



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

Bibliodemens

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

Volume 3, Numéro 3 (mars 2006)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 12

La veille bibliographique est réalisée chaque semaine à partir des revues de sommaires des trois éditions des **Current Contents**, éditées par 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 : **Bibliodemens.enl**.

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

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. Chodosh J, Berry E, Lee M, Connor K, DeMonte R, Ganiats T, Heikoff L, Rubenstein L, Mittman B, Vickrey B. **Effect of a dementia care management intervention on primary care provider knowledge, attitudes, and perceptions of quality of care.** Journal of the American Geriatrics Society 2006;54(2):311-317.

Adresse de l'auteur référent: Chodosh, J; VA GLAHS; 11G,11301 Wilshire Blvd; Los Angeles; CA 90073; USA. jchodosh@mednet.ucla.edu

Analyse critique: Effet d'un programme de gestion des soins dans la démence sur les connaissances, les attitudes et la perception de la qualité des soins des fournisseurs de soins primaires.

Synthèse

Dans le but d'améliorer la qualité de la prise en charge de la démence dans le système de soins primaires, un programme de gestion des soins (ACCESS, *Alzheimer's Disease Coordinated Care for San Diego Seniors*) a été étudié dans un essai contrôlé randomisé. Ce programme incluait des formations aux fournisseurs de soins primaires (médecins généralistes, internistes, infirmières) ainsi que des protocoles de gestion de soins. La gestion des soins est défini comme une méthode d'organisation d'un groupe fragmenté de services de soins, incluant l'évaluation, la coordination, la planification des soins, le monitoring, impliquant des acteurs du soin comme l'infirmière et le travailleur social. L'intervention sur la qualité des soins a montré un effet bénéfique sur l'adhésion aux recommandations de soins et donc sur la qualité des soins, comparativement aux soins habituels sur un suivi d'un an, résultats publiés dans un premier article.

Cette nouvelle étude cherche à expliquer le pourquoi de cet effet en faisant l'hypothèse que les fournisseurs de soins exposés à ce programme auraient développé des attitudes plus favorables concernant les soins, auraient une meilleure perception de la qualité de leur système de soins, et par ailleurs, auraient acquis des connaissances, préalable nécessaire mais pas suffisant pour l'amélioration de la qualité des soins. Pour cela, les 16 cliniques (8 intervention, 8 soins habituels), au sein de trois systèmes de soins qui ont participé au programme ACCESS, ont été enquêtées neuf mois après le début de l'intervention. L'instrument d'évaluation était composé de trois parties : un questionnaire à choix multiples pour tester le module acquisition de connaissances, un questionnaire sur les attitudes envers la prise en charge de la démence, l'efficacité thérapeutique perçue, la difficulté de gestion de la maladie perçue, et un questionnaire sur la perception de la qualité du système de soin (leur expertise d'organisation, les ressources). Sur les 232 fournisseurs de soins ayant participé au programme, 166 ont répondu à l'enquête, 70 soins habituels, 96 interventions.

L'analyse des questionnaires a montré que les fournisseurs de soins du groupe intervention avaient une meilleure connaissance sur l'évaluation de la capacité du patient à prendre une décision en faveur de sa santé, et par ailleurs, avaient une perception de la prise en charge de la démence plus difficile et plus lourde que dans le groupe soins habituels.

Les auteurs concluent que l'amélioration de la qualité des soins centrés sur le système de soin, est très faiblement liée aux modifications des attitudes, connaissances et perceptions de la qualité des soins.

Commentaires

Peut-être la lecture du premier article sur les effets positifs du programme de gestion des soins aurait rendu plus facile la compréhension de celui-ci, article dense, détaillé, mais pas suffisamment clair sur certains points. En tout cas, et c'est l'intérêt de cette étude, ces résultats montrent que l'amélioration significative de la prise en charge de la démence, grâce à l'application d'un programme de gestion de soins, avec applications de recommandations pratiques, n'est pas accompagnée, ou due, à des changements profonds d'attitudes, acquisition de connaissances et modifications des conceptions des soins dans la démence chez les acteurs des soins primaires. La conscience plus aiguë des différents actes de soins recommandés peut expliquer une augmentation de la difficulté perçue de la prise en charge de la démence dans le groupe intervention. Ce facteur, comme le disent les auteurs, n'est pas à négliger puisqu'il peut jouer sur le maintien d'une intervention. On peut également se demander si le délai de neuf mois pour un changement des conceptions sur le soin de la démence n'est pas un peu court.

Analysé par: Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Qualité des soins, Evaluation, Soignant

2. Christakis NA, Allison PD. **Mortality after the hospitalization of a spouse** New England Journal of Medicine 2006;354(7):719-730.

Adresse de l'auteur référent: Christakis, NA; Harvard Univ; Sch Med; 180 Longwood Ave; Boston; MA 02115; USA. christakis@hcp.med.harvard.edu

Analyse critique: Mortalité après l'hospitalisation d'un conjoint

Synthèse

La maladie d'un conjoint peut affecter la santé de son partenaire aidant aux soins. Afin de mieux analyser cette relation, les auteurs ont fait l'hypothèse que l'hospitalisation d'un conjoint pour une maladie sérieuse pouvait être associée à une augmentation du risque de décès chez le partenaire, que cette association était distincte de " l'effet deuil " et qu'elle pouvait varier selon les pathologies du conjoint ainsi que selon le temps écoulé depuis l'hospitalisation.

Ils ont donc réalisé une étude sur un large échantillon national américain (518 240 couples âgés de plus de 65 ans pris en charge par *Medicare*) avec une longue période de suivi (1993 -2002) et une mesure fiable des événements de santé (registres de décès et raisons de l'hospitalisation, pathologies classées en 16 catégories). Ils ont utilisé deux méthodes statistiques complémentaires (régression par modèle de Cox et méthodes à effets fixes). Durant la période de suivi, 74% des hommes et 67% des femmes furent hospitalisés au moins une fois ; 49% des hommes et 30% des femmes décédèrent. Les proportions de personnes décédées dans l'année suivant l'hospitalisation de leur conjoint variaient selon le sexe et selon la pathologie du conjoint (cancers - accident vasculaire cérébral - insuffisance cardiaque - fracture de hanche - pathologie psychiatrique - démence...).

Par rapport à un pourcentage de décès dans l'année de 5,6 chez les hommes dont l'épouse n'avait pas été hospitalisée (référence), 6,4% d'hommes sont décédés dans l'année suivant l'hospitalisation de leur épouse pour cancer du colon et 8,6% en cas de démence. Par rapport à un pourcentage de décès " référence " de 2,6%, 3,0% de femmes sont décédées dans l'année suivant l'hospitalisation de leur époux pour cancer du colon et 5,0% en cas de démence. Après prise en compte du fait que le conjoint hospitalisé était décédé ou non et après ajustement sur les covariables mesurées, le risque de décès pour les hommes dans l'année suivant l'hospitalisation de leur épouse pour cancer du colon n'était plus différente de manière significative mais le restait pour les autres pathologies. Le décès du conjoint était associé à une augmentation du risque de décès de 21% chez les hommes (HR = 1,21, IC95% : 1,19 - 1,22) et de 17% chez les femmes (HR = 1,17, IC95% : 1,15 - 1,19). D'autres analyses ont été réalisées pour estimer les effets de l'hospitalisation ou du décès du conjoint sur la mortalité du partenaire dans les 30 jours : les effets étaient relativement plus prononcés sur cette courte période avec des HR qui étaient aussi élevés que ceux associés au décès du conjoint.

Plusieurs " mécanismes " sont évoqués. Tout d'abord, cela pourrait imposer un stress sur le partenaire (effet "immédiat") ; d'autre part cela peut le priver de supports sociaux, émotionnels ou économiques (effet "retardé"). Cela peut avoir comme conséquence l'apparition de mauvaises habitudes alimentaires ou de consommation d'alcool. Cela pourrait aussi affecter les défenses immunologiques et être d'autant plus "stressant" chez des sujets déjà vulnérables (grand âge, pauvreté).

Commentaires

Il s'agit d'un article très bien construit, dans lequel les auteurs détaillent bien les méthodes statistiques utilisées pour analyser sur ce grand échantillon l'association entre l'hospitalisation ou le décès d'un conjoint et leurs effets sur la mortalité de son partenaire. Les résultats sont clairs, la discussion intéressante. Il nous montre l'importance de prendre en compte l'individu de façon globale, en sachant que ses pathologies peuvent avoir des répercussions sur les personnes qui l'entourent, en particulier " le poids de la démence ". Ceci devrait être pris en considération lors des prises de décision aussi bien sociales, économiques que politiques.

Analysé par: Christelle Raffaitin, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Conjoint, Aidant, Mortalité, Psychologie

3. Del Parigi A, Panza F, Capurso C, Solfrizzi V. **Nutritional factors, cognitive decline, and dementia**. Brain Res Bull 2006;69(1):1-19.

Adresse de l'auteur référent: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Obesity and Diabetes Clinical Research Section, 4212N 16 Street, Room 541A, Phoenix, AZ 85016, USA.

Analyse critique: Facteurs nutritionnels, déclin cognitif et démence.

Synthèse

Cet article est une revue de la littérature sur les relations entre facteurs nutritionnels et le vieillissement cérébral pathologique.

Introduction Les facteurs nutritionnels et les carences en certains nutriments ont souvent été associés au déclin cognitif. La plupart des résultats est basée sur des études transversales qui ne permettent pas de prouver si le déficit nutritionnel est la cause ou la conséquence des dysfonctionnements cognitifs. Ceux-ci peuvent en effet induire en retour des changements dans les habitudes alimentaires des personnes âgées et provoquer en conséquence des carences nutritionnelles.

Méthodes Les auteurs ont résumé ici les études cliniques et épidémiologiques les plus pertinentes publiées entre janvier 1983 et juin 2004.

Résultats De nombreuses études transversales et peu d'études prospectives ont montré que la prise alimentaire (ou de suppléments) en anti-oxydants avait un effet protecteur contre le déclin cognitif et la démence (flavonoïdes, - carotène, Vit C et Vit E = effets protecteurs). Sont mentionnées aussi les études qui ne mettent pas en évidence de telles associations et les biais méthodologiques qui peuvent affecter la cohérence des résultats. Les carences en vitamines B ont été associées aux dysfonctions cognitives dans de nombreuses études d'observation. Plus récemment, les carences en vitamines B9 et B12 ont été étudiées en relation avec l'hyperhomocystéinémie comme déterminants potentiels du dysfonctionnement cognitif, de la démence et de la maladie d'Alzheimer (MA). Un tout petit nombre d'études a montré une association entre macronutriments et fonctions cognitives et démence ; l'apport en acides gras et le cholestérol ont été particulièrement étudiés (acides gras totaux, acides gras saturés = facteurs de risque). Bien que les résultats ne soient pas tous concordants, la plupart des études ont rapporté un effet protecteur de l'apport en acides gras mono- ou poly-insaturés (Oméga-6 et Oméga-3) sur le déclin cognitif et la MA.

Conclusion Les auteurs soulignent que des études d'intervention bien conçues sont nécessaires pour établir des niveaux spécifiques en micro- et macro-nutriments (sous lesquels on peut parler de carence) avant de définir des recommandations pour la population.

Commentaires

Cet article est une bonne synthèse des connaissances actuelles en épidémiologie nutritionnelle sur le risque de déclin cognitif et de démence. L'introduction reprend les définitions du MCI, de la démence (de type Alzheimer ou vasculaire) et de la malnutrition. Les auteurs mentionnent l'ensemble des données sur les effets des micro- et macro-nutriments (pas seulement les effets des acides gras Oméga3) sur le risque de déclin cognitif et de démence. Les tableaux de synthèse des articles les plus intéressants sont bien conçus et faciles à lire (étude, design, effectif, âge des sujets, méthodes (évaluation des statuts nutritionnel et cognitif), résultats les plus pertinents). Deux schémas de synthèse résument les effets des anti-oxydants, des Vit B, des macro-nutriments sur le risque de déclin cognitif ou de démence.

Les auteurs mentionnent également les limites méthodologiques rencontrées dans la littérature en épidémiologie nutritionnelle et conseillent de bien " designer " les futures études pour permettre de porter des conclusions fortes en ce qui concerne la relation entre nutrition (habitudes alimentaires et prise de suppléments nutritionnels) et démence.

Analysé par: Catherine Féart, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Cognition, Nutrition

4. Gureje O, Ogunniyi A, Baiyewu O, Price B, Unverzagt FW, Evans RM, Smith-Gamble V, Lane KA, Gao S, Hall KS, Hendrie HC, Murrell JR. **APOE epsilon4 is not associated with Alzheimer's disease in elderly Nigerians.** Ann Neurol 2006;59(1):182-185.

Adresse de l'auteur référant: Department of Psychiatry, University of Ibadan, College of Medicine, Ibadan, Nigeria.

Mots-clés: ApoE, Maladie d'Alzheimer

5. Hall K, Murrell J, Ogunniyi A, Deeg M, Baiyewu O, Gao S, Gureje O, Dickens J, Evans R, Smith Gamble V, Unverzagt FW, Shen J, Hendrie H. **Cholesterol, APOE genotype, and Alzheimer disease - An epidemiologic study of Nigerian Yoruba.** Neurology 2006;66(2):223-227.

Adresse de l'auteur référant: Hall, K; Indiana Univ; Sch Med; 1111 W 10th St,PB A319; Indianapolis; IN 46202; USA. khall@iupui.edu

Mots-clés: ApoE, Cholestérol sérique, Maladie d'Alzheimer

Analyse critique:

Cholestérol, génotype APOE et maladie d'Alzheimer.

L'ApoE 4 n'est pas associée avec la maladie d'Alzheimer (MA) chez les Nigériens âgés. Neurology 2006;66(2):223-227.

Synthèse des deux articles

Deux articles sur le même sujet dans le cadre de la même étude.

Depuis 1992, les équipes de recherche de l'Université d'Indiana et d'Ibadan mènent une étude comparative sur deux populations âgées de plus de 65 ans d'origine Yoruba aux Etats-Unis et au Nigeria.

Le premier article rapporte les résultats de l'analyse du génotype APOE et de sa relation avec le risque de MA sur 2245 sujets vivant au Nigeria. La fréquence allélique de l'APOE 4 est élevée, supérieure à 20% mais aucune association significative n'est retrouvée pour le risque de MA ou de démence.

Dans le second article, une analyse des interactions entre taux de cholestérol sanguin, génotype APOE et MA est réalisée. Le taux de cholestérol moyen est très bas dans cet échantillon. Les auteurs montrent que le risque de MA est significativement plus élevé chez les sujets APOE4 ayant un taux de cholestérol bas et chez les sujets non APOE4 ayant un taux de cholestérol élevé. Cette interaction a déjà été mise en évidence chez les Américains d'origine africaine. Les auteurs ne donnent pas d'explication claire à cette interaction.

Commentaires

Ces deux articles sont importants car ils montrent sur des échantillons de grande taille avec un diagnostic clinique valide, que le génotype APOE4 peut ne pas être associé au risque de MA. Ce fait est d'autant plus intéressant que dans cette population la fréquence allélique de l'APOE4 est élevée et le taux de cholestérol moyen très bas. Contrairement à ce qui avait été évoqué il y a quelques années, le génotype APOE4 n'est donc ni nécessaire ni suffisant pour développer une MA. Dans certaines circonstances génétiques, culturelles ou nutritionnelles, un homozygote E4 est donc "résistant" à la MA. Il serait de la plus haute importance de comprendre pourquoi.

Analysé par: Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

6. McMonagle P, Deering F, Berliner Y, Kertesz A. **The cognitive profile of posterior cortical atrophy.** *Neurology* 2006;66(3):331-338.

Adresse de l'auteur référent: McMonagle, P; Univ Cambridge; Addenbrookes Hosp; R3 Neurosci, Box 83; Cambridge CB2 2QQ; England. paul.mcmonagle@sjhc.london.on.ca

Analyse critique: Profil cognitif de l'atrophie corticale postérieure.

Synthèse

Le plus souvent reconnue comme maladie d'Alzheimer, l'atrophie corticale postérieure présente une symptomatologie et des critères diagnostiques pourtant spécifiques, reflétant une atteinte du traitement de l'information visuelle avec une alexie, agnosie aperceptive et un syndrome de Balint. Ce profil traduit un dysfonctionnement cortical postérieur multi-focal, certains auteurs proposant de distinguer les atrophies corticales postérieures suite à une atteinte de la voie dorsale du traitement visuel (position, mouvement, " où " = occipito-pariétal) et de la voie ventrale (reconnaissance objets, visages, " quoi " = occipito-temporal).

Cette étude compare la présentation clinique et les profils neuropsychologiques de patients atteints d'une maladie d'Alzheimer (AD) à ceux atteints d'une atrophie corticale postérieure (PCA).

L'objectif est de cerner les atteintes cognitives respectives à ces deux pathologies grâce à une batterie de tests explorant les fonctions corticales postérieures : les voies ventrales et dorsales du traitement de l'information visuelle. Echantillon : 1) Patients PCA (n=19) : syndrome de Balint ou Gerstmann, alexie disproportionnée ou agnosie visuelle. 2) Patients AD (n=11) : typiques, avec entrée amnésique ; appariés sur la durée de la maladie et le score au MMSE avec les patients PCA. 3) 18 sujets contrôles (proches des patients).

Tests : *Object, Face and Color Agnosia Screen* (dénomination d'objet, correspondance mots/images, classement superordonné, traitement visuo-sémantique, reconnaissance de visages, dénomination de visages, désignation de visages, expressions faciales, reconnaissance de couleurs), description de scènes complexes, lettres de Navon, test d'organisation visuelle de Hooper ; évaluation de base comprenant la *Dementia Rating Scale* de Mattis, la *Western Aphasia Battery* et le *Frontal Behavioral Inventory* de Kertesz et la WAIS-IIIr.

Résultats : Les patients PCA ont des résultats inférieurs aux patients AD dans les épreuves de construction et de mémoire de la DRS ainsi qu'en lecture et écriture de la WAB. Au test de Hooper, les PCA ont les moins bons résultats suivis des AD puis des sujets contrôles. Il existe également une différence à la OFCAS sur les sous-scores de reconnaissance d'objets et de visages, ainsi qu'en score global : les PCA sont moins performants que les AD. Plus précisément, les PCA sont en difficulté à la fois pour les éléments vivants et non vivants alors que les AD sont meilleurs pour la reconnaissance des éléments non vivants. En ce qui concerne le Navon, les PCA sont moins performants que les AD ; ils commettent des erreurs locales, sans aide par l'indiçage alors que les AD ont un profil d'erreurs inverse avec amélioration grâce aux indices.

En conclusion, la description de figures/scènes complexes et le OFCAS donnent des résultats qui permettent de différencier les deux groupes de patients. Les déficits en lecture et en écriture traduisent ici une atteinte occipito-pariétale, et les difficultés en traitement visuel global vs local chez les PCA traduisent une atteinte de la voie dorsale. Au total, les patients souffrant d'une PCA semblent présenter un profil différent des AD avec une symptomatologie reflétant l'atteinte prépondérante de la voie dorsale ; la voie ventrale et le cortex visuel primaire sont impliqués avec l'avancée de la maladie.

Commentaires

Article intéressant d'un point de vue neuropsychologique dans la description et les résultats des tests pouvant être employés dans le cadre d'examen différentiel en pratique clinique.

Analysé par: Yann Gaëstel, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Atrophie corticale postérieure, Cognition

7. Perneckzy R, Pohl C, Sorg C, Hartmann J, Tosic N, Grimmer T, Heitele S, Kurz A. **Impairment of activities of daily living requiring memory or complex reasoning as part of the MCI syndrome.** International Journal of Geriatric Psychiatry 2006;21(2):158-162.

Adresse de l'auteur référent: Perneckzy, R; Tech Univ Munich; Klin & Poliklin Psychiat & Psychotherapie; Ismaningerstr 22; D-81675 Munich; Germany. robert.perneckzy@lrz.tum.de

Analyse critique: Syndrome MCI et difficultés dans les activités de la vie quotidienne mettant en jeu mémoire et raisonnement complexe.

Synthèse

Objectif. Etudier les restrictions d'activité dans la vie quotidienne des sujets MCI par rapport aux sujets contrôles.

Méthode. 48 sujets MCI comparés à 42 sujets cognitivement normaux (appariés sur l'âge et le sexe). La cognition était évaluée à l'aide de la CERAD-NAB, permettant d'explorer 7 domaines cognitifs : fonctionnement cognitif global (MMSE), mémoire épisode (Wechsler), vitesse de traitement de l'information (*Trail Making A*), langage (Huber), capacités constructives (Horloge), fonctions exécutives (*Trail Making B*), avec sollicitation d'un informant (IQCODE). Les activités de la vie quotidienne était évaluée avec la *Alzheimer's Disease Cooperative Study Scale* for ADL in MCI (ADCS-MCI-ADL) (18 activités, avec un score allant de 0 (restriction sévère) à 57 (aucune restriction)).

Résultats et conclusion. Par rapport aux sujets considérés comme cognitivement normaux, les sujets MCI ont de moins bonnes performances pour 14 des 18 activités de la vie quotidienne (avec correction de Bonferroni). Les plus fortement atteintes étaient les activités les plus complexes et celles mettant en jeu la mémoire, alors que les activités plus basiques étaient préservées

Commentaires

Cet article montre que les sujets MCI sont plus dépendants dans les activités complexes de la vie quotidienne, notamment celles nécessitant des capacités mnésiques (comme retrouver des objets dans l'habitation, se rendre aux rendez-vous, se rappeler de conversation ou d'émission de télévision).

De plus, confirmant de précédentes études, cet article montre que les sujets MCI présentent une atteinte de plusieurs domaines cognitifs (en moyenne 3.5) et que les travaux sur le MCI ne doivent donc pas se focaliser uniquement sur la mémoire.

Cependant, de nombreuses insuffisances et limites méthodologiques non discutées dans cet article court sont à noter : critères diagnostiques du MCI non présentés, population d'étude non spécifiée (s'agit-il de sujets recrutés en population, en consultation spécialisée ?), manque de puissance statistique avec de petits échantillons d'une quarantaine de sujets chacun. Les sujets contrôles sont plus jeunes (ils ont en moyenne 2.5 ans de moins que les MCI), et même si la différence n'est statistiquement pas significative sur ces petits échantillons, cette différence d'âge pourrait expliquer, en partie au moins, que les sujets MCI soient plus dépendants dans la vie quotidienne (analyses de rang sur petits échantillons ne permettant pas d'analyses multivariées).

Cet article confirme bien les tendances actuelles sur l'épidémiologie du MCI, montrant que les sujets MCI sont gênés précocement dans les activités de la vie quotidienne, notamment dans les activités cognitivement complexes, seulement trop de limites pour être vraiment convaincant...

Analysé par: Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Activités de la vie quotidienne, Déficit cognitif léger, MCI, Mémoire

8. Purser JL, Fillenbaum GG, Wallace RB. **Memory complaint is not necessary for diagnosis of mild cognitive impairment and does not predict 10-year trajectories of functional disability, word recall, or short portable mental status questionnaire limitations.** Journal of the American Geriatrics Society 2006;54(2):335-338.

Adresse de l'auteur référant: Purser, JL; Duke Univ; Med Ctr; Box 3003; Durham; NC 27710; USA. purser@duke.edu

Analyse critique: La plainte mnésique n'est pas indispensable au diagnostic de MCI et ne prédit pas le déclin 10 ans plus tard à une échelle de capacités fonctionnelles, un test de rappel et un questionnaire de difficultés cognitives

Synthèse

Un des objectifs de la réunion de Stockholm en 2004 était de discuter des critères opérationnels permettant de définir le syndrome de *Mild Cognitive Impairment*. Trois critères ont fait l'objet d'un consensus :

- 1) l'examen doit objectiver un fonctionnement cognitif anormal sans que pour autant les critères de démence du DSMIVR ne soient remplis ;
- 2) une plainte doit être rapportée par le patient ou un informant ;
- 3) la gestion des activités de base de la vie quotidienne doit être préservée avec un retentissement absent ou minimal sur les activités instrumentales.

Des résultats issus d'études en population toutefois remettent en question certains de ces critères. En particulier, une étude en population réalisée dans la région de Vienne a montré que dans cette cohorte, 94% des sujets correspondant aux critères de MCI ne se plaignaient pas de leur mémoire.

L'objectif de cette analyse est donc d'évaluer l'intérêt de prendre en compte la plainte mnésique dans la définition du MCI en étudiant la valeur prédictive de la plainte sur l'évolution cognitive et fonctionnelle des sujets. L'étude porte sur un échantillon sélectionné au sein de la cohorte " *Iowa Rural Health Study* " (3673 sujets âgés de + de 65 ans vivant à domicile dans l'Iowa). Pour être éligibles les sujets devaient présenter au moins un des critères MCI de Petersen : fonctionnement cognitif global préservé (mesuré par le *Short Portable Mental Status Questionnaire*), déficit mnésique (mesuré par un test de rappel de 20 mots), absence de retentissement aux ADL et plainte mnésique. A la suite de la visite initiale, 3 suivis ont été réalisés (suivi à 3, 6 et 10 ans). Le taux de mortalité annuelle était de 5.2 %. Au sein de l'échantillon sélectionné, 72% présentaient une mesure du fonctionnement cognitif global intacte, 25 % remplissaient les critères de MCI et 3% présentaient une détérioration cognitive sévère. La prévalence de la plainte était de 34 %. Les sujets MCI ne présentant pas de plainte étaient plus nombreux que ceux présentant une plainte mnésique (14% versus 8.9%). Les groupes avec et sans plainte ne se différenciaient pas en termes d'âge, de sexe et de niveau d'étude.

En termes d'évolution, 10 ans après la visite initiale, le déclin des scores à l'échelle des ADL, au test de rappel de liste et au *Short Portable Mental Status Questionnaire* était comparable dans les groupes avec et sans plainte. En conclusion, le fait de prendre en compte la plainte mnésique ne permet pas d'identifier un groupe de sujets ayant un pattern d'évolution différent sur le plan fonctionnel et cognitif.

Commentaires

Ces dernières années, les critères de MCI ont fait l'objet d'innombrables discussions. En particulier, le *cut-off* nécessaire pour objectiver un déficit mnésique, la nécessité de prendre en compte un déficit limité à la mémoire ou touchant d'autres fonctions cognitives, ou encore la tolérance d'un retentissement léger au niveau des IADL ont été beaucoup discutés et ont conduit à une évolution du concept de MCI. Le critère qui paraissait peut-être le plus consensuel concernait la présence d'une plainte mnésique. Cette étude remet en question aussi ce critère.

Pour autant, la conclusion qui doit être tirée de ces résultats ne doit pas être que la plainte mnésique d'un patient venant consulter parce que lui ou sa famille décrit une baisse " inquiétante " de ses capacités cognitives doit être négligée par le clinicien dans la mesure où la plainte motivant une consultation auprès d'un médecin et une plainte recueillie dans une étude en population générale n'ont probablement pas le même poids. La plainte mnésique doit donc être prise en considération mais ne doit peut être pas constituer un critère indispensable au diagnostic de MCI.

Analysé par: Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Déficit cognitif léger, Diagnostiquer, MCI, Mémoire

9. Saczynski JS, Pfeifer LA, Masaki K, Korf ESC, Laurin D, White L, Launer LJ. **The effect of social engagement on incident dementia.** American Journal of Epidemiology 2006;163(5):433-440.

Adresse de l'auteur référent Saczynski, JS; NIA; Lab Epidemiol Demog & Biometry; 7201 Wisconsin Ave, Gateway Bldg, Room 3C-309; Bethesda; MD 20892; USA. saczynsj@mail.nih.gov

Analyse critique: L'effet de l'engagement social sur la démence incidente.

Synthèse

Plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'être engagé dans des activités sociales, cognitivement stimulantes ou productives est associé à un risque plus faible de développer une démence. Mais le délai faible qui existe entre la mesure de l'activité et le développement de la démence ne permet pas de trancher si être actif est protecteur ou si ne pas être actif est le signe d'un désengagement social dans le prodrome de la démence.

Le but de cet article est d'analyser cette relation en analysant l'activité sociale durant la vie active et à la retraite chez les hommes inclus dans l'étude *Honolulu-Asia Aging*. Ce programme est un volet étudiant la cognition de façon prospective en 1991 dans la cohorte *Honolulu Heart Program* qui a débuté en 1965. Une mesure de l'activité sociale a été effectuée en 1968-70 (durant la vie active soit 27 ans avant le diagnostic de démence) et en 1991-93 (en retraite, soit environ 4.6 ans avant le diagnostic). Les cas incidents de démence ont été identifiés lors des visites en 1994-96 et 1997-99. Cinq activités sociales ont été recueillies et un score d'engagement social a été calculé. Quatre groupes ont été formés à partir de ce score : engagement faible, moyennement faible, moyennement élevé, élevé. L'évolution de l'engagement a aussi été classée en stable, augmentation, diminution.

Résultats : 2513 hommes ont participé à l'analyse, dont 222 cas incidents de démence. Il n'y avait pas d'association entre le niveau d'engagement durant la vie active et le risque de développer une démence. Par contre, les sujets ayant un faible engagement à la retraite avaient un risque de démence plus élevé que les hommes ayant un fort engagement. L'examen du changement d'engagement indique que ceux ayant diminué leur engagement ont un risque plus élevé (RR=1.9) que ceux ayant un engagement fort aux deux temps. Les sujets ayant un engagement faible aux deux temps ont un risque plus élevé (RR=1.6) mais non significatif.

Discussion : Ces résultats sont plutôt en faveur du fait qu'un faible engagement à la retraite est un indicateur du prodrome de la démence. En outre, l'essentiel de l'augmentation du risque est observé chez ceux dont l'engagement social a diminué.

Commentaires

Les auteurs retrouvent une relation entre un faible engagement social et un risque plus élevé de développer une démence lorsque la mesure de l'engagement est relativement proche du diagnostic. En se plaçant dans l'hypothèse du prodrome de la démence, ils montrent que déjà 4.6 ans en moyenne avant le diagnostic, un désengagement des activités sociales est associé au développement d'une démence, ce qui indique que la phase pré-déméntielle pourrait être plus longue encore. D'un point de vue pratique, on peut s'interroger sur les approches qu'il reste à développer pour identifier les variations d'engagement social chez des personnes ayant des plaintes cognitives.

Analysé par: Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Incidence, Vie sociale

10. Siemers ER, Quinn JF, Kaye J, Farlow MR, Porsteinsson A, Tariot P, Zoulnouni P, Galvin JE, Holtzman DM, Knopman DS, Satterwhite J, Gonzales C, Dean RA, May PC. **Effects of a gamma-secretase inhibitor in a randomized study of patients with Alzheimer disease** Neurology 2006;66(4):602-604.

Adresse de l'auteur référent: Siemers, ER; Eli Lilly & Co; Lilly Corp Ctr; Indianapolis; IN 46085; USA. esiemers@lilly.com

Analyse critique: Les effets d'un inhibiteur de la gamma secrétase dans une étude randomisée chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Synthèse

La molécule LY450139 (LY) est un inhibiteur fonctionnel de la gamma secrétase. Chez des souris transgéniques portant la mutation V717F du précurseur de la beta amyloïde, l'administration du LY réduit les concentrations d'ABeta dans le cerveau, le LCR et le plasma. Dans un essai clinique sur des volontaires, un traitement de 14 jours avec des doses de LY variant de 5 à 50 mg a montré une diminution dose-dépendante de l'ABeta du plasma.

L'étude se propose d'analyser la sûreté et la tolérance de l'administration du LY ainsi que la variation de l'ABeta du plasma et du LCR chez 70 sujets atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée. La moitié des sujets ont été traités pendant une semaine par 30 mg /j pendant une semaine, puis par 40 mg/j pendant 5 semaines.

Le LY a été relativement bien toléré. 6 sujets sous traitement ont rapporté des diarrhées contre aucun dans le groupe placebo (p=0.025). Il n'y avait pas de relation temporelle entre l'initiation ou l'arrêt du LY et l'apparition de la diarrhée. La surveillance biologique a montré peu de changement chez les sujets sous LY. Six paramètres étaient différents entre les 2 groupes à la fin de l'essai (test mitogène, lymphocytes T, éosinophiles, potassium, phosphore inorganique et acide urique) mais les écarts entre les 2 groupes étaient relativement faibles et n'étaient pas accompagnés de signes cliniques. Un effet secondaire sérieux a été noté. Un homme traité de 76 ans a eu un saignement gastro-intestinal dû à une muqueuse de Barrett. Ce sujet a développé une endocardite un mois plus tard et décédera 5 mois après l'arrêt du traitement. La demi-vie d'élimination du produit est d'environ 2,5 heures. Dans le plasma, le pourcentage maximum de réduction d'ABeta1-40 était de 38%. La concentration minimale est obtenue 3 heures après l'administration du LY et retrouvait son état initial après 7 heures. Après 6 semaines, les concentrations du LCR en ABeta totale, ABeta1-40 et ABeta1-42 était plus faibles chez les traités mais de façon non significative. Les variations des concentrations d'ABeta du LCR n'étaient pas clairement reliées aux concentrations du LY plasmatiques ou du LCR.

Discussion. Une réduction de l'ABeta du plasma de 38% est observée mais aucune variation n'est objectivée dans le LCR. Ceci peut être dû à un manque de puissance de l'étude. L'effet secondaire observé n'est pas relié au traitement. Les inhibiteurs de la gamma secrétase sont aussi des inhibiteurs du clivage par NOTCH qui a été associé à des hyperplasies de l'épithélium intestinal. Dans le cas observé, aucune hyperplasie n'a été observée, mais l'utilisation de ces inhibiteurs exige une surveillance particulière des problèmes gastro-intestinaux. Un autre point concerne les changements du système immunitaire (atrophie du thymus et diminution des lymphocytes de la rate et du thymus) observés avec l'utilisation du LY et d'autres inhibiteurs de la gamma secrétase. Dans cet essai, les variations de l'immunité restaient mineures mais les essais se doivent de surveiller ces paramètres.

Commentaires

Cet essai n'a pas montré de variation importante de l'ABeta, que ce soit dans le plasma (38%) ou dans le LCR (moins de 10%). On aurait apprécié quelques précisions sur le mode d'action de la molécule. Cet inhibiteur fait baisser la concentration d'ABeta assez rapidement, mais elle revient au niveau initial 7 heures après l'administration de la dose. Quelques explications sur ce phénomène auraient été bienvenues. La présentation des effets secondaires observés dans l'utilisation de ce type d'inhibiteurs est intéressante et rappelle que le chemin est encore long avant d'arriver à une molécule commercialisable.

Analysé par: Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Gamma secrétase, Maladie d'Alzheimer

11. Takeda A, Loveman E, Clegg A, Kirby J, Picot J, Payne E, Green C. **A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease** International Journal of Geriatric Psychiatry 2006;21(1):17-28.

Adresse de l'auteur référent: Loveman, E; Univ Southampton; Wessex Inst Hlth Res & Dev; Mailpoint 728, Boldrewood; Southampton SO16 7PX; Hants; England. emma.loveman@soton.ac.uk

Analyse critique: Revue systématique de l'efficacité clinique du donépézil de la rivastigmine et de la galantamine sur la cognition, la qualité de vie et les effets indésirables dans la Maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Cet article présente une revue systématique des résultats des essais cliniques des trois anticholinestérasiques (AChE-Is) disponibles et sur le marché (donépézil, rivastigmine et galantamine) dans la Maladie d'Alzheimer (MA). Cette publication représente une partie du travail commandité par le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), organisme qui statue en Angleterre sur l'intérêt des médicaments et leur rapport coût-efficacité. Les trois grands champs d'impact principaux de ces médicaments sont analysés : la cognition, la qualité de la vie et les effets indésirables ; les résultats sont extraits des essais cliniques randomisés (ECR) publiés et consacrés à la MA, répondant aux canons internationaux admis de la recherche clinique dans le domaine. 26 ECR sont inclus dans cette revue, 13 pour le donépézil, 4 pour la rivastigmine, 6 pour la galantamine et 3 correspondant à des comparaisons " face à face " ; les caractéristiques de ces essais sont résumées dans un tableau : auteurs, année de publication, posologies, nombre de sujets, définition du critère principal et des critères secondaires.

Les résultats confirment que les trois médicaments à l'étude se révèlent supérieurs au placebo dans l'effet cognitif jugé sur l'ADAS-Cog, phénomène en règle corroboré par le suivi du MMS. L'impact sur la qualité de vie (QOLs) est difficile à apprécier du fait du peu d'études incluant ce critère, de l'inconstance du résultat et de certains biais comme l'attrition des groupes au cours du temps. Les études comparant les médicaments entre eux n'arrivent pas à démontrer la supériorité d'un produit par rapport à l'autre. Les effets indésirables sont légers et modérés, dépendant de la dose, majoritairement de type gastro-intestinal et dans les études " face à face " moins fréquents dans le groupe donepezil. La conclusion finale est que les AChE-Is retardent pendant six mois la dégradation cognitive de la MA légère à modérément sévère.

Commentaires

Cette revue ne fait que confirmer et statuer sur des essais cliniques connus et maintes fois analysés. L'intérêt de cette lecture est double : d'une part les assertions émanent d'une célèbre institution publique britannique, le NICE, et d'autre part chaque résultat est émaillé d'un court commentaire méthodologique soit sur l'essai lui-même soit sur l'outil de mesure.

Cet article semble donc utile pour ceux qui élaborent des protocoles à venir dans la MA, pour l'étudiant soucieux de critiques méthodologiques résumées, et enfin pour le thérapeute qui cherche des arguments définitifs et objectifs pour prescrire les AChE-Is. Pour le lecteur avisé, il apparaît que la connaissance sur le médicament et les outils thérapeutiques n'est pas issue uniquement des méta analyses et des essais cliniques randomisés, standardisés à l'extrême depuis 15 ans. Pour le pharmacologue l'évaluation des futurs médicaments passera par de l'innovation méthodologique à bâtir des maintenant. L'avenir dans l'Alzheimer et donc l'espoir sont à trouver ailleurs...

Analysé par: Hervé Allain, CMRR de Bretagne. Rennes

Mots-clés: AChE, Essai clinique randomisé, Maladie d'Alzheimer, NICE, Prescrire, Donepezil, Rivastigmine, Galantamine

12. Thomas P, Lalloue F, Preux PM, Hazif-Thomas C, Pariel S, Inscale R, Belmin J, Clement JP. **Dementia patients caregivers quality of life: the PIXEL study**. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006;21(1):50-6.

Adresse de l'auteur référent: University Department of Psychogeriatrics & Memory Clinic CH Limoges, France. philippe.thomas.2004@interpc.fr

Analyse critique: Qualité de vie des aidants de patients déments : l'étude PIXEL

Synthèse

Introduction: Les aidants des patients déments ont un rôle prépondérant et une charge de travail croissante au cours de l'évolution de la maladie, ce qui pourrait retentir sur leur propre santé physique et morale. L'objectif de l'étude est d'évaluer la qualité de vie des aidants ainsi que les facteurs ayant une répercussion sur cette qualité de vie.

Matériels et Méthodes: Tous les patients déments suivis à domicile et consultant dans 5 centres psychogériatriques français ont été contactés le 1er semestre de 2004. L'examen clinique et neuropsychologique (MMS, ADL, *Frontal Assessment Battery* (FAB), échelle de Cornell pour la dépression (*cut score* > 9), *Neuro Psychological Inventory* (NPI)) était complété par une évaluation de la Qualité de Vie du patient, en présence de l'aidant, grâce à l'échelle ADRQL de Rabin (*Alzheimer's Disease Related Quality Life*). Les aidants étaient également invités à remplir un questionnaire évaluant leur qualité de vie par 20 items portant sur :

1/ capacité à faire face aux difficultés générées par la maladie,

2/ relation avec l'entourage,

3/ retentissement psychologique de la situation,

4/ signes éventuels de souffrance morale. Un item supplémentaire permettait de demander à l'aidant s'il se sentait déprimé. Le score " qualité de vie " (QoL) des aidants était compris entre 0 (qualité de vie médiocre) et 100 (qualité de vie satisfaisante).

Résultats: 100 couples patients-aidants ont été inclus dans l'étude, avec, parmi les aidants, 63 femmes et 37 hommes. Le score à l'échelle QoL des aidants (46,3 /100 en moyenne) était significativement différent en fonction du sexe, avec une meilleure qualité de vie chez les hommes ($57,4 \pm 18,6$) comparée aux femmes ($39,8 \pm 18,3$). Ce score chez les aidants était corrélé de façon significative à la fois avec le score QoL et le score NPI des patients déments. Sur les 100 aidants, 51 se disaient déprimés (9 hommes et 42 femmes) et la présence de signes de dépression était plus fréquemment associée à une dépression chez les patients déments. Dans l'ensemble, les aidants se disant déprimés avaient un score médiocre à l'échelle de qualité de vie ($35,29 \pm 15,2$ vs $57,85 \pm 18,4$ chez les aidants non dépressifs). Enfin la qualité de vie des patients était significativement corrélée avec leur score à l'échelle de dépression et aux ADL.

Conclusion: La qualité de vie des aidants est corrélée avec celle des patients déments dont ils s'occupent mais également avec la gravité des troubles comportementaux et psychologiques de ces patients.

Commentaires

Cette étude effectuée chez des sujets déments maintenus à domicile aborde le problème du retentissement de la maladie sur la santé physique et psychologique de l'aidant. L'échelle de qualité de vie de l'aidant (présentée en annexe dans l'article) avait déjà été décrite par Thomas avec de bons résultats en termes de sensibilité et spécificité. Elle permet une évaluation rapide de l'aidant et pourrait être proposée en pratique clinique au cours du suivi. Ces résultats ne sont certes pas nouveaux mais mettent bien en avant le fait que les troubles du comportement de la personne démente retentissent sur la qualité de vie de l'aidant.

Analysé par: Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Aidant, Qualité de vie