légumes. Pour les 3 catégories, les résultats présentés dans l'exp.1 sont vérifiés (nombre de productions abaissé chez les AD et moyenne des réponses typiques plus élevée). Enfin, à partir de l'analyse probabiliste, il est observé que la probabilité de produire un item diminue à un rythme plus rapide chez les AD suggérant que la recherche en mémoire chez ces patients se fait à un rythme plus lent que chez les contrôles âgés.

En accord avec les données de la littérature et plus particulièrement avec celles de Rohrer, les résultats de cette étude plaident en faveur à la fois d'un ralentissement d'accès aux items et d'une diminution des items accessibles chez les AD comparativement aux sujets âgés contrôles. Déterminer la présence et/ou la prépondérance d'un processus par rapport à l'autre reste un exercice difficile...c'est ce que démontre cette étude.

Commentaires

La fluence verbale fait partie des tests les plus souvent utilisés en consultation mémoire voire en consultation de première ligne. Il est donc important de connaître les processus cognitifs impliqués dans cette fonction. Il faut noter les points suivants :

1. Dialectique sophistiquée entre structuration de la mémoire sémantique et vitesse de rappel avec une réflexion (classique, mais élégante) sur les liens entre rapidité d'accès et probabilité d'accès à un exemplaire d'une catégorie.
2. Illustration qu'à partir d'une tâche hyper classique et simple on peut tenter d'aller loin dans une interprétation pour peu qu'on s'adresse à des paradigmes et des formules mathématiques somme toute complexes.
3. L'objectif de la démonstration n'est cependant pas définitivement atteint : structure ou vitesse ?
4. Démonstration définitive de l'intérêt de la tâche de fluence verbale catégorielle dans la spécification des AD et dans l'aide au diagnostic de la phase débutante et probablement aussi de la phase précoce.

Analysé par: Michèle Puel, CMRR, CMRR Midi Pyrénées

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Neuropsychologie

10. Swanberg MM, Tractenberg RE, Mohs R, Thal LJ and Cummings JL. **Executive dysfunction in Alzheimer disease.** Archives of Neurology 2004;61 (4): 556-560.

Adresse de l'auteur référent: Jeffrey L. Cummings, MD, UCLA Alzheimer's Disease Center, Department of Neurology, David Geffen School of Medicine at UCLA, 710 Westwood Plaza, Los Angeles, CA 90095-1769. cummings@ucla.edu

Analyse critique: Dysfonctionnement exécutif dans la Maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Les troubles exécutifs sont fréquents dans la démence y compris dans ses phases débutantes. Lorsqu'il s'agit d'évaluer ces déficits chez des patients atteints de MA, les tests traditionnellement utilisés pour tester les fonctions exécutives (FE) sont parfois limités car ils sont trop difficiles pour les patients et entraînent des effets plancher (ex. test de Wisconsin). C'est pourquoi, dans la version révisée de l'ADAS-cog (1997), très utilisée dans les essais thérapeutiques, deux nouvelles tâches ont été ajoutées afin de disposer de tâches relativement simples permettant d'obtenir une mesure des FE. Le but de cette étude est d'estimer la prévalence des troubles exécutifs dans la MA au moyen de ces deux tâches et de déterminer la relation entre la présence de ces troubles et 1) la sévérité de la démence ; 2) le déclin cognitif à 1 an ; 3) les capacités fonctionnelles et 4) l'émergence des troubles du comportement. Méthode. Un échantillon de 137 patients MA a été recruté parmi les sujets de *la English Instruments Protocole of the Alzheimer's Disease Cooperative Study* conçue pour évaluer la pertinence de nouveaux instruments d'évaluation et de suivi dans la MA. Tous les sujets avaient un MMS > à 10. Le groupe de référence est constitué de 64 sujets âgés volontaires dits " cognitivement normaux ". Tous ont été testés à la visite initiale (T0) et lors d'une visite à 12 mois (T12). Les FE sont testées au moyen des 2 tâches de l'ADAS-Cog modifiée : tâche d'attention sélective appréhendée à l'aide d'un double barrage ; tâche de planification au moyen d'un test labyrinthe papier-crayon. La présence d'un trouble exécutif est définie par un score se situant à 1.5 Déviation Standard au dessous du score moyen obtenu par le groupe contrôle. Ces *cut-offs* sont calculés à la fois à la visite initiale et à la visite finale. Les autres mesures comprennent le MMS et la CDR, les capacités fonctionnelles (ADL) et les problèmes de comportement mesurés par l'échelle *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* (CMAI) et la *Behavior Rating Scale for Dementia* (BRSD). Résultats. Les scores aux tâches de barrage et de labyrinthe montrent respectivement que 6% et 2% des normaux présentent des troubles exécutifs à la visite initiale versus 64% et 58 % des MA. En fonction des scores au double barrage, très peu de normaux ou de patients ont été classés comme présentant un trouble exécutif à T0 puis sans trouble exécutif à T12. En revanche avec la tâche de labyrinthe, 22% des MA ont été classés avec trouble exécutif à T0 puis sans trouble exécutif à T12. Pour

cette raison, les auteurs considèrent que le score au double barrage est plus fiable et utilisent ce score dans les études de corrélation. Ils montrent ainsi que les patients MA définis comme ayant un trouble exécutif à T0 présentaient un degré de sévérité plus important (CDR), étaient cognitivement plus bas (MMS), avaient plus de limitations fonctionnelles (ADL) et présentaient plus de troubles psychiatriques à T0 et T12 (l'émergence de troubles psychotiques au cours des 12 mois dans le groupe de patients avec troubles exécutifs était 5 fois plus élevée que dans le groupe sans troubles exécutifs). Ces patients présentaient également un déclin au MMS plus important au cours des 12 mois. Les analyses réalisées à partir des scores à la tâche de labyrinthe mettent en évidence les mêmes associations. Discussion. Les auteurs suggèrent que ces tests - en particulier le test de double barrage - pourraient être très utiles dans la pratique clinique. D'une part, ils permettent d'évaluer les FE sans avoir recours aux tests standards de FE souvent difficiles à faire passer et entraînant des effets planchers. D'autre part, ils permettent de formuler un pronostic sur le devenir des patients. En particulier, ils permettent d'anticiper l'émergence de comportements psychotiques et donc de mieux " piloter " la prise en charge de ces symptômes chez le patient.

Commentaires

Ce travail examinant la relation entre troubles exécutifs de la MA et autres variables comportementales et psychiatriques a un intérêt à la fois scientifique et clinique évident. Les résultats sont clairement exposés et vont dans le sens attendu. Pour apporter plus de force à ce résultat il aurait été toutefois important d'établir la validité concurrente de ce test supposé mesurer les FE : on se demande si les résultats auraient été différents si l'on avait utilisé un autre test de FE (ex. *Trail Making*). En outre, le statut de patients avec ou sans trouble exécutif repose sur un *cut-off* établi à partir d'un échantillon de 64 sujets âgés normaux ; les résultats étant basés sur ce *cut-off*, un échantillon de référence plus large aurait été opportun de même qu'une description plus détaillée du mode de recrutement de ces sujets. La revue de la littérature n'est pas complète.

Analysé par: Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

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

11. Tschanz JT, Corcoran C, Skoog I, Khachaturian AS, Herrick J, Hayden KM, Welsh Bohmer KA, Calvert T, Norton MC, Zandi P and Breitner JCS. **Dementia: The leading predictor of death in a defined elderly population. The Cache County Study.** *Neurology* 2004;62 (7): 1156-1162.

Adresse de l'auteur référent: Dr. J.T. Tschanz, Center for Epidemiologic Studies, 4440 Old Main Hill, Utah State University, Logan, UT 84322-4440; e-mail: joannt@cc.usu.edu

Analyse critique: La démence : principal prédicteur de décès dans une population de personnes âgées. L'étude du Cache County.

Synthèse

Objectifs. Estimer le risque relatif (RR) et la part attribuable (PA) de décès dus à la présence d'une démence dans une population de personnes âgées, en fonction du type et de la sévérité de la maladie. Comparer ce RR et cette PA avec ceux dus à d'autres facteurs de risque de décès connus. Méthodes. L'étude porte sur 4683 sujets de 65 ans et plus, issus de l'étude du *Cache County (Utah)* et suivis pendant 5 ans. Le RR et la PA de décès ont été estimés chez les sujets déments, en fonction du type de démence et de la sévérité de la maladie. Ils ont ensuite été comparés à ceux dus à la présence d'autres maladies (cardiovasculaires, respiratoires, diabète, ...). Les analyses ont été réalisées sur l'échantillon total et en fonction de l'âge : 65-75 ans, 75-85 ans et 85 ans et plus. Résultats. A l'inclusion, 355 (7,6%) étaient déments dont 58% de maladies d'Alzheimer (MA), 15,2% de démences vasculaires, 8,7% de démences mixtes et 17,8% d'autres démences. La mortalité globale était de 26,4% au cours des 5 ans de suivi, significativement plus importante chez les déments (82%) que chez les non déments (22%). La durée de survie médiane d'un patient dément était de 5 ans. Après ajustement sur les facteurs de risque connus, la présence d'une démence était le prédicteur le plus important de décès quel que soit l'âge, avec un RR de 3 par rapport aux sujets non déments. Ce RR de décès dû à la démence était d'autant plus élevé que les sujets étaient jeunes (de 7,3 chez les moins de 75 ans à 2,2 chez les plus de 85 ans). Les autres facteurs de risque de décès étaient la présence de 2 allèles ApoE4 (RR=1,5), d'une maladie cérébrovasculaire (RR=1,3) ou cardiovasculaire (RR=1,4), d'un diabète (RR=1,9), d'une maladie de Parkinson (RR=1,9), d'une pneumonie (RR=1,3) et d'une maladie pulmonaire (RR=1,4). Quel que soit l'âge, le RR de décès était d'autant plus élevé que le stade de la démence était avancé, en particulier chez les sujets de moins de 75 ans. Le RR de décès dépendait également du type de démence avec une tendance différente selon l'âge. Chez les plus jeunes, le type de démence le plus prédicteur de décès était la MA, suivie par les démences mixtes et vasculaires ; alors que chez les plus âgés la démence vasculaire était associée au

risque de décès le plus élevé. La part de décès attribuable à la démence était globalement de 16,6% ; celle attribuable aux autres facteurs de risque de décès était beaucoup moins importante (entre 1,8 pour la maladie de Parkinson et 8,0 pour le diabète). De plus, elle était d'autant plus élevée que le stade de la maladie était avancé et environ trois fois plus importante pour la MA que pour les autres démences. Conclusion. Cette étude montre que la démence est plus prédictive de mortalité que beaucoup d'autres pathologies chroniques et que le risque de mortalité augmente avec le stade de la maladie, ce qui est concordant avec les résultats de la littérature. Le risque relatif de décès encore plus important chez les déments de moins de 75 ans reflète sûrement un risque moindre de décéder d'une autre cause chez ces sujets. La part de décès attribuable à la démence, très élevée dans cette étude, est probablement due à la prévalence élevée de la maladie. La principale limite est le diagnostic des autres maladies, moins précis et moins standardisé que celui de la démence ; de plus la présence d'un cancer n'a pas été recueillie et n'a donc pas pu être incluse dans les modèles.

Commentaires.

Il s'agit d'une étude très bien menée sur un nombre important de sujets qui vient confirmer et préciser des résultats déjà observés dans d'autres cohortes, notamment dans l'étude PAQUID et dans l'étude de Baltimore. La méthodologie est claire, les résultats sont complets et très bien présentés. Cependant, les risques attribuables doivent être interprétés avec précaution car ils sont estimés par une méthode simple qui ne tient pas compte des différents facteurs de confusion. Cet article, en montrant la gravité de la démence par rapport à celle d'autres pathologies, montre une fois de plus qu'il s'agit d'un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés où sa prévalence et son incidence ne cessent d'augmenter. Ils confirment la nécessité d'essayer d'agir de façon préventive sur l'apparition de la maladie.

Analysé par: Sophie Larrieu, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Démence vasculaire, Autre démence, Pronostiquer

12. Verdelho A, Henon H, Lebert F, Pasquier F and Leys D. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia - A three-year follow-up study. *Neurology* 2004;62 (6): 905-911.

Adresse de l'auteur référent: Dr. D. Leys, Stroke Department, Department of Neurology, University of Lille, Roger Salengro Hospital, F-59037 Lille, France; e-mail: dleys@chru-lille.fr

Analyse critique: Symptômes dépressifs après AVC et relations avec la démence

Synthèse

Les troubles dépressifs en post-Accident Vasculaire Cérébral (AVC) sont connus pour augmenter le risque de morbi-mortalité et la survenue d'une démence. Les objectifs de cette étude sont les suivants : déterminer la fréquence, les facteurs de risque, et la durée d'évolution des troubles dépressifs en post-AVC, et leurs relations éventuelles avec la démence. Méthodologie : il s'agit d'une étude prospective portant sur 202 patients (dont 105 femmes) d'âge moyen de 75 ans admis en unité AVC sur le CHU de Lille, et suivis après inclusion pendant 3 ans (suivi au 6ème mois, puis tous les ans). Un questionnaire d'information recueillait les données cliniques et biographiques dans les 48 heures. L'échelle de dépression utilisée était la MADRS (un score supérieur à 7 confirmait la présence de troubles dépressifs) ainsi que des tests neuropsychologiques dont le MMSE. La localisation de l'AVC était précisée par imagerie cérébrale. La sévérité du déficit neurologique, les résultats fonctionnels, et la présence d'une démence étaient quantifiés par l'échelle d'Orgogozo modifiée, portant sur le déclin cognitif chez le sujet âgé.

Résultats : les troubles dépressifs étaient présents chez 43% des survivants après 6 mois, chez 36% après 12 mois, chez 24% après 24 mois et 18% après 36 mois. La sévérité du déficit neurologique à l'admission était un facteur indépendant prédictif de la dépression à 6 mois. Les troubles dépressifs étaient plus fréquents chez les patients aux antécédents de dépression, de démence et de lésions superficielles à droite (mais faible échantillonnage). Un âge plus jeune et des lésions superficielles à droite étaient deux variables associées de façon indépendante à la présence de troubles dépressifs au 36ème mois.

La durée d'évolution des différents troubles dépressifs différait : la tristesse persistait fréquemment à 3 ans d'évolution dans 50% des cas, alors que le ralentissement psycho-moteur, le manque d'énergie, les difficultés de concentration persistaient au 36ème mois chez les patients atteints de démence (de type dysfonctionnement sous-cortico-frontal plutôt que dépression vraie ?). Le choix préférentiel d'un antidépresseur dans l'étude s'est porté sur les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Conclusion : Les troubles dépressifs sont fréquents après un AVC. Leur durée d'évolution varie et dépend du statut cognitif. L'analyse de ces variations apporte sa contribution aux études antérieures portant sur la dépression post-AVC.

Commentaires

L'intérêt de cette étude est la recherche des antécédents de troubles cognitifs ou de dépression chez un sujet présentant un AVC

Les sorties par décès ne sont pas négligeables (ce que reconnaissent les auteurs): 30% à 6 mois, 44% à 3 ans, ce qui réduit d'autant l'échantillon analysé et sa valeur statistique. D'autres sorties d'essai sont également à considérer : par exemple à la visite du 36ème mois, 28% des survivants la refusaient et 7% ont été dans l'incapacité de la réaliser (échantillon de patients plus âgés et présentant des déficits neurologiques plus sévères). D'où la nécessité d'une étude prospective précisant certaines variables (comme la présence de lésions cérébrales superficielles droites et la survenue de troubles dépressifs) sur un échantillon de patients plus important.

Cette étude souligne à la fois l'importance de l'anamnèse clinique chez le sujet âgé (dépression ou maladie démentielle préexistante) et la nécessité de rechercher des troubles de l'humeur et des troubles cognitifs dans le suivi immédiat et à distance des AVC.

Analysé par: Françoise Capriz-Rivière, Patrice Brocker, CMRR PACA

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Autre démence, Comprendre la maladie.