

Bibliodémences

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

Volume 2, Numéro 6-7 (juin-juillet 2005)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 10 + 8

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. Alexopoulos GS. **Depression in the elderly**. Lancet 2005;365(9475):1961-1970.

Adresse de l'auteur référant : Alexopoulos, GS; Cornell Univ; Weill Med Coll; 21 Bloomingdale Rd; White Plains; NY 10605; USA. gsalexop@med.cornell.edu

Analyse critique: La dépression chez le sujet âgé.

Synthèse

Cette revue de la littérature fait le point sur les données actuelles relatives à la dépression chez le sujet âgé selon différents niveaux d'approche : diagnostique, épidémiologique, physiopathologique, de prise en charge et de prévention. L'auteur aborde les critères diagnostiques des différents types de troubles (épisodes majeurs, dépressions psychotiques, troubles dysthymiques et bipolaires). Il met ensuite l'accent sur la dépression dans le contexte des comorbidités, les deux étant fortement corrélées dans la population âgée. Il discute ensuite de l'influence des facteurs psychosociaux, tels que l'institutionnalisation, le veuvage, certains traits psychologiques ou la dépression de l'aidant. Il revient sur la distinction entre dépression d'apparition précoce et dépression d'apparition tardive ; les apparitions tardives seraient plus particulièrement associées à des lésions neurologiques, mais ce résultat reste controversé du fait des difficultés méthodologiques. Il décrit ensuite certaines formes particulières de dépression du sujet âgé, comme dans la pseudodémence, le syndrome dysexécutif et la dépression vasculaire et aborde les problèmes du suicide. Un bref rappel de l'épidémiologie de la dépression gériatrique est également fait, notamment en termes de prévalence selon le type de troubles et la population d'étude. Quelques facteurs de risque sont également cités rapidement. L'auteur détaille ensuite les structures cérébrales et les processus physiopathologiques potentiellement impliqués dans les différentes formes de dépression. L'hérédité est également abordée au travers de quelques facteurs génétiques, jouant le rôle de facteurs prédisposants (Apo E4, récepteur de la sérotonine, mutation enzymatique). Les différents niveaux de prévention sont également présentés : primaire (information, prévention des facteurs vasculaires, moindre stigmatisation de la maladie), secondaire (anti-dépresseurs et/ou psychothérapie) et tertiaire (prévention du suicide). Enfin, l'auteur fait un point sur les difficultés de prise en charge et les thérapeutiques recommandées selon les types de troubles.

Commentaires

Cette synthèse offre une approche globale de la dépression du sujet âgé, même si l'on peut noter l'absence de données médico-économiques. La partie relative aux critères diagnostiques représente une part importante de l'article, les difficultés du diagnostic étant l'un des déterminants majeur du défaut de prise en charge de la maladie dans cette catégorie de la population. Un point utile a été fait sur les stratégies thérapeutiques recommandées (pas uniquement médicamenteuses) ainsi que sur les alternatives en cas d'échec. De plus, alors que plusieurs articles discutaient du manque d'efficacité des thérapeutiques chez les sujets très âgés, souvent polyopathologiques, l'auteur conclut à une efficacité similaire à celle obtenue chez les patients plus jeunes, à conditions d'adapter la stratégie thérapeutique (traitement et durée) au type de troubles et à l'âge, impliquant notamment la prise en compte des comorbidités parfois nombreuses et des interactions médicamenteuses. Très peu de facteurs de risque ont été abordés dans la partie épidémiologie (plutôt descriptive), mais certains sont retrouvés dans d'autres parties de l'article. En revanche, un soin particulier a été apporté à la physiopathologie, mais on peut regretter que l'auteur n'ait pas détaillé les mécanismes potentiellement impliqués dans la relation entre dépression et maladie d'Alzheimer, se focalisant plus particulièrement sur les facteurs vasculaires. Enfin, cette revue fournit également trois encadrés récapitulatifs utiles sur (1) Classification et critères diagnostiques, (2) Symptômes dépressifs associés aux problèmes médicaux et aux thérapeutiques et (3) Critères diagnostiques provisoires de la dépression chez les patients Alzheimer.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par: Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Comprendre la maladie, Dépression, Diagnostiquer

2. Ballard C, Margallo Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, J OB, Everatt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. **Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial.** British Medical Journal 2005;330(7496):874-877.

Adresse de l'auteur référent: Jacoby, R; Univ Oxford; Warneford Hosp; Oxford OX3 7JX; England.
Robin.Jacoby@psych.ox.ac.uk

Analyse critique: Quetiapine, rivastigmine et déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer : un essai clinique en double aveugle contre placebo

Synthèse

Objectifs. Évaluer l'efficacité de la quetiapine à 100mg/j (antipsychotique), de la rivastigmine à une posologie > 9mg/j, comparées au placebo, sur l'agitation de patients atteints de maladie d'Alzheimer. Méthodes. 93 patients institutionnalisés, ayant une agitation significative à l'échelle de Cohen-Mansfield, randomisés en 3 groupes de traitement sur 26 semaines. Les patients n'étaient pas traités auparavant par IChE. Résultats. Aucune amélioration significative de l'agitation n'a été observée par rapport au placebo à 6 et 26 semaines. Une dégradation à la Severe Impairment Battery est observée sous quetiapine aux deux temps d'évaluation. Les auteurs concluent par une inefficacité de la quetiapine et de la rivastigmine sur l'agitation.

Commentaires

Cette étude surprend à plusieurs titres. Elle compare deux médicaments de familles très différentes, n'obéissant pas aux mêmes règles de prescription, sur un syndrome (agitation) dont le caractère volontiers épisodique, multifactoriel, et multisymptomatique mériterait plus de deux temps d'évaluation. La population étudiée est très âgée (âge moyen 83 ans), atteinte de démence moyenne à sévère, et non traitée au préalable par IChE ou mémantine. Cette absence de traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer est éthiquement très discutable, d'autant plus que les patients sont institutionnalisés et peuvent par conséquent bénéficier d'un suivi approprié de leur traitement. L'introduction d'un antipsychotique par tirage au sort est aussi critiquable. Les recommandations des agences de sécurité sanitaire européennes sur les précautions d'emploi des antipsychotiques restreignent actuellement leur prescription qui doit être ciblée chez des patients n'ayant pas de risque cérébro-vasculaire significatif, lorsque les autres démarches thérapeutiques sont insuffisamment efficaces, avec réévaluation du rapport bénéfice-risque. Le maintien sous quetiapine pendant 26 semaines d'un groupe sélectionné a priori est contraire à ces principes de prescription. La détérioration cognitive plus importante au final dans le groupe sous antipsychotique en est la preuve. L'absence de supériorité de la rivastigmine par rapport au placebo pour le traitement de l'agitation tendrait à faire rejeter cette prescription pour les symptômes psycho-comportementaux de la démence (SCPD). Cette conclusion serait excessive. Il est maintenant bien établi que les IChE sont globalement efficaces pour réduire la fréquence et l'intensité des SCPD, mais cette amélioration paraît plus marquée sur des symptômes affectifs (anxiété, dépression) ou sur la perte de motivation (apathie) que sur des comportements paroxystiques (agitation, errances). Les défauts de cette étude doivent faire rappeler que le traitement des SCPD obéit à des règles d'évaluation répétée, de privilège aux actions non pharmacologiques, d'évaluation répétée du rapport bénéfice/risque de toute thérapeutique médicamenteuse.

[Accès au texte intégral](#)

Analysé par : Philippe Robert, CMRR Nice

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Prescrire, Quetiapine, Rivastigmine

3. Dannhauser TM, Walker Z, Stevens T, Lee L, Seal M, Shergill SS. **The functional anatomy of divided attention in amnesic mild cognitive impairment.** Brain 2005;128 Part 6:1418-1427.

Adresse de l'auteur référent : Walker, Z; St Margarets Hosp; Mental Hlth Unit; Epping CM16 6TN; Essex; England. z.walker@ucl.ac.uk

Analyse critique: Anatomie fonctionnelle de l'attention divisée dans le MCI de type amnésique

Synthèse

Des anomalies du fonctionnement cérébral notamment au niveau des aires temporales ont été rapportées chez des patients MCI réalisant des tâches de mémoire de travail et de mémoire à long terme. Cette étude pose la question de savoir s'il existe des déficits d'attention divisée concomitants aux déficits de mémoire chez des patients présentant un MCI classé comme étant de type amnésique et s'intéresse aux anomalies neuroanatomiques sous-tendant ces éventuels déficits. Méthodes. 10 patients diagnostiqués MCI amnésique selon les critères de Petersen (2001) ont été recrutés dans un centre de Consultation Mémoire. 10 sujets sans détérioration cognitive appariés sur l'âge et le sexe ont constitué le groupe contrôle. Les sujets étaient examinés en IRM fonctionnelle au cours d'une tâche d'attention divisée. Cette tâche consistait à présenter de manière simultanée des stimuli visuels (lettres) et auditifs (chiffres de 0 à 9). Les sujets avaient pour consigne d'appuyer sur un bouton dans deux situations : soit lorsqu'ils voyaient la lettre " q " soit lorsqu'ils entendaient le chiffre " 8 ". Cette condition d'attention divisée était comparée à une condition contrôle où les sujets devaient repérer ces mêmes stimuli cibles mais où cette fois, les stimuli visuels et auditifs présentés simultanément étaient concordants (ex. 8 vu et entendu en même temps). Résultats. Le taux de réussite est équivalent dans les 2 groupes aussi bien pour la condition divisée que pour la condition contrôle. En revanche les patients MCI présentent des temps de réaction plus longs que les sujets contrôles à la condition divisée alors qu'il n'y a pas de différence dans la condition contrôle, suggérant un ralentissement de la vitesse de traitement de l'information lorsqu'il s'agit de traiter des informations provenant de deux sources divergentes. Du point de vue cérébral, le pattern global d'activation à la tâche d'attention divisée comprend les mêmes régions (aires préfrontales gauches, insula et cortex visuel extrastrié bilatéral) mais montre cependant une activation significativement plus faible du cortex préfrontal gauche (BA 44/45) chez les sujets MCI. Dans la condition contrôle, l'examen de l'activation cérébrale n'a pas mis en évidence de différence entre les 2 groupes. Discussion. Ces résultats confirment l'existence d'un déficit d'attention divisée chez des sujets présentant un MCI classé de type amnésique. Ces déficits peuvent être expliqués par des anomalies fonctionnelles exclusivement retrouvées lors de la tâche d'attention divisée qui semblent liées à une réduction de l'activité des régions préfrontales.

Commentaires

L'intérêt de cette étude, bien menée, est d'apporter des résultats clairs permettant de renforcer l'idée que le concept de MCI amnésique caractérisé par la présence de déficits limités aux fonctions mnésiques n'est pas très crédible et que des déficits attentionnels peuvent être mis en évidence chez ces sujets à condition que l'on se donne la peine de les évaluer avec des outils appropriés. Par ailleurs, les auteurs reprennent en discussion l'hypothèse d'un syndrome de déconnexion antéro-postérieure, conséquence de l'atteinte des fibres longues du faisceau longitudinal pour expliquer l'hypométabolisme frontal. On reste cependant légèrement sur sa faim car on aurait aimé que la discussion aille plus loin et reprenne notamment les études montrant que dans les stades avérés de la maladie c'est à dire lorsque les patients présentent une détérioration cognitive plus avancée, le cortex préfrontal ne présente plus une hypoactivation mais une hyperactivation suggérant l'existence d'un phénomène de compensation et illustrant le rôle dynamique du cortex préfrontal au cours de l'évolution de la pathologie.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Cognition, Comprendre la maladie, Neuropsychologie

4. Dorenlot P, Harboun M, Bige V, Henrard JC, Ankri J. **Major depression of dementia as a risk factor for early institutionalization patients living in the community.** International Journal of Geriatric Psychiatry 2005;20(5):471-478.

Adresse de l'auteur référent : Dorenlot, P; Hop Natl St Maurice; INSERM U687; 14 Rue Val dOsne; F-95415 St Maurice; France. psdorenlot@aol.com

Analyse critique: La dépression majeure est un facteur de risque d'institutionnalisation précoce des patients déments âgés vivant en communauté

Synthèse

La dépression est souvent associée aux démences. Un grand nombre d'études se sont intéressées aux symptômes dépressifs chez des patients déjà institutionnalisés. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'influence d'un état dépressif majeur sur l'institutionnalisation de patients présentant une démence selon les critères du DSM IV. Méthodes. Sur 248 patients suivis en consultation (âge moyen 81 ans; score moyen au MMSE 20,5) 65,5% présentaient une maladie d'Alzheimer, 10,6% une démence vasculaire, 11,5% une démence mixte, 1,1% une démence à corps de Lewy, 1,4% une démence fronto-temporale et 9,8% un autre diagnostic non spécifié. Au moment de l'inclusion le diagnostic d'état dépressif majeur (EDM) selon le DSM IV était réalisé en utilisant les items relatifs à l'humeur et aux comportements de l'échelle Minimum Data Set-Home Care (MDS-HC). Résultats. Au moment de l'inclusion 89 patients (25,5 %) présentaient un EDM et 27 d'entre eux avaient un traitement antidépresseur. L'EDM était plus fréquent pour les patients avec une démence autre que la maladie d'Alzheimer. Les patients avec EDM présentaient un déficit cognitif évalué par le Mini Mental Test plus sévère que le groupe de patients sans EDM. La présence d'un EDM au moment de l'inclusion était associée avec un placement en institution dans l'année suivant cette évaluation. Discussion. Ces résultats suggèrent qu'un EDM survient chez des patients ayant un profil clinique particulier (démence autre que la maladie d'Alzheimer, déficit cognitif important) et que cela constitue un facteur de risque indépendant pour une institutionnalisation précoce. Par contre il est difficile à partir des résultats d'avoir une appréciation de l'intérêt de la prescription d'antidépresseur

Commentaires

Cette étude à l'avantage d'étudier les corrélats d'un EDM dans une population de sujets non-institutionnalisés. Une des critiques d'ailleurs discutée par les auteurs concerne la méthodologie pour évaluer l'EDM. Enfin il faut signaler que cette recherche à été supportée par la CNAM ce qui est une très bonne initiative

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Philippe Robert, CMRR Nice

Mots-clés : Comprendre la maladie, Dépression, Pronostiquer

5. Fox NC, Black RS, Gilman S, Rossor MN, Griffith SG, Jenkins L, Koller M. **Effects of A beta immunization (AN1792) on MRI measures of cerebral volume in Alzheimer disease.** *Neurology* 2005;64(9):1563-1572.

Adresse de l'auteur référent : Fox, NC; Inst Neurol; Dementia Res Ctr; Queen Sq; London WC1N 3BG; England.
nfox@dementia.ion.ucl.ac.uk

Analyse critique: Effet de l'immunisation avec un fragment de protéine A bêta amyloïde (AN1792) sur le volume cérébral mesuré en IRM dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

La maladie d'Alzheimer s'accompagne de trois lésions histopathologiques typiques: l'accumulation des plaques amyloïdes, les dégénérescences neurofibrillaires et la perte neuronale, et ce, initialement dans les régions hippocampiques et le cortex entorhinal. Ce travail rapporte des données issues du premier protocole multicentrique (phase 2) de vaccination dans la MA, utilisant une fraction de la protéine Abéta amyloïde (AN1792), protocole conduit de septembre 2001 à décembre 2002 et interrompu prématurément du fait de la survenue d'encéphalites immunoallergiques. Les patients ont reçu de 1 à 3 injections (fragment de protéine ou solution saline pour le groupe placebo). Dans ce protocole, l'évolution de la maladie des 372 patients inclus était mesurée à partir des données de tests neuropsychologiques et de deux examens IRM permettant de mesurer le volume cérébral global, le volume hippocampique (la perte de volume est estimée dans la littérature de 3 à 9% par an) et la taille des ventricules. Cet essai a mobilisé 27 centres. Seules les IRM de 288 patients ont pu être analysées. Celles-ci étaient espacées en moyenne de 10,9 mois. 45 patients parmi les 231 traités ont développé un titre d'anticorps significatif (19,5%). La majorité des patients ayant un taux d'anticorps significatif avait reçu deux injections. A l'entrée de l'étude, il n'y avait pas de différence entre le groupe des patients traités et le groupe sous placebo entre volume cérébral global et volume hippocampique. A 10,9 mois, les patients traités avec anticorps positifs se distinguent des patients sous placebo en ayant une perte plus importante de volume global et un élargissement plus grand des ventricules. Le volume hippocampique a diminué dans les deux groupes mais ne permet pas de les distinguer. Les résultats sont identiques que l'on inclut ou non les patients ayant présentés une encéphalite. Les patients traités mais ne présentant pas un taux significatif d'anticorps ne se distinguent pas des témoins. Les scores cognitifs différencient les deux groupes. Les patients traités avec anticorps positifs sont plus performants que les autres. Les patients qui ont permis un suivi de leur LCR connaissent parallèlement à la montée des anticorps une baisse du taux de protéines Tau dans le LCR.

Commentaires

Les résultats de cette étude tendent à prouver que les patients traités et ayant présenté une sécrétion d'anticorps se comportent différemment des patients sous placebo. La perte volumétrique globale et l'élargissement des ventricules s'amplifient, ce qui est un résultat contraire aux prédictions et ce par un facteur de 1,5 et 2. La perte hippocampique ne permet pas de distinguer les deux groupes mais est aussi plus importante dans le groupe traité avec anticorps positif (4,2% par an contre 3,1%). Les groupes sont similaires en termes de MMS moyen (20,8 versus 20,2), de traitement par anticholinestérasique ou par vitamine E et de statut ApoE. Les explications sont en suspens. L'anticorps peut accélérer la mort neuronale indépendamment de la pathologie dégénérative mais on explique alors mal le (relatif) moindre déclin cognitif. La seconde explication est que cette perte volumétrique traduit une diminution des plaques amyloïdes ou à une modification de la circulation et résorption du LCR sachant que la protéine Tau semble diminuer dans les LCR qui ont pu être examinés. Il paraît évident que dans des études à venir un suivi IRM (mais peut-être plus régulier) et un suivi des marqueurs biologiques dans le LCR (qui restent à définir probablement plus précisément) seront des clés essentielles pour l'étude de l'efficacité du traitement et pour la compréhension de ses mécanismes d'action qui restent obscurs. Le problème de la tolérance et de son évaluation reste un problème important et le restera tant que les mécanismes d'action resteront flous. D'autres études viendront mais elles nécessitent d'abord que des réponses à ces nombreuses questions soient apportées.

Voir aussi dans la base l'analyse de Gilman S (*Neurology* 2005;64(9):1553-1562).

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Catherine Thomas-Anterion, CMRR Rhône Alpes

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

6. Lingler JH, Martire LM, Schulz R. **Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials: A systematic review and meta-analysis.** Journal of the American Geriatrics Society 2005;53(6):983-990.

Adresse de l'auteur référent : Lingler, JH; 121 Univ Pl; Pittsburgh; PA 15260; USA. linglerjh@upmc.edu

Analyse critique: Étude de l'aidant dans les essais thérapeutiques. Revue systématique et meta-analyse.

Synthèse

De nombreux essais thérapeutiques ont montré que les inhibiteurs de l'acetyl cholinestérase avaient un effet sur les performances cognitives, les activités quotidiennes et les troubles du comportement observés dans la maladie d'Alzheimer. Les bénéfices sur la qualité de vie et le fardeau de l'aidant, le délai d'institutionnalisation et les ressources ont été moins bien évalués. Seul l'essai de la mémantine a inclus dans ses critères d'évaluation les paramètres liés à l'aidant. L'objectif de cet article était double : faire l'inventaire de ces critères et quantifier grâce à une méta-analyse l'effet des IACE sur le fardeau de l'aidant et le temps consacré par l'aidant aux soins. Les auteurs de ce travail ont compulsé les bases de données bibliographiques à la recherche d'essais thérapeutiques prospectifs, contrôlés, randomisés en double aveugle concernant des patients non institutionnalisés et utilisant des critères d'évaluation de l'aidant. 17 études concernant 4744 patients ont été finalement sélectionnés. Les échelles utilisées pour apprécier le fardeau de l'aidant étaient multiples: NPI-D, Screen for Caregiver Burden, Caregiver Stress Scale, Relatives Stress Scale, cognitive subscale of Poulshock and Deimling Tool. Dans 7 essais, il existait une évaluation du temps consacré au patient. Les auteurs concluent donc à un effet positif et modéré des IACE sur les paramètres concernant les aidants. Ils précisent aussi les limites méthodologiques des méta-analyses et proposent un certain nombre de recommandations pour les futurs essais thérapeutiques.

Commentaires

Après le temps des essais ouverts, des essais contrôlés voici celui de ce qui est souvent considéré comme le juge de paix, celui de la méta-analyse. Tous les utilisateurs de la Cochrane Library ont l'habitude du caractère modérément enthousiaste des conclusions des méta-analyses: méthodologie insuffisante de nombre des essais publiés et bénéfice généralement modeste ou nul sur les paramètres analysés. Cet article n'échappe à cette règle. Les conclusions sont cependant intéressantes. À la différence des autres paramètres étudiés dans la MA, il est important de préciser qu'il n'existe pas de *gold standard* d'échelle évaluation de la charge de l'aidant. Ensuite, les IACE confirment leur efficacité sur ces critères, efficacité qui reste certes modeste. Enfin, dans cet article, les auteurs précisent les limites de cette approche qui est assez complexe pour le non expert. Ils montrent que finalement le principal intérêt de la méta-analyse est d'utiliser les critiques des études antérieures pour proposer des recommandations très utiles pour les futurs essais thérapeutiques.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Christian Geny, CMRR Languedoc-Roussillon

Mots-clés : Aidant, Démence, Meta-analyse, Psychologie

7. Orrell M, Spector A, Thorgrimsen L, Woods B. **A pilot study examining the effectiveness of maintenance Cognitive Stimulation Therapy (MCST) for people with dementia.** International Journal of Geriatric Psychiatry 2005;20(5):446-451.

Adresse de l'auteur référent : Orrell, M; Univ Coll London; Dept Mental Hlth Sci; Wolfson Bldg, 48 Riding House St; London W1W 7EY; England. m.orrell@ucl.ac.uk

Analyse critique : Étude pilote sur l'efficacité du maintien de la thérapie par stimulation cognitive dans le cas de démence

Synthèse

Les auteurs ont étudié le retentissement d'un maintien à long terme d'une stimulation cognitive chez des patients déments, par rapport à une intervention plus ponctuelle. En effet, les études portant sur l'évaluation des thérapies ne mettent en évidence que peu d'effet sur les mesures habituellement retenues et lorsqu'une efficacité est mise en évidence, le bénéfice disparaît quelques semaines après l'arrêt de la prise en charge. 3 groupes de sujets déments ont été constitués par recrutement dans différentes institutions : 1) aucune stimulation, groupe contrôle (15 sujets), 2) stimulation cognitive initiale (12 sujets), 3) stimulation cognitive initiale identique à la précédente et programme de maintien de la stimulation (8 sujets). Les programmes de stimulation cognitive s'appuient sur différentes techniques telles la thérapie basée sur l'environnement, la thérapie multisensorielle ainsi que la thérapie par réminiscence. Le programme initial se déroule sur 2 séances hebdomadaires de 45 minutes chacune pendant 7 semaines. Le programme de maintien a lieu une fois par semaine durant 16 semaines. Les mesures retenues pour évaluer l'efficacité du programme sont : le MMSE, le QoL-AD (qualité de vie), *Holden Communication Scale* (communication), *Clifton Assesment Procedures for the Ederly – Behaviour rating Scale* (comportement). À la fin du programme initial, les 20 sujets l'ayant suivi sont améliorés sur les mesures de communication et de cognition par rapport aux 15 sujets contrôles. L'analyse générale des résultats montrent une l'amélioration de la cognition pour les sujets du groupe suivant le programme de maintien (1.87 de gain au MMSE) mais il n'existe pas de différence entre les groupes sur les autres mesures, en fonction du temps. Cette étude est une des rares à mettre en évidence une amélioration de la cognition (évaluée par le MMSE) suite à un programme de stimulation. Pour les auteurs, la disparition de l'amélioration en communication (mise en évidence à la fin du programme initial mais plus à la fin du programme de maintien) peut s'expliquer par la fréquence des séances des deux programmes. L'unique séance hebdomadaire pour le programme de maintien ne suffit pas à améliorer cette dimension comparativement aux 2 séances hebdomadaires proposées durant le programme initial. Les sujets ayant suivi le programme initial uniquement ont des caractéristiques assez particulières, notamment un niveau de communication inférieur aux 2 autres groupes à l'examen initial, ils sont de plus inclus dans ce groupe car leurs institutions n'ont pas accepté un suivi plus long. De plus certains d'entre eux ont été inclus dans ce groupe car leur santé ne leur permettait pas de poursuivre le programme de maintien. Ces sujets ont également des scores initiaux inférieurs aux 2 autres groupes dans toutes les autres dimensions (non significatif) et ceci peut expliquer l'impression de déclin plus rapide suite à l'arrêt de la stimulation initiale. L'arrêt de la prise en charge entraîne la réapparition du déclin cognitif avec un score final inférieur à leur score initial et qui semble inférieur aux mesures du groupe n'ayant jamais eu de stimulation.

Commentaires

Les effectifs peu importants des groupes ne permettent d'interpréter les résultats qu'avec prudence et le contenu "généraliste" de la stimulation ne permet pas de distinguer, si elle existe, la spécificité des différentes techniques existantes face à des patients déments. Cependant, cet article explore une dimension intéressante concernant les questionnements sur la durée des prises en charge par stimulation cognitive pour les patients atteints de démences. Les capacités de compensation et les stratégies de réadaptation semblent parfois efficaces, mais connaissant la rapidité avec laquelle les bénéfices d'une intervention peuvent se perdre par l'évolution de la maladie, l'accompagnement doit être suivi afin de s'adapter continuellement aux capacités des patients.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Yann Gaestel, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Cognition, Comprendre la maladie, Démence, Neuropsychologie

8. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ. **Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment**. New England Journal of Medicine 2005;352(23):2379-2388.

Adresse de l'auteur référent : Petersen, RC; Mayo Clin & Mayo Fdn; Coll Med; 200 1st St SW; Rochester, MN 55905; USA. peter8@mayo.edu

Analyse critique: Vitamine et Donepezil pour le traitement du MCI.

Synthèse

Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle comparant l'effet de la Vitamine E (2000 UI), du Donepezil (10 mg) avec un placebo sur le risque de "conversion" à la Maladie d'Alzheimer (MA) probable ou possible, dans le MCI de type amnésique. 790 sujets ont été randomisés en trois groupes et suivi pendant 3 ans. 212 sujets ont développé une MA au cours des trois ans soit un taux de conversion annuel de 16%. A 3 ans aucune différence significative n'est observée entre le groupe sous placebo et le groupe traité par Vitamine E, ou entre le groupe placebo et le groupe traité par Donepezil. Cependant, l'hypothèse de risque proportionnel du risque de MA au cours de l'évolution n'est pas vérifiée, ce qui signifie que l'analyse globale n'est théoriquement pas valide et que le risque de MA varie au cours du temps et l'effet des traitements n'est pas constant. Une analyse semestre de suivi après semestre de suivi a donc été entreprise. Cette analyse montre constamment une absence d'effet de la vitamine E, par contre le groupe sous Donepezil a significativement moins de risque de conversion à la MA à six mois et un an. Cet effet semble s'épuiser par la suite. L'allèle APOE4 est un facteur majeur de conversion à la MA, et le Donepezil a un effet significatif à 3 ans dans le sous-groupe porteur du gène. Dans un éditorial associé à cet article, Deborah Blacker (New England Journal of Medicine 2005;352(23):2439-2441) tire les conséquences principales de cet essai. D'une part elle souligne la pertinence de l'entité MCI telle qu'elle a été appliquée dans cet essai avec un taux de conversion à la MA conforme à celui attendu. Elle retient l'absence d'effet de la vitamine E, ce qui chagrinerait les tenants de l'hypothèse anti-oxydant et note que les résultats avec le Donepezil, s'ils ne sont globalement pas complètement convaincants, sont tout de même positifs au cours des douze premiers mois, ce qui est prometteur.

Commentaires

On ne peut que recommander aux lecteurs une lecture attentive de l'article et de l'éditorial pour se faire une idée eux mêmes des résultats de cet article fondamental. Il faut noter que la dose de vitamine utilisée est au-dessus des seuils de toxicité aujourd'hui reconnus, et il est dommage que les critères de MCI retenus pour cet essai n'aient pas été donnés avec précision dans l'article, les voici ci-après, page 66.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Donepezil, Maladie d'Alzheimer, MCI, Prescrire, Vitamine E

Inclusion criteria

1. Amnesic MCI
 - a. Memory complaint corroborated by an informant
 - b. Abnormal memory function
 - Impaired delayed recall on one paragraph from the Wechsler Memory Scale-Revised Logical Memory II
 - Cutoff scores:
 - ≤ 8 16 years of education
 - ≤ 4 8-15 years of education
 - ≤ 2 0-7 years of education
 - c. General cognition and functional performance sufficiently preserved so that a diagnosis of AD cannot be made
 - d. Not demented
 - Not meet National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Criteria by clinical judgment
2. Age 55-90 years, inclusive
3. Study informant available
4. MMSE 24-30
5. Adequate vision and hearing for neuropsychological testing
6. Normal vitamin B12 level and thyroid function studies and non-reactive RPR
7. Electrocardiogram normal or no clinically significant abnormalities
8. CDR 0.5
 - Memory box score 0.5 or 1
 - No box score greater than 1
9. All subjects and study informants signed written consent
 - Approved by local IRB's

Exclusion criteria

1. Significant cerebral vascular disease
 - Modified Hachinski > 4
2. Depression
 - Hamilton Depression Rating Scale > 12
3. Central nervous system infarct, infection or focal lesions of clinical significance on CT or MRI scans
4. Medical diseases or psychiatric disorders that could interfere with study participation
5. Pregnant, lactating or of child bearing potential
6. Taking vitamin supplements, other supplements or a multi-vitamin
7. Restrictions on concomitant medication usage, including those with significant cholinergic or anticholinergic effects or potential adverse effects on cognition

Supplementary Material. This appendix has been provided by the authors to give readers additional information about their work.

URL: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/352/23/2379>

9. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Dalmonte E, Bianchin M, Mariani E. **Incidence and etiology of dementia in a large elderly Italian population**. *Neurology* 2005;64(9):1525-1530.

Adresse de l'auteur référent : Ravaglia, G; Univ Bologna; S Orsola M Malpighi Hosp; Via Massarenti,9; I-40138 Bologna; Italy. ravaglia@med.unibo.it

Analyse critique: Incidence et étiologie des démences dans une grande population âgée italienne

Synthèse

Ce papier présente l'incidence de la démence (toutes étiologies confondues, maladie d'Alzheimer, démences vasculaires) obtenue sur une population italienne de 857 sujets âgés de 65 ans et plus, initialement non déments, suivis en moyenne pendant 3,5 ans. Il s'agit d'une étude de cohorte en population générale, avec une recherche active des cas de démence en deux étapes (screening sur le MMSE puis diagnostic par deux médecins sur les critères DSM IV). Lors du suivi, 115 cas incidents de démence ont été identifiés (62,6% d'Alzheimer, 29,6% de démences vasculaires). L'incidence est de 37,8 pour 1000 personnes-année allant de 8,6 pour les 65-69 ans à 111,8 pour 1000 pour les 85-94 ans. L'incidence augmente de façon exponentielle avec l'âge, sans tendance à la stabilisation aux très grands âges. Les démences sévères (CDR \geq 3) représentent 42% de ces nouveaux cas de démence. Les taux d'incidence tendent à être plus élevés chez les femmes que les hommes après 75 ans, mais le sexe n'est cependant pas significativement associé au risque de démence. L'incidence pour la maladie d'Alzheimer est plus élevée que pour les démences vasculaires, particulièrement après 85 ans. Le risque de démence et de maladie d'Alzheimer (mais pas de démence vasculaire) est plus faible chez les sujets de haut niveau d'éducation.

Commentaires

Les chiffres d'incidence présentés ici sont nettement supérieurs à la plupart des données publiées jusqu'à maintenant, que ce soit par Eurodem ou Paquid, et même légèrement supérieurs à ceux de la *Cardiovascular Health Study*. Dans une méta-analyse sur des données de 1966 à 1997, Jorm et al trouvaient cependant déjà des incidences aussi élevées. Il ne semble pas que ces chiffres élevés soient dus à un diagnostic très précoce de démence (à un stade pré-déméntiel) puisque 42% des cas de démence dans cette population italienne sont à un stade déjà sévère (CDR \geq 3). Selon ces chiffres, le nombre de nouveaux cas annuels de démence en France peut être estimé à environ 400 000. Deux hypothèses, allant en sens inverse, peuvent être faites concernant l'évolution actuelle et future de l'incidence des démences : 1) on peut supposer que, grâce à une évolution du mode de vie (meilleure prise en charge de l'état de santé, meilleur contrôle des facteurs de risque, meilleure hygiène de vie), l'âge de début de démence va être retardé et donc l'incidence à un âge donné diminuée ; 2) mais il est également possible qu'une meilleure prise en charge des autres pathologies, et notamment des maladies cardio-vasculaires, permette à des sujets fragiles et plus à risque de développer une démence de survivre (possibilité de facteurs de risque communs entre pathologie cardio-vasculaire et démence), et entraîne donc une incidence plus élevée pour un âge donné.

[Accès au résumé anglais](#)

Analysé par : Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Maladie d'Alzheimer

10. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett Connor E, Quesenberry CP, Yaffe K. **Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study**. British Medical Journal 2005;330(7504):1360-1362B.

Adresse de l'auteur référant : Whitmer, RA; Kaiser Permanente; Div Res; Oakland; CA 94612; USA. raw@dor.kaiser.org

Analyse critique : Obésité aux âges du milieu de la vie et futur risque de démence : une étude longitudinale en population sur 27 ans

Synthèse

Les études des relations entre Indice de Masse Corporelle (IMC, égal à poids/taille²) et risque de démence ont donné des résultats divergents : dans les études transversales un risque accru de démence est associé à un IMC faible, tandis que l'association semble diminuer puis s'inverser dans les études longitudinales avec l'augmentation de la durée de suivi. L'objectif de l'article est d'étudier la relation entre l'adiposité aux âges moyens (IMC et épaisseur des plis cutanés tricipital et sous-scapulaire) et le risque de développer une démence dans une cohorte suivie en moyenne 27 ans aux États-Unis. L'étude a porté sur 10276 participants volontaires du programme de soins Kaiser Permanente vus entre 1964 et 1973 alors qu'ils étaient âgés de 40 à 45 ans et participant encore au programme en 1994, date à partir de laquelle la démence a été diagnostiquée. Les 10407 sujets exclus parce qu'ils ne participaient plus au programme ne différaient pas des participants pour leurs mesures d'adiposité ni pour les autres covariables. À l'inclusion 10% des participants étaient obèses (IMC = 30 kg/m²) et 36 % en surpoids (IMC entre 25 et 29.9). Une analyse par modèle de Cox ajusté sur l'âge, le niveau d'études, la race, le statut matrimonial, le sexe et les comorbidités (cardiovasculaires et diabète) montre que les obèses ont un sur-risque de démence de 74% et ceux en surpoids de 35%. Il n'existe pas d'association significative avec la maigreur (IMC = 18.5). Il existe une interaction avec le sexe : chez les femmes obèses le risque de démence est doublé, alors que l'association n'est pas significative chez les hommes malgré un risque relatif de 1,3. Il n'existe pas d'interaction avec la race. Des résultats similaires sont obtenus avec les mesures des plis cutanés. Les auteurs soulèvent l'hypothèse d'une exacerbation de l'inflammation chez les obèses, liée à une surproduction de cytokines dans les cellules adipeuses, responsable de neurodégénérescence cérébrale. L'obésité fait partie du syndrome métabolique, associé à un risque augmenté de déclin cognitif. La différence de distribution de l'adiposité selon le sexe pourrait expliquer les différences entre hommes et femmes.

Commentaires

Malgré le biais de sélection créé par l'exclusion des non-participants en 1994, la taille de la cohorte et la longueur du suivi sont des forces incontestables de cette étude. Elle apporte un argument de plus pour la lutte contre le surpoids chez l'adulte et des perspectives inquiétantes en raison de l'épidémie mondiale actuelle d'obésité. Certaines limites doivent toutefois être soulignées. L'absence de procédure standardisée pour le diagnostic de démence, réalisé durant les consultations, peut avoir amené à la perte d'un certain nombre de cas. Les troubles de l'alimentation responsables de l'obésité (apport énergétique excessif et hyperconsommation de lipides en particulier saturés, par ailleurs associés à un risque accru de démence) ne sont pas pris en compte ici alors qu'ils pourraient avoir un rôle causal. Enfin, l'affirmation qu'une seule autre étude prospective a étudié les relations entre IMC et démence (Gustafson 2003) est erronée puisque ce travail avait déjà été conduit dans PAQUID et publié en 2003, montrant une absence d'association avec le surpoids sur 8 ans de suivi mais au contraire un sur-risque de démence dans les 5 ans chez les sujets les plus minces (BMI < 21).

[Accès au texte intégral](#)

Analysé par : Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Nutrition, Obésité, Pronostiquer

Les analyses critiques de ces 8 articles supplémentaires sont présentées dans la base Bibliodémences 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 **Bibliodémences.enl**

1. Beeri, M.S., et al., *Type 2 diabetes is negatively associated with Alzheimer's disease neuropathology*. Journals of Gerontology Series a Biological Sciences and Medical Sciences, 2005 **60**(4): p. 471-475.

Analysé par : Hélène Bricout, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Amyloïde, Diabète, Maladie d'Alzheimer, Pronostiquer

2. Brodaty, H., et al., *Why caregivers of people with dementia and memory loss don't use services*. International Journal of Geriatric Psychiatry, 2005 **20**(6): p. 537-546.

Analysé par : Madeleine Dumoulin, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Aidant, Démence, Psychologie

3. Cuijpers, P., *Depressive disorders in caregivers of dementia patients: A systematic review*. Aging and Mental Health, 2005 **9**(4): p. 325-330.

Analysé par : Valérie Bergua, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Aidant, Démence, Dépression

4. Elkins, J.S., et al., *Cognitive function predicts first-time stroke and heart disease*. Neurology, 2005 **64**(10): p. 1750-1755.

Analysé par : Pascale Cowppli-Bony, CMRR Aquitaine

Mots-clés : AVC, Cognition, Pronostiquer

5. Gilman, S., et al., *Clinical effects of A beta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial*. Neurology, 2005 **64**(9): p. 1553-1562.

Analysé par : Marie Laure Seux, CMRR Île de France

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

6. Heflin, L.H., et al., *Cancer as a risk factor for long-term cognitive deficits and dementia*. Journal of the National Cancer Institute, 2005 **97**(11): p. 854-856.

Analysé par : Marie Laure Carcaillon, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Cancer, Démence, Pronostiquer

7. Lindstrom, H.A., et al., *The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study*. Brain and Cognition, 2005 **58**(2): p. 157-165.

Analysé par : Claudine Berr, CMRR Languedoc Roussillon

Mots-clés : Cognition, Maladie d'Alzheimer, Télévision, Pronostiquer

8. Ruitenberg, A., et al., *Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: The Rotterdam study*. Annals of Neurology, 2005 **57**(6): p. 789-794.

Analysé par : Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Flux cérébral, Hypoperfusion cérébrale, Rotterdam study