



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 6 (juin 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

Les articles importants sont notés : *A lire absolument !!*



1. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA and Bennett DA. **Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function.** Archives of Neurology 2004;61 (5): 661-666.

Adresse de l'auteur référent: Zoe Arvanitakis, MD, Rush Alzheimer's Disease Center, Rush University Medical Center, Armour Academic Center, 600 S Paulina St, Suite 1020E, Chicago, IL 60612

Analyse critique: Diabète et risque de maladie d'Alzheimer et de déclin des fonctions cognitives.

Synthèse

Introduction. La prévalence du diabète est estimée à 20% chez les personnes de 65 ans et plus. Les résultats antérieurs sur la relation diabète - MA ne sont pas tous concordants, certaines études trouvant une association, d'autres non. Mais peu d'études se sont intéressées à la relation entre diabète et évolution des fonctions cognitives.

Méthodes. 990 sujets de 55 ans et plus participant à la *Religious Orders Study*, étude longitudinale sur la MA. Cette étude a inclus des nones, prêtres et religieux de différents sites aux USA, entre 1994 et 2003. Les sujets inclus ont eu un entretien et examen médical et neurologique, des tests psychométriques avec diagnostic de démence, à l'inclusion et de façon annuelle. Au total 824 sujets ont été inclus. Le suivi moyen est de 5.5 ans. Le diagnostic de diabète est posé sur la prise d'un traitement anti-diabétique et/ou sur les antécédents de diabète rapportés par le sujet. Les variables analysées sont : la survenue d'une démence incidente (analyse par un modèle de Cox) ; l'évolution des fonctions cognitives dans 5 domaines (analysée par 5 modèles de régression linéaire à effets aléatoires) : mémoire épisodique, mémoire sémantique, mémoire de travail, *perceptual* vitesse, capacité visio-spatiale.

Résultats. Au total, 127 sujets étaient diabétiques (à l'inclusion ou lors des suivis) ; 151 ont développé une MA, dont 31 chez des diabétiques. Ajusté sur age, sexe, et éducation, le risque de développer une MA chez les diabétiques était de 1.65 (1.10-2.47) lorsque tous les cas de diabète étaient considérés et de 1.53 (0.96-2.45) en considérant seulement les cas à l'inclusion. L'ajustement sur les antécédents d'AVC ne modifiait pas ces résultats. Sur un index global de performances cognitives, les diabétiques avaient initialement des scores plus faibles mais ne déclinaient pas plus dans le suivi. Ajusté sur age, sexe et éducation le déclin était plus important pour les diabétiques (-0.03 z score/an) uniquement pour le domaine de la vitesse perceptive ; cette différence était cependant significative (p=0.02) uniquement lorsque tous les diabétiques (à l'inclusion et lors du suivi) étaient considérés. Pour tous les autres domaines cognitifs, l'évolution ne différait pas entre diabétiques et non diabétiques.

Discussion. Le mécanisme sous-jacent de l'association entre diabète et MA n'est pas élucidé. Un des mécanismes pourrait être un effet vasculaire (multiples lacunes). Mais d'autres effets du diabète ont été évoqués : effet de l'insuline, association génétique, enzyme de dégradation de l'insuline, produits de glycation ...

Commentaires

Plusieurs critiques ou questions peuvent être formulées pour cette étude : - les causes de démences autres que la MA ne sont pas abordées, alors qu'il s'agit d'une étude de cohorte, avec donc forcément des diagnostics de démence non AD. Exclusion ? - le fait d'avoir inclus tous les diabétiques, lors de l'inclusion ou du suivi, ne permet pas de savoir si le diabète était présent avant l'apparition de la MA. Bien que la tendance soit la même, le résultat est non significatif avec uniquement les diabétiques à l'inclusion. - la proportion de diabétiques non traités (33%) semble relativement importante incluant probablement des sujets à des stades très divers de diabète. - les facteurs d'ajustement sont restreints. Cette étude, avec des résultats à la limite de la significativité mais une puissance relativement faible, ne permet pas réellement de trancher "pour" ou "contre" l'association diabète-MA et n'apporte pas vraiment d'éléments en faveur d'un mécanisme.

Analysé par: Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Neuropsychologie

2. Barbeau E, Didic M, Tramon E, Felician O, Joubert S, Sontheimer A, Ceccaldi M and Poncet M. **Evaluation of visual recognition memory in MCI patients.** Neurology 2004;62 (8): 1317-1322.

Adresse de l'auteur référent: Laboratoire de Neurophysiologie et Neuropsychologie, Inserm EMI-U 9926, Faculté de Médecine, Univ. Méditerranée, Marseille, France. emmanuel.barbeau@medecine.univ-mrs.fr

Analyse critique: Evaluation des capacités de reconnaissance visuelle chez des patients MCI.

Synthèse

Justification. D'après les études histopathologiques effectuées dans la Maladie d'Alzheimer (MA), les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) débutent dans une région du cortex perirhinal puis diffusent vers le cortex entorhinal avant d'atteindre l'hippocampe. Plusieurs études ont montré que la lésion du cortex perirhinal chez le singe entraînait une altération des performances de reconnaissance dans des tâches de mémoire visuelle. Ces deux arguments ont amené les auteurs à tester l'hypothèse d'une altération de la reconnaissance visuelle intervenant très précocement dans le décours de la MA.

Méthodes. La tâche de reconnaissance visuelle utilisée était la DMS48 : 48 images divisées en trois catégories sont utilisées : 1) " items abstraits " (cible + distracteur non verbalisables); 2) " objets appariés " (cible + distracteur sont des objets concrets appartenant à la même catégorie sémantique) ; 3) " objets uniques " (cible et distracteur sont des objets concrets non appariés). Pendant la phase d'encodage, les 48 images sont présentées successivement au sujet qui a pour consigne de dire si l'image présentée contient plus de 3 couleurs. Le sujet effectue ensuite une tâche interférante puis 2 épreuves de reconnaissance où la cible et un distracteur sont présentés simultanément : une épreuve réalisée immédiatement après la tâche interférante et une épreuve différée après un délai d'une heure.

Les autres tests administrés étaient : le MMS, le test de Grober & Buschke, une tâche de fluence verbale et une tâche de raisonnement abstrait. Quatre groupes de patients ont été sélectionnés : 23 patients présentant les critères de MCI " amnésique " de Petersen (2001) ; 30 patients diagnostiqués MA dont 10 patients aux stades légers et 20 patients aux stades modérés ; 20 patients atteints de la maladie de Parkinson ; 40 sujets contrôles.

Résultats. Les niveaux de réussite obtenus par les différents groupes à la DMS48 se classaient dans l'ordre suivant : Contrôles (en moyenne, ils commettent seulement 1 erreur) > Parkinson > MCI > MA légers > MA modérés. Il n'y a pas d'effet de l'âge ou du niveau d'étude. Parmi les autres tests, seules les performances au Grober et Buschke étaient significativement corrélées aux performances à la DMS48. Pour tous les groupes, les performances obtenues pour les stimuli du type " objet unique " sont meilleures que pour les autres types de stimuli mais elles restent significativement plus faibles chez les MCI que chez les Normaux. Un score à 1.5 DS au dessous du score moyen des sujets contrôles permet de classer correctement 92.5% des sujets contrôles, 78 % des MCI, 85% des Parkinson et 100% des MA.

Discussion. Cette étude suggère donc qu'il existe une atteinte précoce de la mémoire visuelle et renforce l'hypothèse de départ faisant le lien entre apparition des DNF dans le cortex perirhinal et les déficits de mémoire visuelle. Ce test présente une bonne sensibilité au MCI tel qu'il a été défini dans cette étude. D'un point de vue pratique, il est facile à faire passer et demande peu de temps. En outre, il permet au patient de toujours fournir une réponse et est donc moins "dévalorisant" que la plupart des tests de rappel verbaux où le patient est conscient de son échec.

Commentaires

L'hypothèse de départ est intéressante et les résultats mettent l'accent sur deux points : la mémoire visuelle serait aussi touchée que la mémoire verbale chez les patients MCI ; ces difficultés sont objectivées dans une tâche où la récupération de l'information ne se fait pas au moyen d'un rappel libre mais d'une reconnaissance, et subsistent dans les essais les plus faciles (essais "objet unique").

Une des limites de l'étude que relèvent d'ailleurs les auteurs, est qu'il est difficile de tirer des conclusions sur la précocité de l'atteinte de la mémoire visuelle dans le décours de la MA car on ne connaît pas le devenir des patients MCI sélectionnés.

Analysé par: Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

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

3. Bourdel Marchasson I, Vincent S, Germain C, Salles N, Jenn J, Rasoamanarivo E, Emeriau JP, Rainfray M and Richard Harston S. **Delirium symptoms and low dietary intake in older inpatients are independent predictors of institutionalization: A 1-year prospective population-based study.** Journals of Gerontology Series A Biological Sciences and Medical Sciences 2004;59 (4): M350-M354.

Adresse de l'auteur référent: Département de Gériatrie Henri Choussat, Hôpital Xavier Arnoz, Pessac Cedex, France. isabel.bourdel-marchasson@chu-bordeaux.fr

Analyse critique: Un syndrome confusionnel et un apport nutritionnel faible sont des prédicteurs indépendants d'entrée en institution chez les patients âgés hospitalisés : étude prospective sur 1 an.

Synthèse

Justification et objectifs. La confusion mentale est un syndrome fréquemment observé chez les patients âgés hospitalisés en soins aigus. Elle est associée à un risque augmenté de décès, d'incidence de la démence, de perte d'autonomie fonctionnelle et d'entrée en institution. L'objectif de l'article est d'évaluer l'impact de la confusion mentale sur le risque d'entrée en institution, indépendamment d'autres composants de la " fragilité " que sont des antécédents de troubles cognitifs, la sévérité de la maladie, la polymédication et la dénutrition.

Méthodes. Tous les patients (N=427) âgés de 75 ans et plus, venant de leur domicile, admis pendant 12 mois consécutifs en gériatrie aiguë ont été inclus, après exclusion des patients transférés ou décédés à l'hôpital. La présence de symptômes de confusion a été évaluée avec le *Confusion Assessment Method* (CAM) à l'entrée et tous les 3 jours. Les antécédents de troubles cognitifs ont été identifiés par interrogatoire du médecin traitant et des proches. Les autres variables incluaient l'indice de comorbidité de Charlson, l'échelle ADL de Katz à l'admission, le poids à l'admission, et une évaluation visuelle par les infirmières de la proportion du plateau (fixé à 1800 kcal/j) consommé. La variable dépendante était l'entrée en institution à la sortie du séjour hospitalier.

Résultats. 27,4% des patients sont entrés en institution. Seuls 230 participants (54%) n'ont présenté aucun épisode de confusion pendant l'hospitalisation. L'analyse multivariée a montré que le sexe féminin, un syndrome confusionnel prévalent, une confusion sub-syndromale prévalente ou incidente, un bas apport nutritionnel (< 600 kcal/j) et le diagnostic de chutes ou d'AVC étaient des prédicteurs indépendants d'entrée en institution, alors que ni l'âge ni l'existence de troubles cognitifs antérieurs n'étaient prédicteurs.

Commentaires

Cet article s'appuie sur le concept de "fragilité" très utilisé par les gériatres mais souvent mal défini. Il montre la forte association entre l'existence d'un syndrome confusionnel en cours d'hospitalisation et le risque d'entrée en institution, sans que l'on puisse parler de causalité. Le devenir à long-terme des patients n'a pas été étudié (c'est la période d'inclusion qui a duré un an, pas le suivi), et tous ceux transférés dans d'autres unités aiguës, souvent les patients les plus graves, ont été exclus. Ces limites peuvent expliquer l'absence de liaison entre l'entrée en institution et les troubles cognitifs trouvée ici, alors que de nombreuses études montrent l'inverse. Le faible apport nutritionnel peut être le reflet de pathologies somatiques (anorexie) ou cognitives (difficultés à porter les aliments à la bouche) sous-jacentes mal prises en compte par l'indice de Charlson. Cependant ce marqueur de risque de dénutrition doit attirer l'attention des familles et des soignants comme indicateur de limite potentielle au maintien à domicile.

Analysé par: Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Pronostiquer

4. de Leeuw FE, Richard F, de Groot JC, van Duijn CM, Hofman A, van Gijn J and Breteler MMB. **Interaction between hypertension, apoE, and cerebral white matter lesions.** Stroke 2004;35 (5): 1057-1060.

Adresse de l'auteur référent: M.M.B. Breteler, Department of Epidemiology and Biostatistics, Erasmus Medical Center, PO Box 1738, 3000DR Rotterdam, The Netherlands. E-mail m.breteler@erasmusmc.nl

Analyse critique: Interaction entre l'hypertension, l'apoE et les lésions cérébrales de la substance blanche

Synthèse

Justificatif. L'Hypertension artérielle (HTA) est associée aux lésions de la substance blanche (LSB) qui sont retrouvées à l'IRM cérébrale, aussi bien chez les sujets âgés déments que ceux sans atteinte cognitive. Le fait que tous les sujets qui ont des facteurs de risque vasculaires (FRV) n'ont pas de LSB suggère que l'apparition de LSB dépend d'une interaction entre FRV et d'autres facteurs notamment génétiques. Les auteurs testent l'hypothèse que l'effet délétère de l'HTA sur la substance blanche (SB) peut être accru par la présence de l'allèle e 4 de l'apoE. L'étude concerne 971 sujets issus de la *Rotterdam study* (RS) et la *Zoetermeer study* (ZS), après exclusion des déments. Seules les LSB subcorticales (SC) et périventriculaires (PV) ont été analysées. (i) En SC le volume des LSB a été calculé. (ii) En PV les LSB ont été évaluées par un score variant de 0 à 9.

Résultats. Indépendamment du génotype de l'apoE, les sujets HTA ont plus de LSB en SC et en PV que les sujets non HTA. Comparés au groupe de référence, les sujets apoE e 4 ont plus de LSB uniquement en SC (et non en PV). Les sujets HTA qui ont un allèle e 4 ont plus de LSB en SC et PV. Une interaction significative ($p = 0,016$) entre apoE e 4 et HTA est retrouvée pour les LSB en SC. En SC, l'allèle e 4 accroît le volume de LSB chez les sujets HTA. Cette interaction HTA et apoE e 4 peut s'expliquer par le fait que la région PV est plus sensible à la baisse du débit sanguin cérébral que la région SC. En PV, l'effet conjoint de cette spécificité anatomique et d'un FRV peut être si prédominant que la présence d'apoE e 4 n'est pas nécessaire à l'émergence de LSB. La SB en région SC peut être plus résistante à l'influence de FRV et c'est probablement que seule la combinaison l'HTA et de l'apoE e4 peut être une cause suffisante pour l'émergence de LSB en région SC.

Conclusion. Les résultats montrent que chez les sujets HTA la présence de l'allèle e 4 de l'apo E augmente le volume de LSB en région subcorticale. Ceci peut être le reflet d'une diminution de la capacité de régénération neuronale chez les sujets qui ont un allèle e 4 de l'apoE.

Commentaires

Cet article est pertinent car il contribue à expliciter le fait que l'HTA est un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, mais l'interprétation qui notifie que tous les sujets HTA indépendamment de leur génotype d'apoE ont plus de LSB dépasse le cadre des résultats qui sont présentés. Cependant l'intérêt de la question posée est bien étayé par le commentaire éditorial qui accompagne l'article. Ce commentaire pose clairement la problématique de l'influence de facteurs génétiques dans les LSB, présente simplement les résultats et les perspectives.

Analysé par: Pascale Coppli-Bony, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Comprendre la maladie

5. Dubois B and Albert ML. **Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease?** Lancet Neurology 2004;3 (4): 246-248.

Adresse de l'auteur référent: Federation de Neurologie and Inserm E007, Hopital de la Salpetriere, Paris, France. b.dubois@psl.ap-hop-paris.fr

Analyse critique: Point de vue : MCI amnésique ou Maladie d'Alzheimer pré-symptomatique ?

Synthèse

Le *Mild Cognitive Impairment* (MCI) permet de nommer un état ne correspondant plus à la normalité mais pas encore à une démence, dans lequel on observe des troubles cognitifs insuffisant pour entraîner un retentissement sur l'autonomie des sujets atteints. Il permet théoriquement d'identifier des sujets à risque de développer une démence dans le futur. Ce concept présente cependant des limites, liées d'une part à des modalités de diagnostic encore mal établies, responsables de données très variables d'une étude à l'autre, et d'autre part à son hétérogénéité étiologique : il semble en effet difficile d'établir des critères spécifiques devant en même temps être assez larges pour englober des causes très diverses. Il est par là même difficile d'envisager une approche thérapeutique univoque et de prédire l'évolution des troubles pour un individu donné.

A ce jour, on peut voir deux intérêts dans un concept tel que le MCI : celui de la population et des grandes études épidémiologiques et celui de l'individu en tant que tel. La question est alors sans doute plus de reconnaître une maladie causale qu'un syndrome, ce qui aura des conséquences sur le pronostic et le traitement proposé à cette personne. C'est déjà ce type de comportement qui est adopté dans le diagnostic des démences, dont on cherche toujours à préciser la cause, sur la base de critères bien définis, associant des arguments anamnestiques, cliniques et paracliniques (tests neuropsychologiques, imagerie, biologie). Les auteurs proposent de procéder de la même façon pour le MCI, et à titre d'exemple, ils donnent une définition du "MCI de type Alzheimer" ou "Maladie d'Alzheimer présymptomatique", qui devrait associer les éléments suivants : plainte mnésique du sujet ou de ses proches ; début progressif ; pas ou peu de retentissement sur les activités de la vie quotidienne (iADL) ; syndrome amnésique de type hippocampique (mauvais rappel libre malgré un bon encodage, rappel différé altéré du fait d'un effet modeste de l'indigence, multiples intrusions) ; persistance des troubles mnésiques lors d'une évaluation ultérieure ; absence de démence ; absence de toute autre cause potentielle de MCI (si besoin, réalisation d'examens paramédicaux : imagerie, biologie...). Les auteurs concluent en proposant de définir de la même façon des MCI de type X, Y ou Z, spécifiques ou "présymptomatiques" de telle ou telle démence, ce qui définirait un nouveau degré de gravité dans chacune des maladies envisagées.

Commentaires

Il est important de rappeler que cet article est un point de vue, et que clairement, le MCI est perçu ici comme la phase présymptomatique de la maladie d'Alzheimer. Même si la proposition de classification en MCI-type Alzheimer, MCI-type X, Y ou Z, semble ne pas exclure les modalités évolutives différentes évoquées par d'autres équipes, les auteurs développent essentiellement sur le MCI-type Alzheimer. On aurait cependant aimé avoir les mêmes propositions pour les MCI-type X, Y et Z....

Analysé par: Virginie Chrysostome, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, MCI

6. Haan MN and Wallace R. **Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context.** Annual Review of Public Health 2004;25 1-24.

Adresse de l'auteur référent: University of Michigan, School of Public Health, Epidemiology, Ann Arbor, Michigan 48104, USA. mnhaan@umich.edu

Analyse critique: Peut-on prévenir la démence ? Le vieillissement cérébral dans un contexte d'étude en population.

Synthèse

La démence est une maladie qui progresse dans le monde. L'OMS estime que 18 millions de personnes sont touchées par la démence en Europe, Afrique, Asie et Amérique latine. Elle estime qu'il y aura 29 millions de cas en 2020.

Cet article propose une revue des facteurs de risque modifiables, sur lesquels une prévention est possible. Les auteurs rappellent le rôle de l'ApoE, en temps que facteur de risque propre, agissant via une modification du profil lipidique (avec risque d'athérosclérose) qui augmenterait le risque de démence, mais aussi en interaction avec d'autres facteurs de risque. C'est donc un facteur à prendre en compte dans le cadre d'une prévention. Les autres facteurs de risque des maladies cardiovasculaires sont également présentés. Les facteurs de risque liés à une exposition environnementale sont abordés (pesticides, intoxication aux métaux tels que l'aluminium, le fer, le zinc, ...) même s'il n'existe pas de base solide pour une action de prévention. Les facteurs nutritionnels sont considérés comme une voie de prévention possible et réaliste. Enfin, les essais ou traitements médicamenteux sont présentés (AINS, traitement anti hypertenseur, hormonothérapie, statines) même si les résultats de ces études n'ont pas montré de succès déterminants.

Commentaires

Cet article propose une revue de littérature de différents facteurs de risque potentiellement modifiables. Il représente une bonne base pour rafraîchir les connaissances dans le domaine. Cependant, il reste relativement factuel et ne propose pas de directions particulières à explorer ou à évaluer.

Analysé par: Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

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

7. Jones RW, Soininen H, Hager K, Aarsland D, Passmore P, Murthy A, Zhang R and Bahra R. **A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease.** International Journal of Geriatric Psychiatry 2004;19 (1): 58-67.

Adresse de l'auteur référent: Research Institute for the Care of the Elderly, St Martin's Hospital, Bath, UK. r.w.jones@bath.ac.uk

Analyse critique: Etude multinationale randomisée de 12 semaines comparant les effets du donépézil et de la galantamine sur des patients Alzheimer.

Synthèse

Cette étude multicentrique (14 centres européens) a évalué la facilité d'utilisation, la satisfaction d'emploi et la tolérance de deux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, le donépézil et la galantamine. Elle était sponsorisée par les laboratoires Eisai Inc., Teaneck, New Jersey, USA et Pfizer Global Pharmaceuticals, Pfizer Inc., New York, USA. Elle a concerné 120 patients âgés de plus de 50 ans, atteints d'une forme légère à modérée de maladie d'Alzheimer (selon les critères DSM IV, NINCDS-ADRDA). Il s'agissait d'un essai randomisé, conduit en ouvert sur 12 semaines. Les patients étaient traités par donépézil (n=64), jusqu'à la dose quotidienne de 10 mg ou par galantamine (n=56), jusqu'à la dose de 24 mg/j. Les patients ont été évalués à l'entrée dans l'étude, puis à 4, 8 et 12 semaines. Les médecins cotuteurs étaient en aveugle du traitement pris. Ces praticiens et les aidants remplissaient un questionnaire de satisfaction. Ces questionnaires étaient complétés par le recueil des effets secondaires indésirables et par une évaluation cognitive et fonctionnelle (activités de la vie quotidienne) effectuée grâce à l'ADAScog, le MMSE et la DAD (*Disability Assesment for Dementia*, Feldman, 2002). Le score global aux deux questionnaires (médecin et aidant) a permis de mettre en évidence une différence significative en faveur du donépézil au terme de l'étude. Il est à noter que les différents items constituant le questionnaire n'étaient pas précisés dans l'article, les auteurs renvoyant à une précédente étude (Wilkinson et al., 2002). Si une différence significative entre les deux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase était observée pour le score global, elle n'existait que pour 4 des 6 items du questionnaire praticien et 3 des 8 items du questionnaire aidant. L'amélioration cognitive, évaluée par le MMSE et l'ADAScog et l'amélioration fonctionnelle, appréciée par la DAD, était significativement plus nette, à 12 semaines, pour le groupe donépézil. La plupart des effets secondaires étaient côtés légers à modérés. 46% des patients sous galantamine ont rapporté des troubles gastro-intestinaux, contre 25% des patients sous donépézil. A la fin de l'étude, 92,2% des patients sous donépézil prenaient la dose maximale, contre 71,4% des patients sous galantamine.

Commentaires

Il est important de noter que cet essai comporte les biais d'une étude réalisée en ouvert. Toutefois, les médecins évaluant la cognition et les activités de la vie quotidienne l'ont fait en aveugle du traitement, des doses employées et des effets indésirables. Par ailleurs, les deux groupes étaient comparables en dehors du sexe ration : 51,6% de femmes dans le groupe donépézil et 71,4% dans le groupe galantamine. La galantamine nécessite une augmentation progressive des doses, par paliers de 4 semaines ; cette progression plus lente pourrait en partie expliquer les différences d'efficacité retrouvées dans cette étude de 12 semaines ; de plus, environ 30% des patients sous galantamine n'étaient pas traités par les doses maximales à la fin de l'étude. Mais une analyse post-hoc a été réalisée pour comparer les patients traités par 10 mg de donépézil et 24 mg de galantamine. Une différence significative entre ces 2 sous-groupes était observée pour l'ADAScog. Par ailleurs, la différence en terme de fréquence de survenue des effets secondaires entre galantamine et donépézil, avait déjà été notée (Wilcock et al., 2003). Enfin, la dose de galantamine employée dans cette étude (24 mg/jour) n'est pas la dose habituellement proposée en France au terme de 12 semaines.

Analysé par: Jacques Touchon, Florence Portet, CMRR Languedoc Roussillon

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Prescrire

8. Laurin D, Masaki KH, Foley DJ, White LR and Launer LJ. **Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia - The Honolulu-Asia Aging Study**. American Journal of Epidemiology 2004;159 (10): 959-967.

Adresse de l'auteur référent: Dr. Lenore J. Launer, Neuroepidemiology Section, Laboratory of Epidemiology, Demography, and Biometry, National Institute on Aging, Gateway Building, 7201 Wisconsin Avenue, Room 3C-309, Bethesda, MD 20892. launerl@nia.nih.gov

Analyse critique: Consommation d'anti-oxydants alimentaires à l'âge adulte et risque de démence incidente à un âge plus avancé.

Synthèse

Objectifs. Etudier l'association entre la consommation d'anti-oxydants alimentaires à l'âge adulte (45-68 ans) et le risque de démence incidente à un âge plus avancé (71 ans et plus).

Méthodes. Les données sont issues d'une cohorte prospective de 8000 hommes adultes recrutés à Hawaï en 1965. A l'inclusion, les sujets ont répondu à un rappel des 24 heures à partir duquel les quantités d'antioxydants (β -carotène, vitamines C et E et polyphénols) consommées ont été estimées et regroupées en quartiles. En 1991, 2459 hommes non déments ont été revus et suivis pendant 6 ans et l'association entre la consommation d'anti-oxydants à l'âge adulte et le risque de démence incidente a ainsi été estimée par un modèle de Cox.

Résultats. Au cours des 6 ans de suivi, 235 sujets ont développé une démence dont 102 maladies d'Alzheimer, 44 démences vasculaires, 38 mixtes et 51 autres démences. Aucune association significative n'est apparue entre la consommation des différents anti-oxydants pris séparément et l'apparition d'une démence, que ce soit dans l'analyse univariée ou après ajustement sur de nombreux facteurs de confusion potentiels dans le modèle de Cox. En revanche, une consommation totale d'anti-oxydants élevée était associée à un risque plus élevé de maladie d'Alzheimer avec ou sans facteur vasculaire (RR=1,82, IC95%=[1,04-3,21]).

Conclusion. Cette étude suggère qu'il n'y aurait pas d'association entre la consommation d'anti-oxydants à l'âge adulte et la survenue d'une démence. Le risque plus élevé chez les sujets ayant une forte consommation totale d'anti-oxydants, résultat assez inattendu, peut s'expliquer par la théorie du "paradoxe anti-oxydant" selon laquelle les antioxydants peuvent devenir pro oxydants lorsqu'ils interagissent entre eux. Le point fort de cette étude est la mesure de la consommation alimentaire réalisée environ trente ans avant le diagnostic de démence. En effet, les sujets ont très peu de risque d'avoir modifié leur comportement alimentaire ou de mal répondre au questionnaire à cause d'une démence débutante. Cependant, on ne peut pas exclure un biais de sélection dû aux sujets ayant rempli le questionnaire alimentaire qui n'ont pas participé à la seconde phase (décès, perdus de vue, refus).

Commentaires

Cette étude, la première dans le domaine à présenter un suivi aussi long, vient s'ajouter à de nombreuses études ayant montré des résultats assez contradictoires sur l'effet protecteur des anti-oxydants. Elle soulève donc la nécessité de continuer les investigations afin de mieux comprendre le rôle des anti-oxydants d'origine alimentaire dans le processus de démence. Les analyses sont ajustées sur de nombreux facteurs de risque de démence ainsi que sur l'apport énergétique total des sujets. Cependant, la mesure de la consommation alimentaire par un unique rappel des 24h est une de ses limites. En effet, la consommation alimentaire sur une journée n'est pas forcément représentative de la consommation habituelle ; de plus, ce rappel des 24h peut refléter une alimentation transitoire et les sujets ont pu changer leurs habitudes en vieillissant, notamment après le passage à la retraite.

Analysé par: Sophie Larrieu, CMRR Aquitaine

[Accès au texte intégral anglais](#)

Mots-clés: Comprendre la maladie

9. Mittelman MS, Roth DL, Coon DW and Haley WE. **Sustained benefit of supportive intervention for depressive symptoms in caregivers of patients with Alzheimer's disease.** American Journal of Psychiatry 2004;161 (5): 850-856.

Adresse de l'auteur référent: Silberstein Institute for Aging and Dementia, Department of Psychiatry, New York University School of Medicine, 550 First Ave., New York, NY 10016, USA. mary.mittelman@med.nyu.edu

Analyse critique: Bénéfice prolongé d'une prise en charge de soutien sur les symptômes dépressifs des aidants de patients Alzheimer.

Synthèse

Objectifs. La *New York University Spouse-Caregiver Intervention Study* a suivi pendant 9,5 ans 406 aidants-conjoint(e) de patients MA, inclus dans 2 cohortes successives qui ont été randomisés sur deux conditions de prise en charge : la première, conseil renforcé et soutien, la seconde, condition contrôle, soin habituel. Les résultats pour la première année de suivi ont été publiés et ont montré un effet bénéfique croissant de l'intervention sur la dépressivité de l'aidant. Cet article a pour but d'analyser les données sur les deux cohortes, en reprenant l'analyse du pattern 0-1an, puis en analysant le suivi 1an-5ans.

Méthodes. Les 406 aidants, tous conjoint(e) d'un(e) patient MA, ont été, par tirage au sort, attribués soit au groupe d'intervention, soit au groupe contrôle. L'intervention était constituée de trois parties : 1- deux sessions de conseils individuels et 4 sessions de conseils avec l'aidant et la famille en début d'étude 2- après le premier entretien de suivi à 4 mois, l'aidant s'engageait à participer à un groupe de soutien hebdomadaire, 3- recours à des conseillers disponibles à la demande. Les aidants du groupe contrôle bénéficiaient des conseils habituels fournis aux familles. Ils étaient libres par ailleurs, de participer au groupe de soutien dont bénéficiait le groupe intervention ainsi que du service conseil à la demande. La mesure de la symptomatologie dépressive était effectuée par la *Geriatric Depression Scale* (GDS). Pour un seuil de 11, 42,5% des aidants à la visite initiale avaient un score supérieur, indiquant une dépression clinique possible. Le schéma de l'étude comprenait une évaluation par entretien téléphonique ou en consultation, avec batterie et questionnaires structurés administrés à la visite initiale, puis la GDS, et une évaluation de la sévérité de la démence du patient (*Global Deterioration Scale*, GDS= 4 léger à 7 sévère), ceci tous les 4 mois la première année de suivi, et tous les 6 mois après.

Résultats. Effet de l'intervention au cours de la première année : le groupe intervention a un score de dépression qui décroît graduellement tandis que celui du groupe contrôle s'aggrave, ces profils apparaissant après le point T4mois. Effet de l'intervention entre 1an et 5ans : l'effet bénéfique de l'intervention se poursuit jusqu'à 3,1ans, le modèle ajusté étant de type linéaire décroissant pour les deux groupes. Cet effet est observé quelque soit le sexe de l'aidant, la sévérité de la démence du patient, et se maintient même après le placement en institution du patient ou son décès. Le groupe contrôle s'améliore dans le temps et ne se distingue plus du groupe traitement à T4ans et T5ans.

Conclusions. Ces résultats suggèrent qu'une prise en charge renforcée de l'aidant du patient Alzheimer- conseil et intervention de soutien- est un traitement efficace pour gérer la détresse psychologique de l'aidant, avec un bénéfice se maintenant sur le long terme.

Commentaires

Ce travail montre l'intérêt d'une prise en charge structurée de l'aidant avec un effet positif sur le long terme. L'étude est bien menée, sur une cohorte importante au départ et en longitudinal. Les mesures sont répétées tous les 4 mois la première année. Un souci de rigueur méthodologique sur le plan statistique est présent : modèles de courbe de croissance appliqués pour mieux gérer les données manquantes, niveau de dépression au départ rentré dans les modèles en tant que covariable. On regrette cependant de n'avoir pas plus d'informations sur les sujets qui ont quitté ou terminé l'étude au cours du suivi, en dehors du fait que les auteurs font état de 20,4% de sortie d'étude. En effet à T3ans, les analyses ont été effectuées sur 80,8% de la population totale de départ, et à T5ans, sur 54,9%. On peut se demander si parmi les aidants qui ont quitté l'étude au cours du suivi, il n'y a pas un certain nombre de sujets dépressifs, et dans ce cas, ces valeurs manquantes pourraient influencer le score. Le groupe contrôle, comme le font remarquer justement les auteurs, est un groupe de référence particulier puisqu'il a pu, à sa guise, bénéficier des services d'aides, offerts par l'étude. Cela pourrait expliquer le profil d'amélioration de la dépressivité observé dans ce groupe. On peut supposer que ce type de prise en charge de l'aidant du patient Alzheimer a joué également sur la dimension anxiété, qui est souvent liée à la dimension dépressive et l'on aurait souhaité avoir une mesure de cette variable.

Analysé par: Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

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

10. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC and Wilson RS. **Dietary fat intake and 6-year cognitive change in an older biracial community population.** *Neurology* 2004;62 (9): 1573-1579.

Adresse de l'auteur référent: Rush Institute for Healthy Aging, Rush University Medical Center, Chicago, IL 60612, USA. Martha_C_Morris@rush.edu

Analyse critique: Consommation de lipides et changement cognitif sur 6 ans dans une population biraciale.

Synthèse

Plusieurs études épidémiologiques ou sur des animaux ont suggéré qu'un régime alimentaire riche en lipides ou hypercholestérolémique est associé au développement de maladies neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer. L'objectif de ce papier est d'analyser l'association entre la consommation de lipides et l'évolution des performances cognitives sur 6 ans chez 2560 sujets sans antécédents d'infarctus, d'accident vasculaire cérébral ou de diabète, de la *Chicago Health and Aging Project* (CHAP).

Méthodes. Les sujets sont issus de l'étude CHAP constituée de 6158 personnes incluses en 1993-97 par un échantillonnage en porte à porte (62% de noirs, 38% de blancs). Les fonctions cognitives ont été évaluées initialement, à 3 ans et 6 ans par 4 tests (MMS, *Digit symbol*, rappel immédiat et différé de mots du *East Boston Test*). Un score composite combinant les 4 scores a été utilisé. Les consommations alimentaires habituelles ont été recueillies par un questionnaire, puis ont été converties en nutriments à partir de tables de composition des aliments. Un modèle de régression à effets aléatoires a été utilisé pour modéliser l'évolution des performances sur 6 ans.

Résultats. Plusieurs analyses ont été effectuées en incluant la consommation de lipides saturés, trans, monoinsaturés et polyinsaturés. Globalement, des consommations élevées de lipides saturés ou trans sont associées à un plus grand déclin cognitif sur les 6 ans de suivi. Un déclin plus faible est associé à des consommations élevées de lipides polyinsaturés, mais cette association était largement expliquée par les taux élevés de vitamine E (fréquemment retrouvée dans les huiles contenant des lipides polyinsaturés) qui semble également associée à un déclin cognitif plus faible. Aucune association n'a été trouvée avec la consommation de lipides totaux, de lipides animaux, végétaux ou de cholestérol.

Commentaires

Un certain nombre d'études épidémiologiques ont montré une relation entre une consommation élevée de lipides saturés et un risque plus élevé de maladie d'Alzheimer, et une réduction de risque pour les lipides polyinsaturés, même si des discordances existent entre études. Peu d'études existent sur l'évolution des performances cognitives. Tous ces résultats donnent un faisceau d'argument qui montre qu'un régime contenant peu de lipides saturés et plus de lipides polyinsaturés pourrait préserver les fonctions cognitives. Mais seuls des essais permettront de montrer qu'un régime alimentaire adapté est associé à la prévention d'une maladie d'Alzheimer.

Analysé par: Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé anglais](#)

Mots-clés: Comprendre la maladie

11. Staff RT, Murray AD, Deary IJ and Whalley LJ. **What provides cerebral reserve?** Brain 2004;127 (Part 5): 1191-1199.

Adresse de l'auteur référent: Roger T. Staff, Department of Bio-Medical Physics and Bioengineering, University of Aberdeen, Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZD, UK. r.staff@biomed.abdn.ac.uk

Analyse critique: Qu'est ce qui contribue à la capacité de réserve cérébrale ?

Synthèse

Les auteurs ont étudié les performances cognitives en mémoire (*Auditory Verbal Learning Test*, AVLT de Rey) et en raisonnement (Matrices de Raven) chez 92 sujets de 79 ans ayant fait l'objet d'une mesure d'intelligence par le Moray House Test à l'âge de 11 ans, puis à 79 ans d'une IRM. Le niveau d'étude et la profession caractérisent selon les auteurs les capacités de réserve actives, alors que la surface du crâne caractérise la capacité de réserve passive. Après ajustement sur le sexe, les performances cognitives à 11 ans et soit la quantité de lésions de la substance blanche (LSB), soit la proportion de cerveau dans la surface totale du crâne (PC), les capacités de réserve actives contribuent pour 5 à 8% aux performances cognitives à 79 ans alors que les capacités passives n'ont pas d'association significatives avec les performances cognitives. La mesure d'intelligence à 11 ans contribue significativement aux performances à 79 ans, surtout pour le raisonnement. Les LSB contribuent uniquement aux performances en raisonnement alors que la PC est associée aux deux fonctions testées. Les auteurs admettent la possibilité de biais de sélection et un manque de puissance dans les analyses statistique.

Commentaires

Bien que difficile à lire en raison de la multiplicité des analyses statistiques, cet article est intéressant en raison de la prise en compte dans l'analyse d'une mesure de l'intelligence à 11 ans chez des sujets de 79 ans. Malheureusement le test utilisé n'est pas décrit. La notion de capacité de réserve active et passive est originale mais aurait mérité plus de développement. Il manque également une analyse univariée qui aurait permis de mieux comprendre les effets des ajustements multiples, notamment entre la mesure de l'intelligence à 11 ans et les capacités de réserve.

Analysé par: Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

[Accès au texte intégral anglais](#)

Mots-clés: Comprendre la maladie

A lire absolument !!

12. Van der Linden M and Juillerat AC. La revalidation neuropsychologique dans la maladie d'Alzheimer à un stade précoce : principes, méthodes et perspectives. Revue Neurologique 2004;160 (4) Part 2 S64-S70.

Adresse de l'auteur référent: Unité de Psychopathologie et Neuropsychologie Cognitive, Université de Genève. martial.vanderlinden@pse.unige.ch

Analyse critique: La revalidation neuropsychologique dans la Maladie d'Alzheimer à un stade précoce : principes, méthodes et perspectives.

Synthèse

Cet article résume les principes de la revalidation neuropsychologique et les différentes techniques utilisées dans la Maladie d'Alzheimer, objet de nombreuses études ces dernières années. Parmi ces études, certaines ont en effet montré qu'il était possible d'influer sur le déclin cognitif des patients au moyen de différentes techniques. Trois orientations sur lesquelles reposera la revalidation neuropsychologique sont exposées.

La première orientation consiste à apprendre au patient à utiliser plus efficacement les fonctions résiduelles des systèmes cognitifs qui sont déficitaires, grâce à l'adoption de stratégies de facilitation comme par exemple, chez un patient présentant des difficultés d'encodage verbal en mémoire épisodique, lui apprendre à encoder préférentiellement les informations à partir d'images mentales.

La deuxième consiste à apprendre ou réapprendre au patient des connaissances spécifiques à un domaine (informations ou habiletés) en exploitant les systèmes mnésiques préservés (par exemple, apprendre ou réapprendre la manipulation d'un appareil ménager en exploitant la mémoire procédurale ou encore apprendre ou réapprendre le nom d'une personne en s'appuyant sur des processus de mémoire implicite). Dans ce cadre, trois techniques peuvent être proposées :

- la technique d'estompage dans laquelle les indices fournis au patient concernant l'information à récupérer sont progressivement estompés, jusqu'à ce que la réponse correcte soit produite en l'absence d'indices ;
- la technique d'apprentissage sans erreur limitant la possibilité de commettre des erreurs en exposant de façon répétée les patients à la réponse correcte plutôt que de leur demander de la deviner ou de la récupérer explicitement;
- la technique de récupération espacée testant la récupération des informations à des intervalles de rétention de plus en plus grands.

La dernière orientation consiste à structurer l'environnement du patient et lui fournir des aides externes (carnet de notes, agendas...) dans le but de réduire l'impact des déficits cognitifs sur les activités quotidiennes. Dans cette perspective, le rôle des proches du patients est fondamental. Les proches peuvent intervenir à plusieurs niveaux : adapter l'environnement physique du patient, l'aider à utiliser les aides externes, les facteurs d'optimisation et les capacités préservées, choisir les bonnes conditions d'interaction avec le patient, ou encore contribuer à préserver une bonne image de soi en valorisant les réussites et minimisant les échecs.

Commentaires

Il s'agit d'un article de synthèse très informatif exposant de manière rapide mais très claire les méthodes de revalidation neuropsychologique applicables aux patients Alzheimer. Les auteurs connaissent parfaitement le domaine tant du point de vue théorique que clinique. Ils mettent l'accent sur des points importants à prendre en compte par les neuropsychologues en charge de ces programmes faisant actuellement l'objet d'une forte demande dans les Centres Mémoire. Ils rappellent notamment la nécessité de concevoir des programmes adaptés à chaque patient après avoir examiné de manière approfondie ses déficits cognitifs, ses capacités résiduelles, ses "préférences" cognitives mais également les facteurs d'optimisation disponibles dans son environnement. En effet, un autre point intéressant de leur exposé réside dans le fait que la revalidation neuropsychologique est conçue en relation étroite avec les proches du patient participant de manière active au programme.

Analysé par: Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

[Accès au résumé français](#)

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Neuropsychologie