



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 3, Numéro 6 (juin 2006)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 12 + 1

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.f>, 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. Callahan CM, Boustani MA, Unverzagt FW, Austrom MG, Damush TM, Perkins AJ, Fultz BA, Hui SL, Counsell SR, Hendrie HC. **Effectiveness of collaborative care for older adults with Alzheimer disease in primary care: A randomized controlled trial.** Journal of the American Medical Association 2006;295(18):2148-2157.

Adresse de l'auteur référent: Callahan, CM; Indiana Univ; Sch Med; 1050 Wishard Blvd, RG 6th; Indianapolis; IN 46202; USA. ccallaha@iupui.edu

Analyse critique: Efficacité de soins coordonnés pour des sujets âgés présentant une maladie d'Alzheimer en première intention - essai randomisé.

Synthèse

Il existe toujours un débat sur l'utilité de la détection précoce de la démence, son coût et l'efficacité des traitements par inhibiteurs de la cholinestérase. La prise en charge non pharmacologique des troubles comportementaux est néanmoins conseillée car ces derniers peuvent entraîner épuisement de l'aidant, institutionnalisation, élévation du coût de prise en charge mais peu de moyens sont à disposition pour sa mise en place.

Méthode : Recrutement dans 2 sites de soins: 7 centres en population (5000 adultes) + 3 centres de vétérans (6000 > 65 ans). Sélection de patients avec un diagnostic de MA probable ou possible selon DSMIII-R, randomisation des actions par médecins, stratifiés selon leur statut (universitaire/hospitaliers) et par sites. Deux modalités de prise en charge : suivi "usuel augmenté" et intervention (12 mois plus un suivi à 18 mois). En baseline, renseignement d'un questionnaire par téléphone, répété à 6, 12 et 18 mois : NPI, ADL, recours aux soins, humeur de l'aidant et dépression du patient par l'aidant au moyen de la *Cornell Scale for Depression in Dementia*, évaluation du patient par le *Telephone Interview for Cognitive Status* et questionnaire de satisfaction de l'aidant sur le soin apporté au patient. Soins usuels augmentés : le médecin peut faire ce qu'il juge nécessaire ; des conseils pour le patient et son aidant sur le diagnostic de MA sont apportés, du matériel éducatif est fourni ainsi qu'une information sur les ressources sociales.

Le groupe intervention est suivi pendant 12 mois (2 fois le premier mois puis une fois par mois sur le reste de l'année) par le médecin du centre accompagné de l'infirmière de l'étude. Patients et aidants reçoivent des informations d'éducation sur la communication, des notes légales et financières, des lignes directrices pour mener des exercices avec le patient et un livre pour l'aidant provenant des associations locales. A chaque contact, l'aidant remplissait le *Memory and Behavior Problems Checklist*. Suivant les renseignements apportés par cet outil, un des 8 protocoles non pharmacologiques développés pour cette étude était mis en place : soin personnel, comportement répétitif, mobilité, troubles du sommeil, dépression, agitation et agressivité, délire ou hallucination ; santé physique de l'aidant. Si besoin, l'infirmière informe le médecin pour instaurer un traitement médicamenteux. Il était également proposé au patient et à l'aidant de venir de façon volontaire sur un groupe de soutien pour les aidants et d'exercices pour les patients.

Résultats : En moyenne 4 protocoles enclenchés par patients sur 8 disponibles dans le groupe intervention. Les sujets du groupe interventions étaient plus traités par inhibiteurs de la cholinestérase et anti-dépresseurs. Les aidants du groupe interventions jugeaient mieux à 12 mois la prise en charge des patients que les aidants du groupe soin usuel augmenté. Sortie d'étude : 17% à 12 mois, 25% à 18 mois, pas de différence entre les causes dans les 2 groupes (morts, placement, perdus de vue) ; pas de différence non plus dans le délai au décès, dans le nombre d'hospitalisation et de placements.

Amélioration à 12 mois de la NPI des patients et du stress des aidants mais seule la NPI reste améliorée à 18 mois pour les patients. Pas d'amélioration de la dépression, ni de la cognition ni des ADL.

Commentaires

Ce protocole prend le parti pris d'une évaluation des seuls troubles comportements. La partie soins usuels augmentés est peu développée. Le recrutement parmi une population de vétérans est susceptible d'augmenter les troubles psycho-comportementaux chez ces sujets et donc d'augmenter l'efficacité de la prise en charge ciblée sur ce point. Les résultats sont en rapport avec les revues qui se succèdent actuellement dans la littérature sur les prises en charge : peu ou pas d'effet sur la cognition mais plus d'effets sur les comportements et la socialisation des patients. La question de l'amélioration du stress de l'aidant est très délicate et peut varier en fonction des tâches et de sa contribution dans la prise en charge du patient. Le soutien informatif apporté ici semble être le plus adapté au soulagement du fardeau de l'aidant, il faut se méfier du trop d'implication qui pourrait accélérer le phénomène de *burn-out*. La prise en charge coordonnée semble avoir un effet positif sur la dyade aidant/patient mais elle est coûteuse et peu de sites peuvent se permettre sa mise en place, comme le soulignent les auteurs en introduction. Il faut donc tenter de coordonner les actions auprès des patients à tous les niveaux, le plus souvent possible.

Analysé par Yann Gaestel, CMRR Aquitaine

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

2. Castellani RJ, Lee HG, Zhu XW, Nunomura A, Perry G, Smith MA. **Neuropathology of Alzheimer disease: pathognomonic but not pathogenic.** Acta Neuropathologica 2006;111(6):503-509.

Adresse de l'auteur référent: Smith, MA; Case Western Reserve Univ; Dept Pathol; 2103 Cornell Rd; Cleveland; OH 44106; USA. mark.smith@case.edu

Analyse critique: Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer : pathognomonique mais pas pathogénique.

Synthèse

Il est habituel de considérer que le diagnostic étiologique définitif d'un syndrome démentiel repose sur la neuropathologie. De plus, les lésions observées sont souvent considérées comme causales, et une très grande valeur dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie leur est attribuée. En prenant pour modèle les lésions de la maladie d'Alzheimer, les auteurs s'emploient à mettre ce dogme en question.

L'hypothèse amyloïde d'abord : les plaques amyloïdes sont présentes chez les sujets normaux âgés, leur présence est mal corrélée à la sévérité de la démence, mais surtout les maladies génétiques liées aux présénilines dans lesquelles une hyperproduction d'amyloïde est constatée (et qui sont le meilleur soutien physiopathologique de l'hypothèse amyloïde) ne rendraient pas compte des formes sporadiques bien plus fréquentes. Les phénotypes hétérogènes des formes familiales font remettre en cause le rôle pathogénique propre des lésions amyloïdes.

L'extrapolation de la pathogénie amyloïde aux formes sporadiques paraît très hasardeuse aux auteurs. Ils avancent des arguments tirés de leurs recherches sur le rôle du stress oxydatif sur les neurones. Ce stress oxydatif serait un événement précoce dans la maladie, et il aurait pour conséquence la formation de plaques amyloïdes : les neurones répondraient au stress oxydatif par une augmentation de production de beta-amyloïde, qui en retour permettrait une diminution de ce stress. En ce qui concerne la protéine tau, les DNF pourraient elles aussi être des marqueurs d'adaptation du neurone, des manifestations de la tentative de survie de la cellule.

Commentaires

Cet article, certainement un peu provocateur, permet de réfléchir aux liens causes et conséquences. Si l'hypothèse que les lésions neuropathologiques, par exemple de la maladie d'Alzheimer, qui sont par définition tardives, ne sont que le reflet du processus pathologique mais non sa cause, alors nos tentatives thérapeutiques sur ces lésions sont sans objet. Les essais d'antiamyloïdes, qui vont reprendre, vont permettre par exemple de voir si l'élimination des plaques amyloïdes permet d'améliorer les patients : pour le moment, rien ne permet de le dire, et cet article soulève encore le doute !

Il est en tous cas très intéressant de lire sous la plume de neuropathologistes que l'examen neuropathologique n'est peut-être pas le " gold standard " que l'on croit. Ou plus exactement que l'interprétation des lésions que l'on constate n'est pas simple.

Analysé par: Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Neuropathologie, Diagnostiquer

3. Cordonnier C, Van der Flier WM, Sluimer JD, Leys D, Barkhof F, Scheltens P. **Prevalence and severity of microbleeds in a memory clinic setting**. *Neurology* 2006;66(9):1356-1360.

Adresse de l'auteur référent: Scheltens, P; Vrije Univ Amsterdam; Med Ctr; POB 7057; NL-1007 MB Amsterdam; Netherlands. p.scheltens@vumc.nl

Analyse critique: Prévalence et sévérité des "microbleeds" sur les IRM des patients d'une consultation de mémoire.

Synthèse

Les auteurs ont inclus dans cette étude 772 sujets (53% d'hommes, d'âge moyen de 66+/- 11 ans, avec un MMS moyen de 25+/-5), consultant de janvier 2002 à avril 2005 dans une consultation de mémoire aux Pays Bas. L'analyse a porté sur la prévalence et le nombre de microbleeds (MBs) en relation avec les données démographiques et diagnostiques et l'IRM des sujets. Les diagnostics portés à l'issue de la consultation étaient ceux de plaintes subjectives (n=184), de MA (n=223), de MCI (n=90), de démence vasculaire (n=31), d'autres démences (n=94) et d'autres pathologies (n=150).

Les MBs sont des petites lésions, qui sont observées sur des séquences d'IRM en T2 et qui sont de faible intensité. Du point de vue histologique, il s'agit d'hémosidérine au niveau de microvaisseaux dont les parois sont affectées par de la lipohyalinose ou d'artères affectées par des dépôts amyloïdes. La prévalence de ces lésions dans la littérature est de 3% à 6% chez des sujets normaux mais augmente à 25% chez des patients vasculaires et peut dépasser 50% chez des patients ayant présenté une hémorragie cérébrale. La prévalence des MBs différencie les groupes selon le diagnostic ($p < 0,0001$) : 137 sujets (17%) avaient sur leurs IRM des MBs et il s'agissait dans 65% des cas de démences vasculaires, dans 18% des cas de MA, dans 20% des cas de MCI et dans 10% des sujets avec des "plaintes subjectives".

On observe un effet de l'âge avec une prévalence de 30% après 75 ans et de 12% avant (n=568). On n'observe pas d'effet du genre. La présence de MBs est corrélée à l'âge, à la fréquence des hyperdensités de substance blanche, des lacunes et des infarctus. La localisation la plus fréquente est cortico-sous-corticale (52%). On ne retrouve pas alors dans ce sous-groupe de sujets de corrélation particulière avec le score de MMS, les ApoE ou les données d'imagerie autres. Sinon, 14% des sujets ont des localisations dans les ganglions de la base, 9% des localisations sous tentorielles, 19% dans ces 2 localisations et 6% dans les 3. Il n'y a pas de corrélation entre les localisations et les diagnostics.

La fréquence de MBs est plus fréquente dans la population reçue dans cette consultation de mémoire que dans la population générale et moins fréquente que dans les études s'intéressant à des patients vasculaires. Ceci suggère l'intervention des facteurs vasculaires dans les maladies dégénératives. L'augmentation des MBs dans la MA peut traduire la fréquence des antécédents d'HTA chez les patients et/ou être une conséquence des dépôts amyloïdes.

Par ailleurs se pose la question du statut des sujets avec une plainte subjective et "déjà" des MBs (fréquence environ deux fois plus forte que le pourcentage attendu chez des sujets normaux).

Commentaires

Nous formulons quelques remarques que les auteurs suggèrent eux-mêmes... Les MBs ne sont pas toujours faciles à visualiser : toutefois dans cette étude, nous soulignons que les évaluations inter-cotateurs étaient bonnes. La mise en évidence des MBs est en outre très dépendante de l'IRM. Il est également évident que tous les consultants dans notre expérience ne réalisent pas une IRM mais plutôt un scanner cérébral.

Outre une meilleure compréhension de l'implication des facteurs vasculaires dans la genèse de la MA, ces MBs devront être étudiées dans d'autres études comme des facteurs de risque vasculaire potentiel accru chez ces patients en termes de risque d'infarctus et/ou d'hémorragie. En conclusion, une image de plus à connaître et à reconnaître !

Analysé par: Catherine Thomas Antérion, CMRR Ile de France

Mots-clés: Microbleed

4. Farinamd E, Mantovani F, Fioravanti R, Pignatti R, Chiavari L, Imbornone E, Olivotto F, Alberoni M, Mariani C, Nemni R. **Evaluating two group programmes of cognitive training in mild-to-moderate AD: Is there any difference between a 'global' stimulation and a 'cognitive-specific' one?** *Aging and Mental Health* 2006;10(3):211-218.

Adresse de l'auteur référent: Farinamd, E; IRCCS; Don Gnocchi Fdn; Via Capeceletro 66; I-20148 Milan; Italy. efarina@dongnocchi.it

Analyse critique: Evaluation de deux programmes d'intervention d'entraînement cognitif dans les stades légers à modérés de maladie d'Alzheimer : y a-t-il une différence entre une stimulation globale et un entraînement cognitif spécifique ?

Synthèse

Cette étude a pour but de comparer deux programmes d'intervention auprès de patients atteints de maladie d'Alzheimer aux stades légers à modérés et en particulier de déterminer s'il existe une différence entre une intervention consistant en une stimulation globale et un entraînement cognitif plus spécifique. 32 patients ont été recrutés dans un Centre Mémoire de Milan. Les patients présentant un score MMS inférieur à 15, une aphasie sévère, des déficits visuels ou auditifs importants et des troubles comportementaux incluant agitation, délire et hallucination ont été exclus.

Les sujets ont été répartis en groupes de 4 sujets en fonction du sexe et de la sévérité de la maladie. Les groupes ont été consécutivement affectés à la condition "stimulation globale" ou "stimulation spécifique". Chaque programme comprenait 15 séances réparties sur 16 semaines. Les séances duraient 3 heures et débutaient par un repas en groupe. Dans le programme "stimulation globale" différentes activités ayant essentiellement un but de loisirs et de divertissement étaient réalisées : conversation, chants, danse, cartes, bingo, collages...

Le programme "entraînement cognitif spécifique" consistait à entraîner les sujets sur des tâches spécifiques en lien avec des activités de la vie quotidienne. Par exemple, autour du thème "cuisine" les sujets étaient entraînés à se laver les mains, mettre et débarrasser la table, faire du thé ou du café...L'efficacité de l'intervention était mesurée par une batterie de tests cognitifs (MMS, deux tests de mémoire, un test de fluence verbale, un test d'attention), des échelles d'autonomie (FLSA : *Functional Living Skills Assessment*, échelle NOSGER et échelle des ADL) et une évaluation des symptômes dépressifs et neuropsychiatriques. Le fardeau et la dépression étaient également mesurés auprès de l'aidant. Ces mesures ont été recueillies avant l'intervention, immédiatement après l'intervention et 6 mois plus tard.

Dans le groupe de "stimulation spécifique" seul le score à la Nosger a été amélioré après intervention. Dans le groupe de "stimulation globale", une amélioration post-intervention a été observée sur la NPI, l'échelle d'autonomie FLSA, la fluence verbale. A l'évaluation à 6 mois, pour le groupe "stimulation spécifique", aucune mesure n'était significativement différente par rapport à l'évaluation pré-intervention. Pour le groupe "stimulation globale", les aidants rapportaient un retentissement des troubles à la NPI moins important qu'à l'évaluation initiale. Les autres mesures n'étaient pas améliorées. Les auteurs concluent à une supériorité du programme de la stimulation globale et préconisent ce type de prise en charge pour diminuer les troubles du comportement chez les patients déments.

Commentaires

A court terme, une intervention basée sur la réalisation d'activités de loisirs et de divertissement semble donc avoir des résultats positifs. Les résultats à plus long terme sont beaucoup moins encourageants puisque la seule mesure qui s'améliore à 6 mois est le retentissement des troubles du comportement rapporté par l'aidant sans que pour autant la fréquence des troubles du comportement présentés par les patients ne diminue.

En outre il faut rappeler que les sujets présentant des problèmes d'agitation, de délire, ou d'hallucination, c'est-à-dire les troubles du comportement ayant un impact particulièrement lourd pour l'aidant ont été exclus de l'étude. Du point de vue méthodologique, on peut regretter l'absence d'une réelle randomisation des groupes ainsi que l'absence d'un groupe contrôle ne bénéficiant pas de prise en charge autre que pharmacologique qui aurait servi de référence.

Il faut de plus souligner que l'étude est réalisée sur 32 sujets au total, soit 16 sujets par groupe. Il est donc difficile à partir d'une telle étude de tirer des conclusions.

Analysé par: Hélène Amieva, CMMR d'Aquitaine

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

5. Gillette Guyonnet S, Andrieu S, Cortes F, Nourhashemi F, Cantet C, Ousset PJ, Reynish E, Grandjean H, Vellas B. **Outcome of Alzheimer's disease: Potential impact of cholinesterase inhibitors**. Journals of Gerontology Series a Biological Sciences and Medical Sciences 2006;61(5):516-520.

Adresse de l'auteur référent: Gillette-Guyonnet, S; Ctr Hosp Univ La Grave Casselardit; Serv Med Interne & Gerontol Clin; Pavillon JP Junod,170 Ave Casselardit,TSA40031; F-31059 Toulouse; France. gillette.s@chu-toulouse.fr

Analyse critique: Devenir de la maladie d'Alzheimer : effet potentiel des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Synthèse

L'objectif de ce papier est d'évaluer l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (CEIs) sur le devenir des patients Alzheimer. Au total, 585 patients AD modéré à léger (MMSE 10-26) consultant le centre mémoire de Toulouse entre 1994 et 2002 ont été inclus. Parmi eux, 455 ayant eu une évaluation standardisée à l'inclusion puis un suivi à 6 mois et 1 an participent à l'analyse. L'effet de la période d'inclusion (avant 1997, commercialisation des CEIs versus après 1997) d'une part et de la prise de CEIs (1 prise, 2 prises ou prise continue lors des 3 évaluations) d'autre part sur le devenir a été évalué.

Deux évènements principaux sont analysés : détérioration cognitive rapide (3 points ou plus de MMS en 1 an) et institutionnalisation. Un évènement secondaire : perte de poids de 4% ou plus en 1 an. 43% des patients sont traités par CEIs. Le déclin cognitif moyen est de 2,48 points en 1 an, avec 47,5% des patients ayant une perte de 3 points ou plus au MMS et 11% entrant en institution au cours du suivi. La période d'inclusion après 1997 ainsi que la prise de CEIs sont significativement associés aux 3 évènements, à savoir une proportion plus faible de détérioration rapide (OR=0,56), d'institutionnalisation (OR=0,20) et de perte de poids (OR=0,56) chez ceux prenant des CEIs comparés à ceux n'en prenant pas.

Commentaires

Cette étude a l'avantage d'offrir un suivi plus long que celui des essais thérapeutiques sur le devenir des patients. Elle met en avant l'intérêt de la prise des CEIs. Le point faible par rapport à un essai est bien sûr l'absence de randomisation. Par exemple, le MMS initial était plus élevé chez les sujets traités que chez ceux non traités (MMS croissant en fonction du nombre de fois où le patient est traité). Par contre, il n'y avait pas de différence significative de déclin en fonction du MMS initial malgré une tendance à un déclin plus important chez les MMS plus faibles (-2,9 points pour les MMS<15 et -2,16 points pour les MMS>25).

De plus les analyses ont été ajustées sur le MMS initial, ne modifiant pas les résultats principaux. Le point fort est la consommation de CEIs dans les conditions réelles de prescription, avec des patients sans doute plus représentatifs des malades Alzheimer que ceux inclus dans les essais thérapeutiques.

Cette étude ne donne cependant pas une représentation réelle de l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer en population, d'une part car elle n'inclut que les sujets consultants dans le centre mémoire de Toulouse, et d'autre part car elle exclut les sujets n'ayant pas été suivi pendant 1 an pour diverses raisons ; or, on peut supposer que les sujets non suivis sont ceux ayant connus une détérioration plus importante. Néanmoins, la proportion de ces sujets exclus est similaire dans les 2 groupes (traités et non traités) ce qui ne devrait donc pas modifier le message principal.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, IACHÉ, Maladie d'Alzheimer

6. Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, Johnson K, Cha R, Ivnik RJ, Tangalos EG, Boeve BF, Knopman DS, Braak H, Petersen RC. **Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia.** Archives of Neurology 2006;63(5):674-681.

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

6bis. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, Johnson KA, Knopman DS, Boeve BF, Jicha GA, Ivnik RJ, Smith GE, Tangalos EG, Braak H, Kokmen E. **Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment.** Archives of Neurology 2006;63(5):665-672.

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: Neuropathologie du MCI amnésique et Neuropathologie du MCI évoluant vers la démence.

Synthèse

Ces deux articles rapportent les résultats des analyses histologiques des cerveaux autopsiés dans la cohorte clinique de MCI de la Mayo Clinic à Rochester (Min, USA). C'est la même cohorte qui a permis de valider le concept de MCI défini par RC Petersen.

Dans le premier article les auteurs ont analysé les cerveaux de 15 sujets présentant un MCI amnésique au moment de leur décès et les ont comparés à 28 cerveaux normaux (N) et 23 maladies d'Alzheimer (MA). Les MCI amnésiques (MCIa) ont surtout des lésions de stades II et III de Braak (qui caractérisent l'extension des dégénérescences neurofibrillaires dans la MA), plus rarement IV ou V, alors que les MA ont surtout les stades IV, V et VI et les N les stades I, II et III. Les MCIa ont donc des lésions histologiques intermédiaires entre les N et les MA. Dans le second article, 34 sujets ayant présenté un MCIa puis ayant évolué vers une démence ont été analysés dans les mêmes conditions que dans l'article précédent. 22 sur 34 présentaient au moins un stade IV de Braak, 12 avait des lésions vasculaires importantes, 18 des corps argyrophiles et 9 des corps de Lewy. Bien que les lésions de MA dominent le tableau histologique, d'autres lésions contribuent donc au passage à la démence des sujets présentant un MCIa.

Commentaires

Les données histologiques sont toujours extrêmement précieuses pour valider un concept clinique. L'équipe de la *Mayo Clinic* fournit ici des arguments de poids pour étayer le fait que le MCIa est un état de transition entre l'état normal et la MA. Cependant, ils montrent aussi que le passage à la démence est très souvent lié à d'autres lésions, notamment vasculaires, sur lesquelles une prévention est possible. Il faut noter que la plupart des sujets autopsiés sont très âgés (88,9 ans pour les MCIa et 89 ans pour les MCIa devenus déments) ce qui contribue probablement à l'hétérogénéité des lésions.

Analysé par: Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI, Déficit cognitif léger, Neuropathologie, Démence

7. Knapp M, Thorgrimsen L, Patel A, Spector A, Hallam A, Woods B, Orrell M. **Cognitive stimulation therapy for people with dementia: cost-effectiveness analysis**. British Journal of Psychiatry 2006;188:574-580.

Adresse de l'auteur référent: Knapp, M; London Sch Econ; Personal Social Serv Res Unit; Houghton St; London WC2A 2AE; England. m.knapp@lse.ac.uk

Analyse critique: Thérapie par stimulation cognitive chez le sujet dément : analyse du rapport coût-efficacité

Synthèse

Justification. Les thérapies psychologiques de groupe pour les sujets déments sont largement répandues, mais leur rapport coût-efficacité est mal connu. **Objectif.** Explorer le rapport coût-efficacité d'un programme de stimulation cognitive pour le sujet dément comme pour un essai contrôlé et randomisé chez des patients en institution de long séjour ou en maison de retraite.

Méthode. 91 sujets déments ont bénéficié d'une stimulation cognitive 2 fois par semaine pendant 8 semaines. 70 sujets déments bénéficiaient des services habituels de l'établissement (médicaux ou non). Les services utilisés ont été enregistrés 8 semaines avant et pendant les 8 semaines de l'intervention à partir d'un inventaire des services (échelle CSRI) et les coûts furent calculés. Une analyse du rapport coût-efficacité a été menée avec la cognition comme premier facteur et la qualité de vie comme second facteur. Des courbes d'acceptabilité du rapport coût-efficacité ont été réalisées. Aucun des patients inclus dans l'étude ne recevait d'inhibiteur de la cholinestérase.

Résultats. La thérapie par stimulation cognitive est bénéfique pour l'aspect cognitif (MMSE + 1,14 avec $p < 0,05$; ADAS-cog - 2,37 avec $p < 0,01$) et pour la qualité de vie (Qol-AD + 1,64 avec $p < 0,05$), et les coûts n'étaient pas différents entre les groupes. Il est raisonnable de penser qu'il y a une forte probabilité pour que la thérapie par stimulation cognitive ait un meilleur rapport coût-efficacité que l'usage des services habituels en regard des deux facteurs mesurés.

Conclusion. La stimulation cognitive pour les sujets déments a une efficacité supérieure et très probablement un rapport coût-efficacité meilleur que les traitements habituels.

Commentaires

Thématique originale et très actuelle avec une méthodologie dans l'analyse des coûts très rigoureuse parfois même un peu ardue mais semble-t-il assez reproductible avec le système français.

On peut regretter l'hétérogénéité du contenu de la stimulation cognitive (ROT (Reality Orientation Therapy) + reminiscence therapy) et de la population étudiée (sujets déments tous confondus) ainsi que la brièveté de la prise en charge sur 2 mois et l'absence de prise d'anticholinestérasiques (cf étude anglaise).

L'absence de prise de traitement type anticholinestérasique pose une difficulté de reproductibilité vis-à-vis de la France où ces mêmes traitements sont non seulement autorisés mais assez largement utilisés.

Analysé par Valérie LAFONT, CMRR Nice

Mots-clés : Démence, Economie de la santé, Coût efficacité

8. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. **The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease - art. no. CD004034.pub2.** Cochrane Database of Systematic Reviews 2006;(2):NIL_938-NIL_960.

Adresse de l'auteur référent: McGuinness, B; Dept Geriatr Med; Whitle Med Bldg,97 Lisburn Rd; Belfast BT9 5HP; Antrim; North Ireland. b.mcguinness@qub.ac.uk

Analyse critique: L'effet de la baisse de la pression artérielle dans le développement de troubles cognitifs et de démence chez les sujets sans affection cérébrovasculaire apparente

Synthèse

Objectif: évaluer l'effet des traitements antihypertenseurs (antiHTA) pour la prévention de la démence et du déclin cognitif chez les sujets hypertendus sans antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) constitué ou transitoire.

Méthodes: Les auteurs font d'une part une revue de la littérature des essais randomisés au cours desquels les antiHTA ont été administrés en double aveugle pendant au moins 6 mois; d'autre part une métaanalyse de trois essais pharmacologiques: SCOPE 2003 (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*), SHEP 1991 (*Systolic Hypertension in the Elderly program*) et Syst-Eur 1997 (*Systolic Hypertension in Europe*).

Résultats et discussion: Ces trois essais multicentriques d'une durée de 5 ans chacun incluaient des sujets âgés de 60-89 ans avec parfois une HTA systolique isolée (2 essais). Syst-Eur a montré une réduction significative de l'incidence de la démence dans le groupe traité. La métaanalyse des 3 essais montre que cette baisse d'incidence de la démence n'était significative. Ni dans SCOPE, ni Syst-Eur, ni dans leur métaanalyse, les antiHTA n'étaient associés à une modification du score total du MMSE comparativement au score lors de l'inclusion. Dans SCOPE, Syst-Eur et leur métaanalyse les antiHTA étaient associés à une baisse significative de la TA systolique et de la TA diastolique.

Conclusions: il n'y a pas d'arguments convaincants en faveur de l'efficacité des antiHTA pour prévenir le développement de la démence ou de l'altération cognitive chez les sujets sans antécédent d'AVC. Dans les études observationnelles, il y a des arguments en faveur d'un effet délétère de l'HTA qui non traitée à l'âge moyen de la vie, altère le fonctionnement cognitif et favorise la survenue d'une démence ou d'une Maladie d'Alzheimer à l'âge tardif.

Commentaires

Excellente analyse, claire, bien menée. Elle ne rapporte pas de résultats de nouveaux essais thérapeutiques mais est incontournable pour qui souhaite avoir un avis actualisé sur la question de la potentielle prévention de la démence par la prise en charge des facteurs de risque vasculaire, notamment de l'HTA. Sa lecture est aisée, sa relecture reste agréable et informative compte tenu des nombreuses données qui permettent au lecteur d'avoir sa propre opinion (références classées par essai, références et raisons des articles non retenus...).

Les auteurs notent dans les essais, la difficulté du maintien de la composition initiale du groupe traité et surtout du groupe placebo dont une partie non négligeable est mise sous traitement en cours d'étude (raison éthique qui fait qu'au final il s'agit parfois plutôt de la comparaison de l'effet de différents antiHTA que de sujets traités vs non traités).

Ils relèvent les limites méthodologiques de leur métaanalyse (hétérogénéité des essais), mais au vu de son résultat négatif, concluent un peu excessivement qu'il n'y a pas d'arguments convaincants en faveur de l'efficacité des antiHTA pour la prévention de la démence. En effet, cette efficacité a été notée dans Syst-Eur et des études menées en population ont montré qu'une HTA non traitée est un facteur de risque de démence et de déclin cognitif. Ces études en population sont certes d'un niveau de preuve épidémiologique inférieur aux essais thérapeutiques qui restent le gold standard.

Néanmoins, en attendant que des essais thérapeutiques portant sur l'HTA s'intéressent plus souvent à la cognition (3 essais réalisés entre l'an 2003 et 2005 sont exclus de cette analyse en raison de l'absence de données cognitives), cette possibilité de prévention de la démence par un traitement adéquat de l'HTA ne peut être raisonnablement, abandonnée.

Analysé par Pascale Cowppli-Bony, CMMR Aquitaine

Mots-clés: Meta-analyse, Hypertension

9. Nijs K, de Graaf C, Kok FJ, van Staveren WA. **Effect of family style mealtimes on quality of life, physical performance, and body weight of nursing home residents: cluster randomised controlled trial.** British Medical Journal 2006;332(7551):1180-1183.

Adresse de l'auteur référent: Nijs, KAND; Univ Wageningen & Res Ctr; Dept Human Nutr; POB 8129; NL-6700 EV Wageningen; Netherlands. Kristel.Nijs@wur.nl

Analyse critique: L'impact du repas de style familial sur la qualité de vie, la performance physique et le poids de résidents en institution: essai randomisé contrôlé en clusters

Synthèse

Le moment du repas en institution offre non seulement l'opportunité de bien se nourrir mais également un temps de relations sociales et de détente. Malheureusement les repas sont servis la plupart du temps sur des plateaux individuels, dans un environnement peu stimulant. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact de repas de style familial sur la qualité de vie, les performances physiques et le poids de résidents non déments dans des institutions hollandaises.

L'étude a inclus 5 établissements d'hébergement pour personnes âgées de taille moyenne (175 à 275 lits) comportant chacun deux unités pour résidents permanents atteints de maladies chroniques. L'une des unités de chaque établissement a été affectée au hasard au groupe intervention, l'autre servant de témoin. L'intervention portait sur le dressage de la table (nappe, vaisselle, fleurs...), le choix des menus, la présence du personnel assis à table avec les résidents, le service à table et le respect du calme de la salle à manger pendant les repas. Les mesures étant effectuées au niveau individuel, 244 résidents ont été inclus mais seulement 178 ont complété l'étude au bout de 6 mois (95 dans le groupe intervention et 83 dans le groupe contrôle). La plupart des sorties d'essai étaient dues aux décès (respectivement 12 % et 16 %) mais on note aussi 22 sorties d'établissement (dont 8 vers un autre) dans le groupe intervention (16,5 %) contre 11 seulement (dont 6 vers un autre) soit 9,8 % dans le groupe contrôle. Les résidents étaient affectés aux unités en fonction des places disponibles.

Durant les 6 mois de l'essai le groupe contrôle a décliné significativement pour toutes les dimensions de l'échelle de qualité de vie hollandaise utilisée, sauf pour les fonctions sensorielles (axées essentiellement sur la douleur) et l'autonomie perçue. Ses performances physiques ont aussi diminué significativement, en particulier la motricité fine, ainsi que le poids moyen et l'apport énergétique total quotidien. Au contraire, le groupe intervention est resté stable pour chacune de ces variables et a même significativement augmenté son apport énergétique. A l'issue de l'essai les deux groupes différaient donc significativement pour chacun des critères de jugement. La différence est particulièrement importante pour le score global de qualité de vie.

Commentaires

Cet essai est bien conduit et bien analysé malgré quelques limites méthodologiques inhérentes à la complexité de l'intervention : sorties d'essai assez nombreuses et déséquilibrées, tirage au hasard imparfait (ordre alphabétique), mesure vraisemblablement pas en insu du groupe d'affectation, impossibilité d'isoler "la" composante active de l'intervention globale.

Il montre l'impact positif d'une ambiance familiale au moment des repas pour freiner le déclin à la fois psychologique (qualité de vie perçue) et somatique (performance physique, poids) vécu par les résidents du groupe contrôle. Cependant aucune mesure des fonctions cognitives n'était réalisée et les déments étaient exclus de l'essai car ils étaient incapables de donner leur consentement, ce qui doit représenter une partie importante de l'effectif des résidents (données non communiquées).

Toutefois les auteurs mentionnent trois petites études ayant évalué l'impact de l'ambiance des repas chez des déments. Ces travaux devraient encourager les directeurs d'établissements à faire figurer dans leur projet d'établissement l'amélioration de la qualité des repas non seulement en termes de nutriments mais également d'environnement.

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Qualité de vie, Psychologie, Nutrition

10. Purandare N, Burns A, Daly KJ, Hardicre J, Morris J, Macfarlane G, McCollum C. **Cerebral emboli as a potential cause of Alzheimer's disease and vascular dementia: case-control study.** British Medical Journal 2006;332(7550):1119-1122.

Adresse de l'auteur référent: Macfarlane, G; Univ Manchester; Sch Epidemiol & Hlth Sci; Manchester M13 9PT; Lancs; England. cnmcc@manchester.ac.uk

Analyse critique: Embols cérébraux comme une cause potentielle de maladie d'Alzheimer et de démence vasculaire : une étude cas-témoins.

Synthèse

Les facteurs de risque cardio-vasculaires semblent être impliqués à la fois dans la maladie d'Alzheimer (MA) et dans la démence vasculaire (DV). Ces deux pathologies sont associées à l'athérosclérose carotidienne, même chez des patients sans symptôme de maladie cérébrovasculaire. La pathologie carotidienne est une des sources potentielles d'embols cérébraux spontanés (ECS). Ces ECS peuvent être détectés par un examen doppler transcrânien des artères cérébrales moyennes. L'objectif principal de cet article est de comparer la présence d'ECS chez des sujets MA et DV par rapport à des témoins de même âge et sexe.

Méthodes. 170 cas ont été recrutés via un réseau de psychiatres de l'agglomération de Manchester. Pour chaque cas, 6 témoins appariés sur l'âge, le sexe et la zone géographique ont été choisis sur les listes des médecins généralistes (MG). Le témoin le plus proche ayant accepté de participer à l'étude a été choisi. Pour 34% des cas, le témoin avait le même MG. Pour 64%, ils étaient sur les listes d'un MG de la même zone socio-économique. Les ECS étaient détectés par doppler des artères cérébrales moyennes après une acquisition d'une heure. La sténose des artères carotidiennes internes a également été évaluée. Enfin, une détection des shunts artério-veineux a été effectuée par injection d'une émulsion de micro bulles d'air comme agent de contraste aux ultrasons.

Résultats : 170 cas (85 MA et 85 VD) et 150 témoins (dont 20 étant témoins de MA et de VD) ont été recrutés. Les ECS étaient plus fréquents chez les MA (40%) et les VD (37%) que chez leurs témoins respectifs (15% et 14%). Une sténose modérée ou sévère (>50%) n'était pas significativement différente chez les MA (8% vs 16%) ou les VD (26% vs 20%). Une sténose sévère (>70%) n'a pas été retrouvée chez les MA (0% vs 6%) et retrouvée en fréquence égale chez les VD (8%) et leurs témoins (6%). La présence de shunts artério-veineux n'était pas significativement supérieure chez les MA (32% vs 22%) ou les VD (22% vs 20%).

Discussion : Les ECS sont plus fréquents chez les déments que chez les témoins de même âge et sexe. La fréquence des ECS est similaire chez les MA et VD, ce qui pourrait expliquer la similarité des facteurs de risque entre ces deux démences. On ne trouve pas d'association entre les ECS et la sténose artérielle chez les déments, ce qui indique que l'athérosclérose carotidienne semble être une cause improbable de la plupart de ECS dans la démence.

Commentaires

La présence des différents indicateurs échographiques apparaît étonnamment fréquente aussi bien chez les déments que chez les témoins, mais seuls les ECS sont significativement associés à la démence. Ce résultat suggère que les ECS pourraient être impliqués dans la physiopathologie de chaque maladie. Ces ECS pourraient représenter une cible potentielle de traitement de ces deux types de démence.

Voir aussi l'éditorial : Kivipelto M et al. Cerebral embolism and Alzheimer's disease. BMJ 2006;332;1104-1105.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Démence vasculaire, Embols cérébraux

11. Sink KM, Covinsky KE, Barnes DE, Newcomer RJ, Yaffe K. **Caregiver characteristics are associated with neuropsychiatric symptoms of dementia** Journal of the American Geriatrics Society 2006;54(5):796-803.

Adresse de l'auteur référent: Sink, KM; Wake Forest Univ; Sch Med; Winston Salem; NC 27157; USA. kmsink@wfubmc.edu

Analyse critique: Les caractéristiques des aidants sont associées aux symptômes neuropsychiatriques dans la démence.

Synthèse

Cette étude a pour objectif de déterminer dans quelle mesure les caractéristiques de l'aidant peuvent être associées aux symptômes neuropsychiatriques (NPS) présentés par des patients atteints de démence, indépendamment des caractéristiques des patients. En effet, de nombreuses études se sont intéressées aux facteurs associés aux NPS dans la démence tels que la sévérité de la démence..., aux liens entre troubles neuropsychiatriques et fardeau de l'aidant..., mais peu ont considéré le rôle potentiel des caractéristiques et du comportement des aidants dans l'apparition ou l'exacerbation des NPS.

Méthode. Il s'agit d'une étude transversale américaine (MADDE) portant sur 5788 patients, vivant à domicile, atteints de démence (de type Alzheimer pour 61%), ainsi que sur leurs aidants. Les aidants ont été questionnés sur la présence de 12 NPS chez leur proche (communs, pour la plupart, à ceux évalués dans le NPI). Les facteurs pris en compte chez les aidants sont l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le revenu, le statut marital, le lien de parenté, la cohabitation, le nombre d'heures d'aide par semaine, la santé subjective, la dépendance pour les activités de la vie quotidienne (ADL, IADL), la dépression (GDS) et le fardeau (échelle de Zarit).

Résultats et discussion : Ce sont les aidants les plus jeunes, avec un niveau d'éducation moins élevé, un niveau de symptomatologie dépressive et de fardeau plus important, et consacrant le plus de temps par semaine à la prise en charge, qui rapportaient le plus de NPS chez leurs proches. Les résultats sont discutés par rapport à l'interprétation formulée dans d'autres études. Les auteurs notent alors l'importance de considérer, dans la pratique clinique, les dynamiques entre patient et aidant lors de la prise en charge des NPS. Comprendre comment les différentes caractéristiques des aidants peuvent influencer l'apparition de NPS chez les patients, pourrait permettre d'adapter les actions d'éducation et les interventions proposées aux aidants actuellement.

Commentaires

La problématique abordée ici, pourtant connue et reconnue, n'a été que très peu abordée dans les études scientifiques. En effet, la plupart des études ont interprété la relation trouvée entre NPS et fardeau et/ou dépression de l'aidant dans le sens où les NPS contribuent au fardeau et à la dépression des aidants. Cependant, les relations mises en évidence sont bidirectionnelles et, dans ce cas, l'interprétation de la relation inverse est tout aussi intéressante. Cette étude est transversale et ne permet donc toujours pas de définir un quelconque lien de causalité. Par exemple, les aidants qui présentent un fardeau important peuvent être plus irritables, avoir moins de patience et par là même exacerber ou provoquer des NPS chez les patients déments. Outre leur origine neurologique, l'origine contextuelle des NPS est d'ailleurs tout aussi considérée en pratique. Ils peuvent en effet être la conséquence de comportements non appropriés.

Pour soutenir leur hypothèse (impact du contexte et notamment de l'état émotionnel de l'aidant sur les NPS), les auteurs s'appuient sur le résultat concernant la relation entre l'âge et l'éducation et le nombre de NPS, qui ne peut être qu'unidirectionnelle. De plus, ils ont montré que la relation entre fardeau de l'aidant et dépression et NPS persiste même après avoir contrôlé la sévérité de la démence.

Nous regrettons que les 12 NPS évalués ne correspondent pas tout à fait aux 12 troubles évalués par le NPI : il manque notamment les troubles tels que l'apathie et la dépression. Il est aussi dommage que la sévérité et la fréquence de ces comportements n'aient pas été prises en compte.

Finalement, les auteurs rappellent que l'efficacité des actions d'éducation et des interventions actuelles auprès des aidants reste modérée. Comprendre et davantage prendre en compte les caractéristiques des aidants qui peuvent être associées à l'apparition des NPS (réels ou perçus), peut alors être utile dans le cadre de ces interventions.

Analysé par Valérie Bergua, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Aidant, Psychologie

L'analyse critique de cet article supplémentaire est présenté dans la base Bibliodemenses et non dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé

La base est interrogeable à cette adresse :

URL: <http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RIS/RISWEB.ISA>, choisir dans la liste déroulante *All Databases* la base **Bibliodemenses .enl**, taper les mots-clés ou le nom des auteurs.

1. Byrne Davis, L.M.T., P.D. Bennett, and G.K. Wilcock, *How are quality of life ratings made? Toward a model of quality of life in people with dementia*. *Quality of Life Research*, 2006. **15**(5): p. 855-865.

Analysé par Jean Bouisson, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Qualité de vie, Evaluation