



Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie 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

Bibliodémences

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

Volume 2, Numéro 3 (mars 2005)

Nombre de références lues pour ce numéro : 640

Nombre de références retenues pour ce numéro : 12 + 7

La veille bibliographique est réalisée chaque semaine à partir des revues de sommaires des trois éditions des **Current Contents**, éditées par Thomson/ISI : 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's 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 enrichie chaque mois des informations présentées dans les bulletins est disponible sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RIS/RISWEB.ISA>, liste déroulante Search : **Bibliodémences.enl**.

Les bulletins sont archivés sur internet : <http://www.isped.u-bordeaux2.fr>, rubrique **Bibliodémences**

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

Format des références (liste présentée 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. Antoine C, Antoine P, Guermonprez P, Frigard B. **Awareness of deficits and anosognosia in Alzheimer's disease**. *Encephale, Revue de Psychiatrie Clinique Biologique et Thérapeutique* 2004;30(6):570-577.

Adresse de l'auteur référent: Antoine, C; Ctr Hosp Intercommunal Wasquehal; F-59290 Wasquehal; France.
pascal.antoine@univ-lille3.fr

Analyse critique: Conscience des déficits et anosognosie dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Justification et objectif. Face à la complexité du problème, il s'agit de faire une synthèse des études portant sur la conscience des troubles dans la maladie d'Alzheimer, synthèse portant à la fois sur les types de mesure de l'anosognosie, le tableau clinique et les approches théoriques. Résultats. La diversité sémantique relative à l'anosognosie (*anosognosia, lack of awareness, unawareness, lack of insight, denial*) rend compte, en fait, de la diversité des positionnements théoriques et pratiques des cliniciens et explique la difficulté de confronter les recherches et les résultats. Les différentes stratégies de mesure ne sont pas équivalentes et, à ce jour, il manque une comparaison systématique de ces procédures ainsi qu'une analyse fine des biais propres à chacune. La prévalence (de 23% à 75%, dans la maladie d'Alzheimer) est largement fonction des choix méthodologiques et de la définition conceptuelle de l'anosognosie. Sur la nature de l'anosognosie, il semble que l'on puisse dire qu'elle ne peut être considérée comme une entité unitaire. Sur les troubles associés, l'anosognosie est tantôt liée aux troubles de l'humeur et du comportement, tantôt au niveau général de détérioration, au déficit mnésique, à un déficit des fonctions exécutives. Quant aux approches théoriques, elles sont à visée essentiellement descriptive, deux tendances semblent se dégager (dans le champ psychodynamique et en neuropsychologie cognitive), mais aucune n'étant en mesure de rendre parfaitement compte des données cliniques et expérimentales. Conclusions. Il est nécessaire d'envisager plusieurs voies de recherche, tout à la fois méthodologiques (des protocoles longitudinaux, en particulier) et théoriques, en tenant compte de la complexité des situations de vie entraînées par la démence et en développant des modèles de compréhension multifactoriels, où la conscience de soi (et de ses déficits) prend sa place dans l'interaction entre le patient et son environnement.

Commentaires

Cette synthèse bien informée et bien menée nous paraît totalement bienvenue, il est nécessaire de faire le point sur la complexité de cette question de la conscience des déficits dans la maladie d'Alzheimer. Parmi les réflexions et les propositions faites par les auteurs, nous retiendrons l'intérêt de partir d'une définition ouverte et opérationnelle de l'anosognosie, considérant la complexité du symptôme, telle celle de Kotler-Cope et Camp : l'anosognosie est une altération de la capacité à reconnaître la présence ou apprécier la sévérité de déficits dans le fonctionnement sensoriel, perceptif, moteur, affectif et cognitif. L'invitation qu'ils nous font d'orienter désormais les recherches vers une description fine et exhaustive de la conscience des déficits, tenant compte de l'ensemble des fonctions cognitives (et pas seulement de la mémoire), ainsi que d'indicateurs d'adaptation à la vie quotidienne, nous semble également importante. Au niveau clinique, il nous paraît intéressant de noter qu'à travers les nombreux travaux consultés par les auteurs l'hypothèse d'une implication du système frontal est devenue une hypothèse majeure dans l'étude de l'anosognosie.

[Accès au résumé français](#)

Analysé par: Jean Bouisson, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Anosognosie, Neuropsychologie

2. Bertram L, Hiltunen M, Parkinson M, Ingelsson M, Lange C, Ramasamy K, Mullin K, Menon R, Sampson AJ, Hsiao MY, Elliott KJ, Velicelebi G, Moscarillo T, Hyman BT, Wagner SL, Becker KD, Blacker D, Tanzi RE. **Family-based association between Alzheimer's disease and variants in UBQLN1.** New England Journal of Medicine 2005;352(9):884-894.

Adresse de l'auteur référent: Tanzi, RE; MGH E; MIND; 114 16th St; Charlestown, MA 02129; USA. tanzi@helix.mgh.harvard.edu

Analyse critique: Association familiale entre la maladie d'Alzheimer et des variants de UBQLN1.

Synthèse

La maladie d'Alzheimer (MA) est génétiquement complexe. 160 mutations situées dans 3 gènes (APP, PSEN1, PSEN2) ont été identifiées. L'ApoE est un gène de susceptibilité, et ces 4 gènes n'expliquent pas la moitié de la variabilité génétique de la maladie. Pour identifier d'autres gènes, une analyse du génome a été entreprise à partir de l'ADN de familles ayant une personne atteinte. Une liaison génétique a été identifiée sur le chromosome 9, ce qui a conduit à l'analyse plus précise de 3 gènes candidats : ABCA1, APBA1 et UBQLN1. Sujets. Les sujets proviennent de 2 études constituées pour identifier des familles dans lesquelles au moins un sujet est atteint de maladie d'Alzheimer. Dans une étude incluant 1439 sujets de 437 familles avec au moins 2 personnes atteintes, 94% des sujets décédés ont eu une autopsie. Des cerveaux de 25 sujets malades et 17 témoins ont été utilisés pour recueillir de l'ARN, permettant de quantifier l'expression des gènes cibles. Résultats. 58 polymorphismes ont été identifiés sur les 3 gènes, dont 19 informatifs. Les analyses ont permis de montrer une association entre la maladie d'Alzheimer et 2 polymorphismes du gène UBQLN1. Ces 2 polymorphismes situés dans une partie non codante sont proches de l'exon 8, en particulier le polymorphisme UBQ-8i. Lors de la maturation de l'ARN messager du gène, l'exon 8 est manquant, donnant lieu à un transcrit plus court nommé TV2. Une mesure de la quantité relative des 2 transcrits (TV1 normal, et TV2 plus court) a été effectuée sur les cerveaux pour déterminer si le polymorphisme UBQ-8i affecte l'épissage de l'ARNm de UBQLN1. Les 2 transcrits sont exprimés dans les cerveaux, mais TV1 est 10 fois plus présent que TV2. Chez les MA, le rapport TV2/TV1 est plus grand que chez les témoins. L'allèle à risque de UBQ-8i est plus fréquent chez les MA que chez les témoins (28% contre 14.7%, $p=0.15$). Le rapport TV2/TV1 est plus élevé chez les porteurs de l'allèle à risque d'UBQ-8i et augmente avec le nombre d'allèles à risque, indépendamment de la maladie. Discussion. L'ubiquiline 1 est une protéine impliquée dans la régulation de la dégradation des protéines. Elle a la capacité d'inhiber la dégradation in vivo de substrats du protéasome dépendant de l'ubiquitine. Elle a la capacité d'interagir avec les présénilines 1 et 2, et augmente l'accumulation des présénilines in vitro. Une étude a suggéré que l'ubiquiline était impliquée dans la régulation de la mort des astrocytes induite par hypoxie. Dans ce mécanisme de protection, l'ubiquiline doit interagir avec une isomérase à partir d'un domaine qui serait codé par l'exon 8. Le variant TV2 serait donc incapable de lier l'isomérase.

Commentaires

Cette équipe menée par R Tanzi semble avoir trouvé un nouveau gène, mais qui n'est pas causal, impliqué dans la maladie d'Alzheimer, et décrit un nouveau facteur de risque génétique associé à la maladie. Il reste toutefois de nouvelles analyses à produire pour confirmer l'importance de cette association. Comme le précisent les auteurs, il faudra d'autres analyses familiales et des études cas-témoins, et probablement des échantillons de grande taille pour donner à ce gène le même statut que l'ApoE.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par: Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

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

3. Bonin Guillaume S, Zekry D, Giacobini E, Gold G, Michel JP. **The economical impact of dementia**. Presse Médicale 2005;34(1):35-41.

Adresse de l'auteur référent: Michel, JP; Hop Univ Genève; Dept Rehabil & Geriatrie; CH-1226 Geneva; Switzerland. jean-pierre.michel@hcuge.ch

Analyse critique: Impact économique de la démence

Synthèse

L'objet de cet article est de faire le point des connaissances sur l'impact économique de la dépendance en général et de la maladie d'Alzheimer en particulier. Pour ce faire, les auteurs après nous avoir rappelé le contexte épidémiologique et social de la dépendance nous présentent des estimations des coûts de prise en charge de la démence. À la suite de cette présentation générale qui porte principalement sur les pays développés, sont présentées les composantes des coûts (coûts direct, indirect et intangible) ainsi que les structures de prise en charge et les dépenses afférentes. Les auteurs fournissent également des informations sur les dépenses suivant le niveau de gravité. Puis, les auteurs se concentrent sur les études médico-économiques des traitements de la dépendance en montrant que pour l'instant ces études mettent en évidence comme gain une moindre institutionnalisation. L'article présente ainsi des définitions qui permettent de lire les études médico-économiques, les données chiffrées issues d'une synthèse de la littérature et donnent des éléments pour un dialogue constructif entre praticiens et décideurs. En conclusion, les auteurs en appellent au développement de nouvelles analyses pour lever les imprécisions et l'incomplétude entachant les modèles utilisés actuellement et permettre transparence et aide à la décision.

Commentaires

L'article présenté est une bonne synthèse en français pour qui veut s'intéresser à l'impact de la dépendance et à comment les économistes tentent de mesurer l'ampleur des conséquences de ce fléau. Cet article est une revue de l'essentiel des études publiées dans la littérature essentiellement médicale. Les définitions et la présentation des méthodes sont celles qui sont habituellement conseillées. Il aurait fallut préciser que la notion de coût n'a de sens que si l'on précise pour qui, mais aussi pour quel mode de prise en charge et pour quel résultat. Il nous semble que cet article ne peut être qu'un début pour intégrer des données médico-économiques dans un travail d'étude ou de recherche car les articles originaux permettent souvent de mieux comprendre dans quel contexte et en fonction de quelles hypothèses les montants sont obtenus. Par ailleurs, il faut noter que les chiffres produits ne peuvent être comparables d'un pays à l'autre, la valeur monétaire des ressources engagées pour prendre en charge une personne dépendante dépend du volume des ressources utilisées, de l'organisation des soins et du financement et de comment les institutions les valorisent. Or cette valorisation est différente selon les pays. Il devient ainsi difficile de comparer directement les valeurs. Enfin, on regrettera que les auteurs n'insistent pas assez sur la sensibilité des calculs ce qui doit conduire à présenter les hypothèses de construction et une marge d'erreur des calculs. Un l'article à lire mais aussi à approfondir en revenant aux données sources.

[Accès au résumé français](#)

Analysé par: Yves-Antoine Flori, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Démence, Dépendance, Coût, Évaluer l'impact de la maladie en Santé Publique

4. Connelly PJ, Prentice NP, Fowler KG. **Predicting the outcome of cholinesterase inhibitor treatment in Alzheimer's disease.** Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2005;76(3):320-324.

Adresse de l'auteur référent: Connelly, PJ; Univ Dundee; Murray Royal Hosp; Muirhall Rd; Perth PH2 7BH; Scotland. pjc@dementiaresearch.freeserve.co.uk

Analyse critique: Prédire l'effet d'un traitement par anticholinestérasique dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Introduction. Les variables associées au succès des traitements anticholinestérasiques incluent des variables qui peuvent évoluer au cours de l'essai. Ces variables varient entre les essais et toutes ne sont pas toujours prises en compte. Parvenir à caractériser les futurs répondeurs sur des paramètres mesurés en début de traitement serait d'un grand intérêt, compte tenu du coût et du risque d'effets indésirables liés à l'emploi des anticholinestérasiques. Méthodes. L'étude a porté sur une cohorte ouverte de 3 ans dans laquelle 160 patients avec un diagnostic de MA probable, légère à modérée ont été inclus. Les sujets présentant des lésions vasculaires importantes étaient exclus. Les variables recueillies à l'inclusion comprenaient l'âge, la présence de lésions vasculaires, le tabagisme, l'HTA, des mesures du MMSE, des codes de Wechsler, et des mesures des IADL et des troubles du comportement (échelle NOSGER). Une quantification de l'atrophie du lobe temporal médial était réalisée par deux mesures par scanner : l'épaisseur minimale (correspondant à l'hippocampe) et l'épaisseur totale, standardisées sur l'âge par l'application de la formule de Jobst. Ces mesures étaient effectuées par un seul radiologue en aveugle du diagnostic et de la sévérité de la maladie. Les posologies initiales étaient de 5 mg pour le donepezil, 6 pour la rivastigmine et 16 pour la galantamine. La réponse au traitement était mesurée 6 mois après son initiation. La réponse au MMSE était définie par une augmentation de deux points par rapport à la mesure initiale. L'échelle NOSGER servait à définir la réponse sur un critère combiné comportement/IADL (amélioration ou maintien du score le plus élevé). L'amélioration globale était évaluée collégialement par le médecin, le patient et l'aidant. La "bonne réponse" était définie comme l'amélioration d'au moins deux des trois critères. Résultats. Vingt sujets ont été exclus de l'analyse car ils n'avaient pas complété la période de 6 mois. Parmi les 140 restants, 92 étaient des femmes. L'âge moyen était de 76,3 ans et le MMSE à l'inclusion de 22,6. À six mois, 42% des 140 patients étaient "bons répondeurs". Après régression logistique multivariée, seuls le score initial aux codes de Wechsler et l'épaisseur totale standardisée du lobe temporal médial apparaissent significativement associés à la "bonne réponse" au traitement à 6 mois. Ainsi, 56,5% des patients apparaissent bon répondeurs parmi ceux ayant un bon score initial aux Wechsler, 60,4% des patients ayant un bon score initial aux Wechsler et une atrophie modérée. À l'inverse, seulement 31,2% des patients avec un mauvais score initial aux Wechsler sont bons répondeurs, et seulement 6,3% des sujets ayant un mauvais score initial aux Wechsler et une atrophie importante.

Commentaires

La nécessité de caractériser les "répondeurs" est claire, à condition que la définition de la réponse puisse faire l'objet d'un consensus. La méthode présente des faiblesses, surtout concernant le traitement statistique. Les auteurs excluent 20 patients et n'analysent de fait que les facteurs prédictifs de bonne réponse chez les patients ayant complété 6 mois de traitement. C'est-à-dire ceux qui n'ont pas été détériorés au cours des 6 premiers mois. L'étude, en réalisant cette analyse de type per-protocol, apparaît beaucoup moins pertinente. Ces résultats et cette approche constituent cependant un axe intéressant pour de futurs essais.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Antoine Pariente, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Prescrire, Anticholinergiques

5. Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH. **Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease**. *Annals of Neurology* 2005;57(3):381-387.

Adresse de l'auteur référent :Dal Forno, G; Univ Campus BioMed, Via Compositori 130-132; I-00128 Rome; Italy. g.dalforno@unicampus.it

Analyse critique: Symptômes dépressifs, sexe et risque de Maladie d'Alzheimer (MA).

Synthèse

Contexte. Dépression : prodrome de la MA ou facteur de risque (FDR) ? Objectifs. Étudier l'impact de symptômes dépressifs sur le risque de démence incidente et particulièrement de MA. Méthodes. 1357 participants volontaires de la *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, suivis entre 1985 et 1999, tous les deux ans en moyenne 4,4 fois. Symptômes dépressifs évalués à l'aide de la CES-D, à chaque temps du suivi (analysés en variable continue, puis dichotomisés selon deux seuils, ≥ 16 , puis ≥ 20). Démence selon les critères du DSM-III-R et MA selon le NINCDS-ADRDA. Ajustement sur le niveau d'études et certains facteurs vasculaires. Résultats. Les symptômes dépressifs sont associés à un risque accru de démence et particulièrement de MA, mais uniquement chez les hommes. Ce résultat reste significatif, même en prenant le seuil le plus conservateur de la CES-D (≥ 20) et une antériorité d'au moins 4 ans avant le diagnostic de démence (Hazard Ratio_{MA} = 2,63). Les résultats restent inchangés en ajustant sur le niveau d'études et les facteurs vasculaires. Discussion. Les auteurs concluent à un effet différentiel des symptômes dépressifs sur le risque de démence et particulièrement de MA, le sur-risque étant uniquement observé chez les hommes et ce, indépendamment des facteurs vasculaires.

Commentaires

Cet article, contrairement aux commentaires des auteurs n'est pas le premier à montrer une telle différence hommes/femmes (Cf. Fuhrer et al. 2003). Il a le mérite de tester l'effet de la dépression sur le risque de MA à plus ou moins long terme (à l'inclusion, deux et quatre ans et plus avant le diagnostic de démence), en faisant également varier le degré de sévérité de la symptomatologie dépressive selon deux seuils de la CES-D (16 et 20). Le suivi long (14 ans), réalisé à intervalles réguliers et plutôt courts (tous les 2 ans) permet notamment d'étudier l'antériorité de la dépression par rapport à la démence, même si la longue phase pré-clinique de la démence, difficile à délimiter clairement, rend difficile l'identification de l'antériorité d'une pathologie par rapport à l'autre. Les auteurs en concluent malgré tout, que la dépression jouerait davantage comme FDR que comme prodrome de la MA, conclusion qui me semble délicate à ce niveau des analyses. On peut en effet penser que quatre ans avant le diagnostic les sujets sont déjà dans la phase pré-clinique de la démence. L'échantillon, constitué de volontaires, est non représentatif de la population, avec une importante surreprésentation des hommes, un niveau socio-économique plus élevé et une fréquence de la démence plus élevée chez les hommes (9.7% contre 8.5%). La symptomatologie dépressive est elle aussi plus fréquemment observée chez les hommes que chez les femmes, même en prenant un seuil de 16 à la CES-D (qui représente un seuil plutôt bas pour les femmes), alors que l'inverse est observé dans la littérature. Le choix des seuils, la surreprésentation des hommes dans l'échantillon, ainsi que dans le sous-groupe de déprimés font que ces résultats doivent encore être confirmés par d'autres études qui devront être réalisées en population générale.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Karine Pérès, CMRR Aquitaine

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

6. Garrard P, Maloney LM, Hodges JR, Patterson K. **The effects of very early Alzheimer's disease on the characteristics of writing by a renowned author.** Brain 2005;128 Part 2:250-260.

Adresse de l'auteur référent : Garrard, P; Inst Cognit Neurosci; 17 Queen Sq; London WC1N 3AR; England.
p.garrard@ucl.ac.uk

Analyse critique : Effets de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce sur les caractéristiques stylistique de l'œuvre d'un écrivain célèbre.

Synthèse

Les modifications du langage au stade précoce de la MA concernent le manque du mot (anomie), la production et la compréhension de phrases, les connaissances sémantiques puis la syntaxe. De très nombreuses études ont rassemblé des données dans des tâches de fluences, de dénomination ou des tâches plus "écologiques" comme le récit d'histoires bien connues, le langage spontané ou la description d'une scène complexe (le voleur de cookies). L'évolution de l'écriture a pu être rapportée dans l'étude de journaux tenus par des religieuses, pour certaines pendant plus de 50 ans objectivant des changements dans la complexité syntaxique et le contenu sémantique. Les auteurs proposent dans cet article, l'analyse d'un cas unique d'exception, celui de textes produits par Iris Murdoch (1919-1999). Cette immense romancière anglaise avait l'habitude d'écrire ses romans de façon manuscrite et si elle avait de fréquents remords, on sait que l'éditeur n'intervint pas sur certains de ses textes. Le dernier d'entre eux "Le dilemme de Jackson" publié en 1995 rencontra un accueil froid de la critique qui employa des formules très dures du type "le narrateur apparaît distrait" ou "le travail d'une écolière de 13 ans" ou "une économie inhabituelle de style". Une maladie d'Alzheimer fut évoquée en 1996 avec un MMS à 20/30 et les troubles du langage oral rapportés étaient d'emblée importants avec des circonvolutions (pour kangourou, la patiente produisait la réponse : "une magnifique créature qui saute"). La patiente décéda en 1999 et un examen autopsique confirma le diagnostic. Les auteurs ont procédé à l'analyse de trois textes avec un programme informatisé et une étude manuelle d'échantillons. Il s'agit d'un texte de jeunesse publié en 1954 (Sous la Toile), d'un texte de la maturité publié en 1978 (La mer, la mer) et de son dernier roman publié en 1995 (Le dilemme de Jackson). Les auteurs analysent un très grand nombre de paramètres tels que la fréquence des mots, leur répétition, le contexte d'emploi, leurs types, la longueur, l'imageabilité et la familiarité. La question principale posée est de voir si se modifient dès le début de la maladie les caractéristiques lexicales et/ou syntaxiques. Les deux principaux résultats sont l'observation d'une modification du lexique en terme de fréquence des mots (avec une amélioration du premier texte au second puis un appauvrissement) mais pas de leur longueur, et l'absence de modification de la syntaxe. Ce dernier point plaiderait pour la production d'un langage écrit grammaticalement correct en raison de processus automatiques (à l'inverse de la production lexicale sous-tendue par des processus contrôlés) et/ou pour la plus grande distribution corticale de la syntaxe par rapport au lexique.

Commentaires

Cette étude est remarquable. Elle montre toute la valeur d'un cas unique (certes exceptionnel) bien étudié. La démarche savante est extrêmement bien expliquée et est à la portée de toute personne qui s'intéresse à la maladie d'Alzheimer. La question de l'atteinte différente du lexique et de la syntaxe est un problème théorique d'importance et les auteurs fournissent des réponses sans ambiguïté. En outre, la constance de la syntaxe et du lexique (au moins en partie entre les deux premières œuvres écrites à près de 25 ans d'intervalle) sont troublantes en termes de création artistique et de ce qu'est "le style propre" d'un auteur qui en "se répétant" produit néanmoins toujours une œuvre nouvelle ! Ce travail peut aussi être rapproché de l'œuvre d'autres artistes présentant une MA, en particulier des peintres où l'appauvrissement de certains traits a pu être considéré comme "un progrès" par certains critiques alors que dans ce cas, la critique avait unanimement été déçue par le dernier roman d'Iris Murdoch tant il contrastait avec les œuvres précédentes extrêmement complexes et raffinées.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Catherine Thomas-Antherion, CMRR Rhône Alpes

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Cognition

7. Gill SS, Rochon PA, Herrmann N, Lee PE, Sykora K, Gunraj N, Normand SLT, Gurwitz JH, Marras C, Wodchis WP, Mamdani M. **Atypical antipsychotic drugs and risk of ischaemic stroke: population based retrospective cohort study.** British Medical Journal 2005;330(7489):445-448B.

Adresse de l'auteur référent : Gill, SS; St Marys Lake Hosp; Chapel Wing; Room 1-152,340 Union St; Kingston; ON K7L 5A2; Canada. gills@pccchealth.org

Analyse critique: Antipsychotiques atypiques et risque d'accident vasculaire cérébral : étude rétrospective sur une cohorte de population générale

Synthèse

Contexte. Les antipsychotiques atypiques sont fréquemment utilisés pour traiter les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SPCD). De récentes analyses de certains essais cliniques contrôlés utilisant ces médicaments ont fait constater une incidence d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) significativement plus élevée par rapport au placebo, ce qui a conduit à diverses recommandations de l'industrie pharmaceutique et des agences de sécurité sanitaire (AFSSAPS, FDA, UK Committee) de non-utilisation chez des patients atteints de démence. L'inconstance de ce risque selon les études et la difficulté de l'évaluer pour les neuroleptiques conventionnels, aujourd'hui moins utilisés, requièrent d'autres analyses. Objectifs et méthodes. Gill et al ont cherché à évaluer en utilisant une base de données sanitaire canadienne, recensant entre 1997 et 2002 plus de 32000 sujets âgés de plus de 65 ans, atteints de démence, et traités par antipsychotiques conventionnels (neuroleptiques) ou atypiques. Ils ont recherché rétrospectivement s'il existait une différence de taux d'hospitalisation pour AVC selon la famille de médicament utilisée. Résultats. Le risque d'AVC, d'environ 1,5% pour la durée de l'observation, ne diffère ni entre les deux familles d'antipsychotiques, ni entre les divers antipsychotiques atypiques étudiés. Cette absence de différence persiste après ajustement pour les facteurs de risque connus d'AVC. Les résultats sont identiques pour les groupes de patients qui ont eu des renouvellements de prescription, considérés utilisateurs chroniques, ainsi pour ceux recensés depuis 2000 et plus fréquemment traités par antipsychotiques atypiques. Conclusion. Une étude rétrospective réalisée sur une importante cohorte de sujets âgés atteints de démence ne retrouve pas un risque supérieur d'AVC lié à la prescription d'antipsychotiques atypiques par rapport aux neuroleptiques conventionnels.

Commentaires

Cette étude a les limites de beaucoup d'études rétrospectives (peu ou pas de suivi, perdus de vue méconnus, décès non recensés). Du fait du critère principal retenu, certains AVC, notamment légers (les accidents ischémiques transitoires non suivis d'AVC constitués) ou bien létaux sans hospitalisation n'ont pas été recensés, mais il est probable qu'ils représentaient une minorité dans cette population. L'absence de connaissance des posologies et durées de traitement pose d'avantage problème sachant que certains rapports ont suspecté un lien entre risque cérébro-vasculaire et mésusage des antipsychotiques. Néanmoins, les auteurs n'ont pas observé de différence entre les sous-groupes ayant eu des renouvellements de prescription et les usagers ponctuels. L'absence de groupe témoin non traité par antipsychotique ne permet pas d'estimer le risque éventuellement lié à l'ensemble de la classe médicamenteuse. Néanmoins, l'absence d'observation d'une majoration du risque d'AVC avec les antipsychotiques atypiques, y compris chez des patients à haut risque (antécédents d'AVC, de fibrillation auriculaire), dans une étude de cohorte d'une telle ampleur a le mérite de relativiser la portée de quelques études antérieures aux effectifs plus limités qui démontraient le contraire. Les recommandations actuelles de traitement tendent à préconiser par défaut les neuroleptiques conventionnels, en cas de symptômes psychotiques ou d'agitation non amendables par l'approche non pharmacologique. Au vu de leur mauvaise tolérance, notamment neurologique, chez les patients âgés, cette recommandation a justement été considérée comme un pis-aller par la majorité des cliniciens et experts du domaine. Associées au meilleur rapport efficacité/tolérance des antipsychotiques atypiques, les conclusions de cette étude devraient être utilement prises en compte pour les futures règles de traitement des SPCD.

[Accès au texte intégral](#)

Analysé par : Michel Benoit, CMRR Nice, PACA

Mots-clés : Démence, AVC, Prescrire

8. Gilmore GC, Cronin Golomb A, Neargarder SA, Morrison SR. **Enhanced stimulus contrast normalizes visual processing of rapidly presented letters in Alzheimer's disease.** Vision Research 2005;45(8):1013-1020.

Adresse de l'auteur référent : Cronin-Golomb, A; Boston Univ; Dept Psychol; 648 Beacon St, 2nd Floor; Boston; MA 02215; USA. A: alicecg@bu.edu

Analyse critique: L'augmentation des contrastes visuels normalise le traitement de stimuli visuels présentés à des temps rapides.

Synthèse

Justification. La MA s'accompagne non seulement de déficits cognitifs progressifs mais également de déficits visuels dus à des altérations au niveau de la rétine et du cortex visuel. Une étude a montré que 50 % de la variabilité des performances à différents tests cognitifs était expliquée par une tâche évaluant les capacités visuelles de base. En particulier, une sensibilité réduite à la luminosité a été montrée par plusieurs études amenant les auteurs à faire l'hypothèse qu'une diminution de la sensibilité aux contrastes participerait aux mauvaises performances des patients Alzheimer obtenues sur des tests nécessitant le traitement d'informations visuelles. Cette hypothèse est testée sur une tâche de masquage visuel pour lequel l'intensité des contrastes de présentation des stimuli visuels est manipulée. Méthodes. L'étude porte sur 21 patients Alzheimer probables (MMS moyen = 23.5), 29 sujets âgés normaux, et 54 sujets jeunes. La présence d'une dépression, d'une pathologie psychiatrique et d'anomalies visuelles telles que glaucome, cataracte et dégénérescence maculaire étaient les critères d'exclusion. La tâche utilisée est une tâche de masquage visuel. L'expérience se déroule dans une pièce noire et les sujets ont pour consigne d'identifier des lettres apparaissant sur un écran. Ces lettres sont présentées à des temps très brefs (12ms) et sont suivies d'un masque visuel (506ms). La variable manipulée est l'intensité de la luminosité des stimuli présentés allant de 6.9cd/m² à 114.8cd/m² entraînant un contraste plus ou moins fort entre les lettres présentées et l'environnement dans lequel ces lettres doivent être identifiées. Les sujets réalisent 5 sessions successives afin de déterminer le niveau de contraste pour lequel une performance équivalente à au moins 80% de bonnes réponses est obtenue. À la suite de cette phase, les sujets sont évalués sur une dernière phase de test de 20 essais adaptés au niveau de contraste associé au critère de réussite précédemment déterminé. Résultats. Le niveau de contraste nécessaire au critère exigé est différent dans les 3 groupes ; 61% de contraste nécessaire pour les MA, 46% pour les âgés normaux et 14% pour les sujets jeunes. Lors de la phase de test finale, le nombre d'erreurs n'est pas significativement différent entre les groupes. Le pourcentage de contraste nécessaire pour atteindre le critère de réussite exigé est corrélé à la sévérité de la démence mesuré par le MMS. Discussion. Les résultats de cette étude confirment que les performances de patients Alzheimer à une tâche de masquage visuel peuvent être normalisées lorsqu'on augmente le niveau de contraste des stimuli à traiter.

Commentaires

Cette étude montre que des performances basses obtenues à certains tests à modalité visuelle peuvent être parfois attribuées à tort à des troubles des fonctions cognitives supérieures alors qu'en fait ils sont attribuables au moins en partie à des déficits au niveau des étapes précoces du traitement perceptif. Sur le plan de la prise en charge des déficits cognitifs dans la MA, ces résultats sont également intéressants car ils soulignent l'importance de prendre en considération les modalités de présentation du matériel visuel à mémoriser lors d'une tâche d'apprentissage et laissent penser qu'augmenter les contrastes peut améliorer le traitement des informations visuelles chez les patients Alzheimer et ainsi faciliter leur mémorisation.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Neuropsychologie

9. Sacks O, Shulman M. **Steroid dementia: An overlooked diagnosis?** Neurology 2005;64(4):707-709.

Adresse de l'auteur référent : Sacks, O; 2 Horatio St, Apt 3G; New York; NY 10014; USA. mail@oliversacks.com

Analyse critique: Démence liée aux corticoïdes : un diagnostic peu évoqué.

Synthèse

Cet article traite d'un cas clinique de syndrome démentiel secondaire à la prise de corticoïdes. Il s'agit d'un homme, âgé de 72 ans, d'un très haut niveau socio-culturel, encore en activité professionnelle, sans antécédents notables, sauf une hypertension artérielle et un remplacement valvulaire aortique 15 ans plus tôt. A l'occasion d'un diagnostic de rhumatisme inflammatoire, il a été amené à prendre une corticothérapie (20 mg/j), qui s'est avérée très efficace. Satisfait des effets de ce traitement, l'ayant transformé en "jeune homme", le patient a augmenté de lui-même la posologie à 100 mg/j. Il a alors présenté des troubles du comportement, de type maniaque, associés à des troubles cognitifs. L'examen neuropsychologique a mis principalement en évidence une atteinte de la mémoire, du langage et des fonctions visuo-constructives. Le diagnostic de pathologie neurodégénérative, décompensé à l'occasion d'une prise de corticoïdes, a été porté en évoquant plus particulièrement une maladie d'Alzheimer, une démence à corps de Lewy ou une démence fronto-temporale. Un traitement spécifique tentant de couvrir l'ensemble de ces pathologies a été mis en route, ainsi qu'une diminution de la corticothérapie, sans amélioration clinique. Un deuxième avis neurologique a retenu le lien avec la corticothérapie et une décroissance progressive des corticoïdes jusqu'à l'arrêt complet a permis une diminution puis une normalisation des troubles. Un suivi neurologique régulier, pendant plus de deux années, a permis de vérifier la disparition des symptômes cliniques de façon prolongée et donc la réversibilité du syndrome démentiel. Il persistait cependant quelques perturbations cognitives dans les fonctions mnésiques et exécutives suggérant un dysfonctionnement hippocampo-préfrontal sous-jacent. Le patient a cependant pu retrouver une activité professionnelle identique à celle qu'il avait auparavant.

Commentaires

On retiendra de cet article qu'un syndrome démentiel induit par les corticoïdes peut être réversible. Les effets secondaires psychiatriques des corticoïdes sont décrits depuis le début des années 50 et ceux sur les fonctions cognitives, liés à de fortes doses, ont été identifiés en 1984. La présentation clinique de ce patient est typique et imite bien une pathologie neurodégénérative. La réversibilité des symptômes à l'arrêt total de la corticothérapie permet d'imputer la responsabilité des troubles à ce traitement. Le haut niveau socio-culturel pourrait prolonger l'évolution du stade infraclinique de la maladie vers le stade pathologique et rend le diagnostic plus difficile et plus tardif. Il est connu que le taux de cortisol plasmatique des patients atteints d'une démence de type Alzheimer est plus élevé que dans la population moyenne. On peut penser qu'il existe chez ce type de patient une hypersensibilité aux corticoïdes, même chez ceux à un stade infraclinique, comme c'est le cas dans cet article. La persistance des perturbations cognitives chez ce patient laisse supposer qu'il est à un stade infraclinique et qu'il développera probablement à l'avenir une démence. En pratique courante, la prescription d'une corticothérapie chez des patients atteints de démence doit se faire avec précaution pour éviter, entre autres, des situations de crises comme celle décrite ; chez un patient sous corticothérapie présentant des troubles du comportement et a fortiori un syndrome démentiel, l'arrêt de la corticothérapie se discute, voire s'impose dans certains cas. Enfin, on soulignera la nécessité d'un suivi neuropsychologique régulier pour ce type de patient.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Caroline Marquis, CMRR Grenoble Arc-Alpin

Mots-clés : Démence, Prescrire

10. Schroder R, Watts GDJ, Mehta SG, Evert BO, Broich P, Fliessbach K, Pauls K, Hans VH, Kimonis V, Thal DR. **Mutant valosin-containing protein causes a novel type of frontotemporal dementia.** Annals of Neurology 2005;57(3):457-461.

Adresse de l'auteur référent : Schroder, R; Univ Hosp Bonn; Dept Neurol; Sigmund Freud Str 25; D-53105 Bonn; Germany. rolf.schroeder@ukb.uni-bonn.de

Analyse critique : Les mutations du gène de la valosin-containing protein (VCP) responsables d'un nouveau type de démence fronto-temporale

Synthèse

En 2001, Kovach et al. rapportaient quatre familles associant une myopathie à inclusions une maladie de Paget et une démence fronto-temporale (IBMPFD). En 2004 (Watts et al.), l'étude de 13 familles permettait d'identifier des mutations du gène VCP (9q13-p12). La répartition des pathologies était myopathie (82%), Paget (49%), démence fronto-temporale (30 %) avec un âge de début inférieur à 60 ans. Les biopsies musculaires révélaient des agrégats cytoplasmiques marquant VCP. VCP est un membre de la famille AAA des ATPases. Cette protéine est impliquée dans de nombreuses voies biologiques telle la reconstruction de l'enveloppe nucléaire, le cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, la suppression d'apoptose, les mécanismes de transport intranucléaire liés à l'ubiquitine et la dégradation de protéines ubiquitinées par le protéasome. Cet article rapporte la première description neuropathologique du cerveau d'une patiente, porteuse d'une mutation VCP R155C, décédée à 49 ans. La myopathie avait débuté à 46 ans, la démence était sévère à 48 ans. Elle n'avait pas de signe de maladie de Paget. L'examen macroscopique montrait une atrophie fronto-temporale et striatale. La perte neuronale était massive, prédominante dans les couches III et V du cortex. Le résultat principal était dans les neurones pyramidaux restants la présence d'inclusions intranucléaires avec colocalisation du marquage par l'ubiquitine et VCP. Il n'y avait pas d'inclusions intra-cytoplasmiques. Le marquage tau n'était pas significatif (quelques rares neurones marqués seulement par l'anti AT-8). Le taux de VCP évalué en Western blot était comparable à celui d'un sujet contrôle, suggérant que l'expression de VCP n'était pas modifiée. Ces inclusions VCP-ubiquitine intra nucléaires dans les neurones du cortex, et intracytoplasmique des cellules du muscle suggèrent une accumulation de la protéine VCP et des protéines liées à l'ubiquitine et donc une perte de fonction de la protéine VCP.

Commentaires

La maladie autosomique dominante évoquée dans cet article regroupe donc trois pathologies dont les formes héréditaires étaient connues pour leur hétérogénéité génétique. Les myopathies à inclusions héréditaires (MIH) sont caractérisées principalement par l'association de vacuoles bordées à l'examen histologique et d'inclusions neurofilamenteuses nucléaires et cytoplasmiques en microscopie électronique. Elles partagent ces caractéristiques avec les myosites à inclusions sporadiques mais s'en différencient notamment par l'absence d'inflammation. La myopathie peut être proximale ou distale selon les familles. Il existe des formes à transmission récessive et dominante. La maladie de Paget, est la conséquence des anomalies morphologiques et fonctionnelles des ostéoclastes. Elle est le plus souvent sporadique mais il existe des formes à mode de transmission autosomique dominante à pénétrance incomplète. Trois gènes différents (TNFRSF11A, SQTMI, VCP) et des liaisons significatives sur d'autres loci ont été identifiés. SQTMI encode pour la protéine P.62 (Sequestosome 1) qui intervient dans la voie de signalisation NF-kB. Les mutations de SQTMI les plus fréquentes ont pour conséquence d'altérer le domaine d'ubiquitination de p.62. Les mutations de VCP qui concernent les sites de liaison à l'ubiquitine induisent probablement la maladie de Paget par un mécanisme similaire. Parmi les démences fronto-temporales autosomiques dominantes, celles liées aux mutations du gène codant pour la protéine tau (DFT-P17) représentent moins de 10 %, les formes les plus fréquentes sont dans un cadre d'attente "sans signe histologique spécifique". Quelques observations de DFT, dont certaines avec atteinte du motoneurone, sont caractérisées uniquement par des inclusions ubiquitinées (FTLD-U) notamment au niveau du gyrus denté. Dans le cas présent, les inclusions VCP-ubiquitine sont uniquement nucléaires et épargnent le gyrus denté. Des observations supplémentaires sont nécessaires avant de statuer sur la répartition anatomique et intracellulaire des inclusions des DFT par VCPathie. Ces mutations de VCP élargissent donc le spectre des DFT mais surtout illustrent une fois de plus que les mécanismes perturbant l'adressage des protéines au protéasome sont sources de pathologies neurodégénératives. Pour les cliniciens, cette maladie à expressivité variable démontre que devant une démence du sujet jeune, l'interrogatoire sans a priori sur les différentes pathologies qui touchent différents membres d'une même famille peut s'avérer riche d'enseignements.

Accès au résumé anglais

Analysé par : Didier Hannequin et Lucie Guyant-Maréchal, CMRR Haute-Normandie

Mots-clés : Démence fronto-temporale, Comprendre la maladie

11. Tanzi RE, Bertram L. **Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: A genetic perspective.** Cell 2005;120(4):545-555.

Adresse de l'auteur référent : Tanzi, RE; Harvard Univ; Massachusetts Gen Hosp; Charlestown; MA 02129; USA. tanzi@helix.mgh.harvard.edu

Analyse critique: L'hypothèse amyloïde dans la maladie d'Alzheimer : une perspective génétique

Synthèse

La première étape dans la mise en évidence d'acteurs génétiques dans le développement lésionnel de la MA fut l'implication du chromosome 21 dans la formation des dépôts β -amyloïdes (β A). Ce chromosome porte le gène APP produisant le peptide β A et son accumulation, pathologique, serait à l'origine de l'ensemble des processus pathologiques incluant les Dégénérescences NeuroFibrillaires (DNF), la perte synaptique et neuronale. Le séquençage du gène APP permet de mettre en évidence plusieurs mutations associées aux formes familiales de MA, toutes identifiées sur la séquence codant pour le peptide amyloïde. 2 nouveaux gènes ont été aussi incriminés dans la pathogenèse des formes familiales : les Présénilines 1 et 2 (PSEN1 et PSEN2) respectivement trouvées sur les chromosomes 1 et 14. A l'heure actuelle, 16 mutations dominantes ont été découvertes sur le gène de l'APP, 140 sur PSEN1 et 10 sur PSEN2, et sont à l'origine de moins de 5% des cas de MA. Une autre avancée importante fut la découverte d'une liaison génétique entre les formes sporadiques de MA et le chromosome 19. Celle-ci correspondrait à une association entre le polymorphisme ϵ 4 du gène de l'Apolipoprotéine E (APOE) et un risque accru de développer la MA définissant le gène APOE comme un facteur de susceptibilité. Quelques études récentes ont mis en évidence une association entre certains polymorphismes des gènes APP et PSEN1 et un risque accru de MA sporadique mais ces résultats restent encore à confirmer. Bien qu'elles soient peu représentées, les formes de MA autosomales dominantes apportent des informations importantes dans la compréhension des mécanismes lésionnels : L'hypothèse amyloïde repose sur l'observation des cas de MA familiale et propose un rôle central du peptide amyloïde dans la pathogenèse. Cette hypothèse est confortée par l'observation d'un ratio $A\beta$ à 42 aminoacides ($A\beta$ 42) sur $A\beta$ à 40 aminoacides ($A\beta$ 40) anormalement élevé chez ces patients, le $A\beta$ 42 étant la forme la plus toxique du peptide. Bien que l'on ne comprenne pas encore comment cet équilibre est rompu, l'effet des mutations sur les gènes APP et PSEN doit participer à ce phénomène. Les mutations sur le gène APP désorganisent le clivage de l'APP entraînant la production de $A\beta$. Les mutations sur les PSEN ne semblent pas être spécifiquement associées à une altération de la production de $A\beta$ et pourraient être aussi impliquées dans la formation des DNF. La surproduction de $A\beta$ liée à ces mutations est associée à une modification de l'activité des sécrétases qui assure le catabolisme de l'APP. L'activité α -sécrétase assure un catabolisme non pathogène de l'APP. Aucun polymorphisme des gènes codant pour les protéines de cette activité n'a été associé à un risque accru de MA. Les activités β et γ sécrétases sont quant à elles associées au catabolisme pathogène de l'APP, produisant l' $A\beta$. Bien que l'essentiel des études ne montrent pas d'association entre les polymorphismes des gènes impliqués dans ces activités et le risque accru de MA, 3 études montrent une association des haplotypes de la nicastrine (protéine participant à la γ sécrétase) avec un risque accru de MA sporadique. En plus de la surproduction de l' $A\beta$, un autre phénomène pouvant être impliqué dans la genèse de la pathologie est la diminution de la clearance du peptide $A\beta$. Ainsi, des données suggèrent que le récepteur pour les lipoprotéines de faible densité (complexe LRP- α 2M) intervient dans ce phénomène d'élimination du peptide $A\beta$ en relargant celui-ci dans le LCR. Or 4 études montrent une association entre le gène codant pour α 2M (porté par le chromosome 12) et la MA sporadique. Quelques études récentes ont ainsi mis en évidence des associations entre les gènes de l'interleukine 6 et du *Tumor Necrosis Factor* et un risque accru de développer la pathologie. L'identification de ces facteurs causaux ou de susceptibilité pour la MA a permis une meilleure compréhension des mécanismes participant au développement des lésions dans le cerveau. Elle permet aussi d'envisager des thérapeutiques nouvelles qui permettraient, en inhibant certaines cibles moléculaires pathogènes, d'enrayer le phénomène lésionnel. Parmi ces cibles, les sécrétases seraient des candidats intéressants. D'autres cibles, comme l'IDE ou le plasminogène, pourraient être aussi potentialisées afin de réduire la toxicité du peptide amyloïde et ralentir la formation de ses dépôts.

Commentaires

Bien qu'il s'agisse d'une revue exhaustive sur la découverte des gènes impliqués dans la MA les auteurs occultent d'éventuelles études concernant la dérégulation de la protéine Tau, autre phénomène marquant accompagnant la MA.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Nicolas Le Carret, CMRR Aquitaine

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

12. Vanacore N, Suzzareddu G, Maggini M, Casula A, Capelli P, Raschetti R. **Pisa syndrome in a cohort of Alzheimer's disease patients**. Acta Neurologica Scandinavica 2005;111(3):199-201.

Adresse de l'auteur référent : Vanacore, N; Natl Inst Hlth; Natl Ctr Epidemiol Surveillance & Hlth Promot; Via Giano Bella 34; I-00161 Rome; Italy. nicola.vanacore@iss.it

Analyse critique: Syndrome de la tour de Pise dans une cohorte de malades Alzheimer.

Synthèse

Le syndrome de la tour de Pise est une dystonie acquise, permanente, du tronc (ou pleurothotonus) probablement associée à un déséquilibre entre voies dopaminergiques et cholinergiques ou bien un dysfonctionnement sérotoninergique ou noradrenergique. L'une des premières descriptions est celle d'Ekbom et al, en 1972. Jusqu'à présent, la survenue de ce syndrome a principalement été rapportée à la prise de neuroleptiques, mais aussi d'antiémétiques, d'antidépresseurs, et d'anticholinestérasiques. Ses facteurs prédisposants seraient le grand âge, le sexe féminin et la présence d'une maladie neurodégénérative. Ce syndrome n'a jamais été rapporté au cours d'un essai thérapeutique sur un inhibiteur des cholinestérasés. Vanacore et al rapportent la survenue de trois cas au sein d'une cohorte de 7395 sujets traités par anticholinestérasiques pendant deux ans (âge moyen : 76 ans, deux tiers de femmes, 11% de coprescriptions de psychotropes, 66% des patients sous Donepezil, 30% sous Rivastigmine, 4% sous Galantamine). Dans le cas n°1 (femme de 83 ans, MMS à 14/30), la dystonie survient après un mois de traitement par Donepezil à la dose de 5mg par jour (en substitution d'un précédent traitement par Rivastigmine et Thioridazine) et est complètement réversible seize jours après l'arrêt. La patiente est également sous Bromazepam pendant toute la durée de l'observation. Dans le cas n°2 (femme de 84 ans, MMS à 9/30), elle survient sous 5mg de Donepezil, après quatre mois de traitement (alors que la patiente avait antérieurement été traitée par 10mg de ce produit), persiste après remplacement par de la Rivastigmine et disparaît une semaine après l'arrêt des anticholinestérasiques. Dans le cas n°3, (femme de 75 ans, MMS à 10/30), la dystonie survient après deux ans et demi de traitement par 5mg de Donepezil, récemment augmenté à 10mg. La malade avait antérieurement pris du Citalopram et du Clotiazepam. La dystonie disparaît après remplacement du Donepezil par de la Rivastigmine.

Commentaires

Ce syndrome n'est pas rare et doit être connu des cliniciens, ce d'autant qu'il est potentiellement réversible à l'arrêt des produits en cause (une correction par les anticholinergiques est également possible, mais peu souhaitable dans le contexte de la démence). Dans les trois observations présentées ici, l'imputabilité est confirmée par la réversibilité après changement de traitement. Les auteurs estiment donc à 2/10.000 personnes-année l'incidence du syndrome de la tour de Pise sous inhibiteurs des cholinestérasés dans leur cohorte, alors que dans une autre étude, des auteurs allemands n'avaient estimé qu'à 0,5/10.000 personnes-années son incidence sous antipsychotiques (selon des mécanismes probablement différents). Les cliniciens ne doivent donc pas méconnaître la possibilité de survenue de ce type d'effets extrapyramidaux des inhibiteurs des cholinestérasés, pourtant inexistant dans les essais thérapeutiques.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Sandrine Harston, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Syndrome de la tour de Pise, Prescrire

Les analyses critiques de ces 7 articles supplémentaires sont présentées dans la base Bibliodemens et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé.

À cette adresse :

URL: <http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RIS/RISWEB.ISA>, choisir dans la liste déroulante *All Databases* la base **Bibliodemens.enl**

1. Barrett, A.M., et al., *Unawareness of cognitive deficit (cognitive anosognosia) in probable AD and control subjects*. *Neurology*, 2005 **64**(4): p. 693-699.

Analysé par : Valérie Bergua, CMRR Aquitaine.

2. Craig, M.C., P.M. Maki, and D.G.M. Murphy, *The women's health initiative memory study: findings and implications for treatment*. *Lancet Neurology*, 2005 **4**(3): p. 190-194.

Analysé par : Marie Laure Seux, CMRR Île de France.

3. Del Bo, R., et al., *Vascular endothelial growth factor gene variability is associated with increased risk for AD*. *Annals of Neurology*, 2005 **57**(3): p. 373-380.

Analysé par : Olivier ROUAUD, CMRR Bourgogne.

4. Hadley, E.C., et al., *The future of aging therapies*. *Cell*, 2005 **120**(4): p. 557-567.

Analysé par : Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine.

5. Morris, M.C., et al., *Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change*. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2005 **81**(2): p. 508-514.

Analysé par : Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine.

6. Pantoni, L., et al., *Efficacy and safety of Nimodipine in subcortical vascular dementia - A randomized placebo-controlled trial*. *Stroke*, 2005 **36**(3): p. 619-624.

Analysé par : Hervé Allain, CMRR Bretagne.

7. Rapp, M.A. and F.M. Reischies, *Attention and executive control predict Alzheimer disease in late life - Results from the Berlin Aging Study (BASE)*. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2005 **13**(2): p. 134-141.

Analysé par : Colette Fabrigoule, CMRR Aquitaine.