



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 9 (septembre 2006)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 13 + 4

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. Baker M, Mackenzie IR, Pickering Brown SM, et al **Mutations in progranulin cause tau-negative frontotemporal dementia linked to chromosome 17**. Nature 2006;442(7105):916-919.

Adresse de l'auteur référent: Hutton, M; Mayo Clin Coll Med; Dept Neurosci; 4500 San Pablo Rd; Jacksonville; FL 32224; USA. hutton.michael@mayo.edu

1-bis. Cruts M, Gijselinck I, van der Zee J et al. **Null mutations in progranulin cause ubiquitin-positive frontotemporal dementia linked to chromosome 17q21**. Nature 2006;442(7105):920-924.

Adresse de l'auteur référent: Van Broeckhoven, C; Univ Antwerp VIB; Dept Mol Genet; Univ Pl 1; BE-2610 Antwerp; Belgium christine.vanbroeckhoven@ua.ac.be

Analyse critique: 1. Des mutations dans la progranuline sont la cause de la démence fronto-temporale tau-négative liée au chromosome 17.

1-bis. Des mutations nulles dans la progranuline sont la cause de la démence fronto-temporale tau-négative liée au chromosome 17q21.

Synthèse

La démence fronto-temporale (FTD) est la deuxième cause de démence chez les sujets de moins de 65 ans. De nombreux cas familiaux ont été recensés, et en 1998, une analyse de liaison génétique identifie le gène de la protéine tau associée aux microtubules (MAPT) sur le chromosome 17. Plus de 30 mutations dans le gène ont été recensées, identifiant les cas FTDP-17 caractérisés par des inclusions neurofibrillaires tau.

Toutefois, plusieurs familles ayant une liaison génétique avec le chromosome 17, n'avaient pas de mutation dans le gène MAPT. Ces patients n'avaient pas d'inclusion tau mais montraient une pathologie cérébrale immunoréactive à l'ubiquitine.

Une recherche intensive d'autres mutations dans les parties non codantes du gène MAPT étant infructueuse, la recherche d'autres gènes a été lancée sur 80 gènes situés dans la région d'intérêt (sur un total de 165 gènes présents). Aucune mutation pathogénique n'a été trouvée dans ces gènes, mais lors du séquençage du gène de la progranuline (PRGN), une insertion de 4 paires de base a été notée, conduisant à un décalage du cadre de lecture (mutation frameshift) et aboutissant à un ARN messager tronqué.

L'analyse des différentes familles tau-négative permet d'identifier 7 mutations différentes de PRGN, toutes conduisant à des ARNm tronqués. La quantification des ARNm indiquait une réduction de 50% des ARN de PRGN. Les mutations créent un allèle nul, conduisant à une haploinsuffisance. La fonction de PRGN dans les neurones est inconnue, mais elle semble essentielle pour la survie des neurones. La perte partielle de PRGN peut conduire à une neurodégénérescence.

Le deuxième article décrit plus en détail plusieurs mutations du gène PRGN dans une famille belge, confirmant que le mécanisme pathogénique des familles ubiquitine-positives est une perte de fonction de la PRGN.

Commentaires

Ces deux articles permettent de résoudre l'énigme des familles FTD ayant une liaison génétique sur le chromosome 17 mais sans mutation dans le gène MAPT. Ils rappellent que le processus de neurodégénérescence peut être dû à une réduction de la quantité de protéine fonctionnelle.

Ce phénomène est observé dans la FTD, dans la maladie des moto neurones (diminution de l'angiogénine), et un récent article de la même équipe suggère l'implication de la PRGN dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale (FTLD) ubiquitine-positif.

Une approche thérapeutique consistant à compléter les protéines défaillantes pourrait représenter une nouvelle stratégie.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Progranuline, Démence fronto-temporale, Chromosome 17, Comprendre la maladie

2. Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. **Alzheimer's disease**. Lancet 2006;368(9533):387-403.

Adresse de l'auteur référent: Blennow, K; Sahlgrens Univ Hosp; Clin Neurochem Lab; SE-43180 Molndal; Sweden. kaj.blennow@neuro.gu.se

Analyse critique: La maladie d'Alzheimer

Synthèse

La MA est la principale cause de démence. L'avancée des recherches a permis une compréhension détaillée au niveau moléculaire de la maladie (plaques séniles composées d'amyloïde beta (A-beta), enchevêtrements neurofibrillaires dus à l'hyperphosphorylation de Tau). Pourtant, au fur et à mesure de l'augmentation des connaissances, on se rend compte de la complexité de cette pathologie.

La forme familiale de la MA est une maladie autosomale dominante rare, qui débute précocement au cours de la vie. Elle est causée par des mutations des gènes de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) et des présénilines (PSEN 1 et 2) qui sont liés au métabolisme de l'A-beta.

La forme sporadique est au contraire plus fréquente et touche environ 15 millions de personnes à travers le monde. Les causes de la maladie sous sa forme sporadique ne sont pas toutes connues, du fait de l'hétérogénéité de la maladie, mais, on sait que l'âge et les complexes interactions des facteurs de risque à la fois génétiques et environnementaux sont en partie responsables de son apparition.

Cette revue expose les aspects clés de la maladie incluant les données épidémiologiques, génétiques, moléculaires, le diagnostic, les traitements ainsi que les avancées récentes et les controverses.

En perspective, les auteurs soulignent qu'il reste à vérifier l'hypothèse de la "cascade amyloïde" (toxicité de l'A-beta, cause ou conséquence de la neurodégénérescence ?) et à déterminer le rôle du dysfonctionnement axonal.

En réponse aux traitements, on devrait observer une diminution des plaques séniles, de la charge d'A-beta, et une amélioration des capacités cognitives. Les modèles murins surestiment souvent les bénéfices de nouvelles stratégies de traitement et l'application des résultats à l'homme doit se faire avec prudence.

Le futur repose sur les avancées en recherche fondamentale, dans le développement des techniques et dans les progrès de la recherche clinique dans le but de développer à terme une vraie stratégie de prévention de la MA.

Commentaires

Excellente synthèse sur la MA, argumentée et riche de schémas explicatifs. A lire !

Analysé par Catherine Féart, CMRR Aquitaine

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

3. Boustani M, Perkins AJ, Fox C, Unverzagt F, Austrom MG, Fultz B, Hui S, Callahan CM, Hendrie HC. **Who refuses the diagnostic assessment for dementia in primary care?** International Journal of Geriatric Psychiatry 2006;21(6):556-563.

Adresse de l'auteur référent: Boustani, M; Regenstrief Inst Inc; 1050 Wishard Blvd, RG6; Indianapolis; IN 46202; USA. mboustani@regenstrief.org

Analyse critique: Qui refuse un bilan diagnostique de démence en soin de première ligne ?

Synthèse

Dans le cadre d'un dépistage systématique de la démence réalisé en soin de première ligne chez des sujets présentant une plainte cognitive ou non à Indianapolis, 434 sujets (13%) ont été suspectés de troubles cognitifs et étaient éligibles pour une procédure de diagnostic spécialisé. 207 sujets ont refusé cette procédure, soit 47,7%. Les facteurs liés au refus sont l'âge (les patients âgés refusent plus) et de meilleures performances aux tests cognitifs réalisés lors du dépistage (les sujets les plus performants refusent plus). Il existe une interaction de l'âge avec l'origine ethnique. L'âge n'influçait le refus que chez les sujets d'origine africaine.

Commentaires

Ces résultats confirment la difficulté pratique d'un dépistage systématique des troubles cognitifs, notamment chez les sujets qui ne se plaignent pas. La proportion de refus d'un diagnostic spécialisé est élevée alors même que le dépistage avait été accepté. Il est dommage que l'analyse des déterminants de ce refus soit limitée à quelques facteurs et que les raisons du refus n'aient pas été analysées

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer; Diagnostiquer

4. Boyle PA, Wilson RS, Aggarwal NT, Tang Y, Bennett DA. **Mild cognitive impairment - Risk of Alzheimer disease and rate of cognitive decline.** *Neurology* 2006;67(3):441-445.

Adresse de l'auteur référent: Boyle, PA; Rush Univ; Med Ctr; 600 S Paulina 1020B; Chicago; IL 60612; USA. Patricia_Boyle@Rush.edu

Analyse critique: Risque de Maladie d'Alzheimer et MCI.

Synthèse

Objectif. Détecter parmi des MCI les sujets les plus à risque de MA et identifier ceux pour lesquels les vitesses de déclin cognitif étaient les plus rapides.

Méthode. 221 MCI et 565 sujets non-MCI (sans déficit cognitif) issus de la cohorte *Rush Memory and Aging Project*, constituée de résidents de *senior housing facilities (housing facilities, retirement communities, and retirement homes)*. Les participants étaient revus annuellement avec évaluations cliniques et neuropsychologiques. Cette étude est basée sur un score global de fonctionnement cognitif construit à partir de 19 tests.

Résultats. Au cours du suivi (2.5 ans en moyenne), 25.8% des MCI ont développé une MA contre seulement 4.1% des non-MCI. Selon des modèles mixtes à effets aléatoires, le déclin cognitif annuel des MCI était très largement plus marqué que chez les non-MCI, différence particulièrement importante la première année.

Conclusion. Selon cette étude, les MCI auraient près de 7 fois plus de risque de MA et présenteraient également un déclin cognitif beaucoup plus marqué par rapport aux non-MCI.

Commentaires

Article intéressant, méthodologiquement solide, qui ne se focalise plus uniquement sur le taux de conversion vers la démence chez les MCI (comme la plupart des travaux sur le sujet), mais qui compare également la vitesse de détérioration cognitive entre les MCI et les sujets "normaux".

Ainsi, outre le fait que les MCI soient plus près du seuil de la démence puisque par définition ayant des performances cognitives plus basses, ils déclinent aussi plus vite que les non-MCI, alors qu'on aurait pu s'attendre à un effet plancher.

Selon ces résultats, il semblerait que une fois le processus morbide enclenché, le déclin s'accélérait et ce, selon une trajectoire non linéaire (plus marquée la première année). Ces résultats iraient davantage dans le sens d'un état pré-morbide plutôt que d'un état de sur-risque de MA.

On peut cependant regretter que les auteurs ne précisent pas les critères objectifs utilisés pour déterminer un déficit cognitif (base pourtant de leur classification MCI) et qu'ils ne détaillent pas la construction et l'utilisation de leur score cognitif composite. Ce score basé sur 19 tests mélangent de nombreux domaines différents, et il aurait été intéressant, me semble-t-il, d'étudier également les domaines cognitifs spécifiques pour lesquels le déclin était plus marqué.

Quelques détails sur l'attrition de la cohorte auraient été utiles, car selon le design de l'étude, les sujets étaient suivis pendant 8 ans, or le suivi moyen était de 2.5 ans ; 80 sujets seulement étaient censurés par la MA.

Cependant la censure par la mort peut-être expliquer ce suivi moyen relativement court, puisque les sujets de l'échantillon étaient plutôt âgés (80 ans en moyenne à l'inclusion).

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés : MCI, Déficit cognitif léger, Maladie d'Alzheimer, Pronostiquer

5. Burton KW, Kaszniak AW. **Emotional experience and facial expression in Alzheimer's disease.** Aging Neuropsychology and Cognition 2006;13(3-4):636-651.

Adresse de l'auteur référent: Burton, KW; Univ Illinois; Dept Psychol; 1 Univ Pl,MS UHB-3126; Springfield; IL 62703; USA. kburt2@uis.edu

Analyse critique: Ressenti émotionnel et expression faciale de l'émotion dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'expression faciale des émotions chez les patients MA ainsi que leur expérience subjective face à des stimuli imagés chargés affectivement, ceci en évitant un traitement cognitif verbal.

Pour cela, la technique d'électromyographie faciale (EMG) a été utilisée, en enregistrant l'activité de deux muscles marqueurs d'expressivité faciale : le zygomatique majeur qui est sollicité dans le sourire et le rire, et associé à un ressenti positif et le muscle corrugateur sourcilier, qui fait froncer les sourcils et associé à un ressenti négatif, comme la peur.

Le matériel était constitué de 72 images de valence +, - et neutre, projetées sur un écran devant le sujet. L'activité EMG était enregistrée, de façon unilatérale, sur le côté G du visage car connue pour être plus expressif, avant et pendant l'exposition au stimulus. Après chaque image, le sujet s'évaluait de façon analogique sur deux mesures : 1- ressenti émotionnel (de plaisant à désagréable) sur une échelle graduée par 5 dessins (de souriant à non gai) et 2- degré d'éveil (arousal) ou sa réaction face aux *stimuli* (de l'excitation au calme). Les variables d'intérêt recueillies étaient la différence d'activité EMG avant/pendant exposition aux *stimuli* pour les muscles zygomatique et sourcilier, et les 2 scores des évaluations subjectives. 13 patients MA (MMS=22,6) et 21 sujets contrôles ont été évalués.

Les résultats ont montré pour l'activité du sourcilier, un effet dans le sens attendu pour les deux groupes : activité plus élevée pour les images- négatives. Par contre, le pattern de modification de l'activité du zygomatique était différent entre les contrôles et les sujets MA : diminution de l'activité pour des images- positives chez les MA. Les évaluations subjectives ne différaient pas entre les deux groupes et étaient corrélées aux mesures EMG pour le sourcilier sur l'ensemble de l'échantillon, et seulement dans le groupe contrôle pour le zygomatique.

Les auteurs concluent que les patients MA ne diffèrent pas des contrôles sur l'expérience émotionnelle vécue et sur l'expression faciale de l'émotion, qui met en jeu le muscle sourcilier. Par contre, le manque de réactivité faciale envers des images-positives, est discuté en tant que conséquence possible de l'atrophie frontale et de la rupture des connections fronto-sous-corticales observées dans la MA.

Commentaires

Cette étude suggère l'existence d'une altération de l'expressivité émotionnelle faciale vis-à-vis des émotions positives chez les patients MA. L'intérêt particulier de ce travail est de cibler le pôle expressif somatique de l'émotion, alors que l'identification et la reconnaissance de l'émotion a été plus fréquemment étudiée dans la MA.

Les limites de cette étude sont d'une part l'effectif faible de sujets, et par ailleurs la mesure EMG unilatérale. La présence d'une augmentation de l'activité EMG du zygomatique pour les stimuli de valence-négative à la fois chez les MA et chez les contrôles pose question. Non spécificité de l'activité du zygomatique pour les émotions positives ? Sur un plan clinique, ces résultats expérimentaux, qui pourraient être qualifiés de préliminaires, suggèrent une absence d'émoussement affectif chez le patient MA dans les stades débutants quelle que soit la tonalité de l'affect, et même s'il présente une hypomimie aux émotions positives, la capacité à éprouver l'affect serait non altérée.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Psychologie, Comportement

6. Guedj E, Barbeau EJ, Didic M, Felician O, de Laforte C, Ceccaldi M, Mundler O, Poncet M. **Identification of subgroups in amnesic mild cognitive impairment.** *Neurology* 2006;67(2):356-358.

Adresse de l'auteur référent: Guedj, E; CHU Timone; Assistance Publ Hop Paris; 264 Rue St Pierre; F13385 Marseille; France. eric.guedj@ap-hm.fr

Analyse critique: Identification de sous-groupes dans le MCI amnésique.

Synthèse

Les résultats à des tests mnésiques peuvent différer dans une population de MCI amnésiques. Les auteurs, en étudiant une imagerie en SPECT, veulent explorer l'hypothèse de réseaux neuronaux différents expliquant cette hétérogénéité des résultats aux tâches mnésiques.

Ils étudient dans cet objectif le niveau de réussite, au DMS48, de 26 sujets classés comme MCI amnésiques (critères Petersen et al., 1999) sur la base d'un trouble isolé de la mémoire, objectivé lors d'un test, sur modalité verbale, de rappel libre différé.

Deux groupes de sujets MCI amnésiques ont été constitués sur la base de leurs résultats au DMS48 : 13 sujets avec des résultats proches (à moins de 1.5 déviations standards) de ceux de sujets contrôles (appariés sur le score au rappel libre différé d'un test de mémoire verbale) et 13 sujets avec des scores à plus de 1.5 déviations standards des résultats obtenus par les contrôles au DMS 48 (comparaison sur Z scores).

La comparaison en SPECT, des 2 groupes de sujets MCI amnésiques, montre une hypoperfusion du cortex préfrontal gauche pour les sujets ayant un score proche des sujets contrôles au DMS48 alors que les sujets MCI amnésiques ayant obtenu un score supérieur à 1.5 DS par rapport au groupe contrôle montrent une hypoperfusion temporale bilatérale.

Les auteurs concluent que les erreurs au test initial de mémoire verbale permettant d'atteindre le critère de MCI amnésique sont sous-tendues par des processus différents. Pour le sous-groupe MCI amnésique réussissant ultérieurement le DMS 48, ces déficits initiaux seraient sous-tendus par des déficits en stratégie verbale, stratégie qui n'étant plus impliquée dans le DMS 48, permet d'obtenir un score relativement normal par la suite. Les sujets échouant dans les deux tâches mnésiques successives pourraient quant à eux être victimes d'un trouble du stockage de l'information.

Conjointement, l'hypoperfusion temporale et les déficits de stock mnésique consécutifs pourraient être associés à un fort risque de future maladie d'Alzheimer.

Commentaires

Les tests mnésiques sont rarement purs et reposent sur différents domaines cognitifs. La classification en MCI amnésique d'après l'utilisation d'un test de rappel différé sur matériel verbal ne donne qu'un aperçu de l'atteinte mnésique des sujets.

Le DMS 48 se veut assez pur, reposant sur un matériel visuel, impliquant des fonctions reposant sur le lobe temporal interne. Ce test pourrait donc permettre, quant à lui, d'atteindre une meilleure spécificité face à une atteinte temporale à l'origine des troubles de stockage de l'information.

Le suivi, avec contrôle de la conversion des sujets MCI amnésiques vers un diagnostic de Maladie d'Alzheimer, comme le suggèrent les auteurs, permettra de confirmer cette utilité du DMS48 pour caractériser les MCI amnésiques les plus susceptibles d'évoluer vers une Maladie d'Alzheimer.

Analysé par Yann Gaëstel, CMRR Aquitaine

Mots-clés : MCI amnésique, MCI, Déficit cognitif léger

7. Keith AJ, Duffy JR, Strand EA, Whitwell JL, Layton KF, Parisi JE, Hauser MF, Witte RJ, Boeve BF, Knopman DS, Dickson DW, Jack CR, Petersen RC. **Clinicopathological and imaging correlates of progressive aphasia and apraxia of speech**. Brain 2006;129(6):1385-1398.

Adresse de l'auteur référent: Keith A. Josephs, MST, MD, Department of Neurology, Divisions of Movement Disorders and Behavioral Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA E-mail: josephs.keith@mayo.edu

Analyse critique: Aphasie primaire progressive et apraxie de la parole : corrélations entre la clinique, la neuropathologie et la neuroimagerie.

Synthèse

Cette étude a pour objectif d'apporter des éclaircissements sur les relations entre l'apraxie de la parole (AP) et les aphasies primaires progressives dégénératives (APP).

Pour cela, les auteurs cherchent à déterminer, à partir d'une étude rétrospective, si des corrélations existent entre les classifications cliniques d'aphasie et d'AP, et les diagnostics post-mortem, la biochimie ainsi que la neuroanatomie. A partir de la base de données médicale de la Mayo Clinic, une recherche a été effectuée sur les critères d'aphasie, apraxie, APP, APP non fluentes (APPNF), démence sémantique (DS), AP, et démence aphasique. Sur 5222 cas identifiés, 197 cas avec autopsie ont été sélectionnés entre 1984 et 2004.

Ces dossiers ont été examinés par un neurologue qui, au final, n'a retenu que 17 cas. Des spécialistes du langage et du discours ont classé ces cas selon 5 définitions opérationnelles : APPNF, AP, APPNF-AP, DS, et APP non spécifiée (APP-NSP) c'est-à-dire, existence de troubles du langage mais sans atteindre les critères de APPNF ou DS. Les autres variables qualitatives recueillies ont été : les diagnostics pathologiques, l'immunohistochimie (notamment pour synucléine, protéine tau, ubiquitine) et la mesure de l'atrophie cérébrale selon la technique par voxel-based morphometry (VBM) et une ré-analyse du SPECT.

Les résultats ont mis en évidence les patterns cliniques suivants : 7 cas AP pure, 7 cas APP-NSP, 3 cas de APPNF-AP. Sur les 11 cas avec AP, 100% ont présenté une tauopathie, et sur les 6 cas sans AP, 83% n'avaient pas de tauopathie. La corrélation syndrome clinique et diagnostics pathologiques a montré 1- parmi les AP : 5 paralysies supranucléaires progressives (PSP), une dégénérescence cortico-basale (DCB), une maladie de Pick ; 2- parmi les APPNF-AP, 3 DCB et 3- parmi les APP-NSP, 5 dégénérescences lobaires fronto-temporales-ubiquitine (DLFT-U), 1 DCB, 1 PSP.

Les auteurs concluent en plusieurs points : l'AP ne devrait pas être classée parmi les aphasies de façon générale, surtout lorsqu'elle est le signe prédominant. Lorsque l'AP est présente seule ou associée à l'aphasie, ces résultats suggèrent une pathologie tau, avec un diagnostic probable de PSP si AP dominante et de DCB si AP d'égale importance avec l'aphasie. Dans le cas d'aphasie pure, le diagnostic de DLFT-U est très probable.

Commentaires

Ce travail intéressant enrichit la réflexion sur les classifications cliniques des troubles du langage et de la parole et sur leurs relations avec les pathologies causales sous-jacentes dans le cadre des démences progressives dégénératives. L'étude est bien menée avec un souci de rigueur, notamment pour les évaluations des experts : évaluations en aveugle des diagnostics cliniques et pathologiques, binômes d'experts indépendants, calcul de la fidélité interjuges.

Il est cependant à noter que les hypothèses avancées reposent sur peu de cas cliniques, et la méthode rétrospective de l'étude, à partir de cas sélectionnés sur une période de 20 ans, entraîne une hétérogénéité des variables qualitatives et quantitatives sur lesquelles reposent les classifications opérationnelles des troubles. On observe toutefois une bonne fidélité interjuges sur ces classifications cliniques.

Les auteurs sont tout à fait conscients des limites de leur étude et restent prudents en mentionnant qu'il s'agit bien d'hypothèses à retester.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Aphasie primaire progressive, Apraxie de la parole

8. McClendon MJ, Smyth KA, Neundorfer MM. **Long-term-care placement and survival of persons with Alzheimer's disease.** Journals of Gerontology Series B Psychological Sciences and Social Sciences 2006;61(4):P220-P227.

Adresse de l'auteur référent: McClendon, MJ; Case Western Reserve Univ; Univ Memory & Aging Ctr; 12200 Fairhill Rd; Cleveland; OH 44120; USA. mjm18@cwru.edu

Analyse critique: Institutionnalisation et survie des personnes ayant une maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Chez les personnes démentes, une institutionnalisation est le plus souvent associée à un risque augmenté de décès (risque multiplié par 2), bien que certaines études trouvent que cet excès de risque disparaît après prise en compte du stade de la démence.

L'objectif de ce papier est d'analyser l'effet de l'institutionnalisation sur la survie de personnes Alzheimer mais en prenant en compte le moment où intervient cette institutionnalisation, plus ou moins tôt dans l'évolution de la maladie. Ceci afin d'essayer de différencier l'effet "institutionnalisation propre" (en rapport avec une "rupture sociale") de l'effet dû à une institutionnalisation de personnes à haut risque de décès.

L'étude a porté sur 258 Alzheimer consultant dans un centre mémoire et leur aidant, suivis annuellement pendant plusieurs années. Au cours du suivi, 64% des Alzheimer ont été institutionnalisés et 67% sont décédés. Après prise en compte de nombreux facteurs liés au patient (âge, sexe, dépendance, troubles du comportement, cognition) et des facteurs liés à l'aidant (dépression, coping, stress), le principal résultat est que l'excès de risque associé à l'institutionnalisation diminue avec le temps : plus l'institutionnalisation survient tardivement dans l'évolution de la maladie plus le sur-risque de décès lié à cette institutionnalisation diminue et même disparaît. Les auteurs interprètent ce résultat en faveur d'un effet direct de l'institutionnalisation par "rupture sociale".

L'autre résultat mis en avant dans cette étude est l'excès de mortalité, indépendant de l'effet institutionnalisation, chez les patients pour lesquels les aidants n'ont pas de bonne stratégie de coping, notamment aux stades de début.

Les implications de ces résultats développées par les auteurs sont : une incitation à une politique de maintien à domicile aussi longtemps que possible ; des interventions précoces à destination des aidants pour leur apprendre à faire face, plutôt que d'attendre qu'ils aient besoin d'assistance.

Commentaires

Cet article est assez complexe à lire. Il essaie, au delà des marqueurs de sévérité de la maladie qui peuvent expliquer le sur-risque de décès chez les personnes institutionnalisées, de montrer un effet délétère de l'institutionnalisation en soit sur le décès.

La conclusion des auteurs selon laquelle l'institutionnalisation n'entraîne plus de sur-risque de décès si elle survient tardivement est intéressante. Mais elle suppose bien sûr que les personnes ne soient pas décédées au préalable à domicile. On peut donc penser qu'il s'agit de personnes ayant eu une meilleure prise en charge au préalable à domicile ou de personnes plus résistantes, ce qui pourrait expliquer l'absence de sur-risque de décès chez eux.

Les implications formulées par les auteurs sont intéressantes dans la mesure où le maintien à domicile n'est pas "aussi longtemps que possible" comme le mettent en avant les auteurs mais aussi longtemps que possible dans de bonnes conditions.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Institutionnalisation, Survie, Maladie d'Alzheimer

9. Pérès K, Chrysostome V, Fabrigoule C, Orgogozo JM, Dartigues JF, Barberger Gateau P. **Restriction in complex activities of daily living in MCI - Impact on outcome.** Neurology 2006;67(3):461-466.

Adresse de l'auteur référent: Peres, K; Univ Victor Segalen; French Inst Hlth & Med Res; Case 11,146 Rue Leo Saignat; F-33076 Bordeaux; France. Karine.Peres@isped.u-bordeaux2.fr

Analyse critique: Restriction des activités complexes dans la vie quotidienne au stade de MCI : impact sur le devenir.

Synthèse

Les critères diagnostiques initiaux du MCI (Petersen et al., 1997) comportaient deux critères négatifs : premièrement que les sujets ne présentaient aucun critère de démence et deuxièmement qu'ils n'avaient pas de modification dans les activités de vie quotidienne. Il s'agissait en fait de ne pas avoir de modification des activités de base telles que la toilette ou l'alimentation évaluées avec l'ADL. Toutefois d'autres activités qualifiées "d'instrumentales" (IADL) qui requièrent davantage d'organisation cognitive pourraient être plus à même d'être modifiées lors du déclin cognitif. En 2004, il fut donc décidé d'amender les critères et de préciser ce point sous les termes : "activités de base de vie quotidienne préservées et discret infléchissement des activités complexes".

Les auteurs présentent dans ce travail les données de l'étude PAQUID recueillies dans le domaine des activités de vie. L'échantillon étudié comprend 1517 sujets, âgés en moyenne de 80,8 ans qui étaient suivis depuis 8 ans. Les sujets réalisaient 5 tests neuropsychologiques et une IADL évaluant 4 activités complexes : téléphone, transports, gestion des traitements et finances).

A ce stade de l'étude, 285 sujets furent identifiés comme présentant un MCI et 15,2% développèrent une démence dans les 2 ans qui suivirent. La fréquence d'une atteinte des IADL (au moins deux activités modifiées) était plus importante pour les sujets MCI que pour les sujets contrôles (34,3% versus 5,4%) et moindre que pour les déments (91,1%). Le fait d'avoir une modification de l'IADL augmentait le risque de développer une démence (30,7% versus 7,8% pour les sujets sans modification des activités).

Enfin, une analyse multivariée permet de calculer des odd ratios pour le risque de démence de 7,4 pour les sujets MCI ayant des activités modifiées et de 2,8 pour ceux n'ayant pas de modification des IADL. En outre cette étude montre que le nombre de sujets MCI " retrouvant " un fonctionnement normal à 2 ans est conséquent puisqu'ils sont deux fois plus (61 versus 35) que ceux évoluant vers une démence ! Parmi ces sujets retrouvant un statut cognitif normal, se trouvent davantage de sujets ayant eu des activités préservées (34,7% versus 10,7%). Le fait d'avoir des IADL modifié apparaît donc bien s'accompagner d'un risque plus grand d'évoluer vers une démence et d'avoir une chance plus faible de voir le tableau cognitif être réversible.

Commentaires

Les auteurs rappellent le hiatus conséquent qui existe entre critères de MCI et sujets à risque de développer une démence puisqu'à deux ans, 85% des sujets de la littérature n'ont pas évolué (même s'ils peuvent évoluer plus tard) et un tiers a retrouvé un statut normal !

Le fait de s'intéresser aux activités de vie quotidienne instrumentales peut permettre d'améliorer les critères qui ne peuvent pas - et tout le monde semble en convenir - ne reposer que sur des critères cognitifs. Le bémol par rapport à cette étude reste l'âge élevé de l'échantillon, le fait que celui-ci était suivi depuis longtemps, et les activités évaluées par l'IADL.

Il convient maintenant de réfléchir à quelles activités pourraient être évaluées et comment on pourrait s'assurer que la modification est récente, relève bien de la cognition et non pas d'autres modifications environnementales, physiques ou psychiques. Un véritable enjeu épidémiologique est lancé.

Analysé par Catherine Thomas Antérion, CMRR St Etienne

Mots-clés : MCI, Déficit cognitif léger, IADL, Activités complexes de la vie courante

10. Sitzer DI, Twamley EW, Jeste DV. **Cognitive training in Alzheimer's disease: a meta-analysis of the literature.** Acta Psychiatrica Scandinavica 2006;114(2):75-90.

Adresse de l'auteur référent: Twamley, EW; Univ Calif San Diego; Outpatient Psychiat Serv; 140 Arbor Dr; San Diego; CA 92103; USA. etwamley@ucsd.edu

Analyse critique: Les techniques d'entraînement cognitif dans la Maladie d'Alzheimer : méta-analyse de la littérature.

Synthèse

Cet article est une méta-analyse des études ayant testé l'efficacité des techniques d'entraînement cognitif dans la Maladie d'Alzheimer. L'originalité de cette méta-analyse par rapport à celles publiées précédemment réside essentiellement dans le fait qu'elle regroupe les thérapies dites d'entraînement cognitif en 2 grandes catégories: les thérapies basées sur un principe de compensation et les thérapies basées sur un principe de restauration.

Les thérapies de compensation ont pour but d'apprendre aux patients à réaliser les tâches en contournant les déficits (ex. apprendre à utiliser un carnet-mémoire), alors que dans les thérapies de restauration, l'amélioration espérée passe par l'entraînement intensif d'un domaine spécifique (ex. technique de récupération espacée pour le ré-apprentissage d'informations, rééducation de l'orientation, thérapie de réminiscence...). Un score de qualité méthodologique (1 à 10) a été attribué à chacune des études retenues en fonction de la présence ou absence de certains critères de qualité (randomisation, présence d'un groupe contrôle, absence de différences inter-groupes à la baseline...).

Au total, les résultats de 19 études ont été "poolés" et ont constitué la base de cette méta-analyse. Les conclusions des auteurs sont les suivantes :

- Globalement les résultats sont en faveur d'un effet positif sur les capacités cognitives et fonctionnelles.
- L'effet observé est plus important pour les thérapies dites de restauration que pour les thérapies de compensation.
- Un effet plus important est associé aux études ayant utilisé une thérapie à modalité individuelle comparées aux études ayant utilisé une technique de prise en charge en groupe.
- Les résultats concernant les domaines améliorés sont d'une grande hétérogénéité. L'effet le plus important serait obtenu sur la performance aux ADL (2 études seulement toutefois contribuent à ce résultat du point de vue statistique). Quant aux mesures cognitives, la plus forte amélioration concernerait les fonctions exécutives et les capacités d'apprentissage.
- Les études ayant les meilleurs scores sur l'échelle de qualité méthodologique sont celles qui rapportent le moins d'effets.
- Concernant la question du maintien de ces bénéfices, peu d'études ont intégré des mesures de suivi à moyen-terme. Pour celles qui ont intégré ce type de mesures, la moyenne de suivi est de 4,5 mois et le pattern de résultats est similaire aux résultats obtenus à court-terme : ce sont les thérapies de restauration et les thérapies individuelles qui rapportent les meilleurs effets.

Commentaires

Comme relevé par les auteurs, les résultats de cette méta-analyse, en faveur d'un effet positif des thérapies d'entraînement cognitif, sont en désaccord avec les résultats de la méta-analyse faite par Linda Clare en 2003 pour la Cochrane Library qui concluait à une absence d'effet de ces thérapies. Cette discordance peut s'expliquer par le fait que dans la présente revue, les critères de sélection à la fois conceptuels et méthodologiques des études sont beaucoup plus larges.

La première conséquence est d'intégrer des études de faible qualité méthodologique mais aussi d'assimiler des études ayant employé des techniques très différentes ; en particulier la catégorie " restauration " regroupe des techniques de récupération espacée pour ré-apprentissage d'informations, de rééducation de l'orientation, mais aussi des thérapies qui ne sont habituellement pas qualifiées de "cognitives" comme la réminiscence.

La deuxième conséquence, inhérente à la première, est que le nombre d'études poolées est plus important (19 études dans cette revue contre 6 études dans la revue de la Cochrane) augmentant la puissance statistique. Enfin, le résultat montrant que les études ayant le plus de rigueur sur le plan méthodologique sont celles qui rapportent le moins d'effets nuance considérablement les résultats. La discussion des auteurs sur les résultats positifs mais également sur les limites de ces études reste toutefois intéressante et argumentée.

Analysé par Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Cognition

11. van Oijen M, Hofman A, Soares HD, Koudstaal PJ, Breteler MMB. **Plasma A beta(1-40) and A beta(1-42) and the risk of dementia: a prospective case-cohort study.** *Lancet Neurology* 2006;5(8):655-660.

Adresse de l'auteur référent: Breteler, MMB; Erasmus Med Ctr; Dept Epidemiol & Biostat; NL-3000 DR Rotterdam; Netherlands. m.breteler@erasmusmc.nl

Analyse critique: BA 1-40, BA 1-42 et risque de démence: un étude prospective cas-cohorte

Synthèse

Les dépôts du peptide bêta amyloïde (BA), en particulier la forme 1-42, forment le composant principal de la plaque sénile, une des deux lésions neuropathologiques principales de la maladie d'Alzheimer (MA). La forme BA1-40 est présente en moindre quantité, et par ailleurs elle se dépose plus tardivement. Les résultats de deux études longitudinales suggèrent que les niveaux plasmatiques des deux peptides sont plus élevés chez les patients qui vont développer une démence quelques années plus tard, et que le niveau de BA1-42 diminue progressivement dans la période prédéméntielle et démentielle de la MA.

L'objectif de cette étude est d'évaluer si les concentrations plasmatiques du BA1-40, BA1-42 et/ou le ratio BA1-42/BA1-40 sont associés à un plus grand risque de démence et des sous-types de démence dans une cohorte de suivi longitudinal (la *Rotterdam Study*). Un échantillon aléatoire mais représentatif de 1756 sujets a été constitué, parmi lesquels 162 ont développé une démence pendant le suivi (moyenne de 8.6 ans).

Par ailleurs 230 autres sujets qui ont développé une démence ont été ajoutés, pour un total de 392 cas et 1364 contrôles. Les concentrations plasmatiques du BA ont été déterminées par ELISA au début du suivi. L'identification de sujets avec démence a été faite par un protocole à plusieurs phases : MMSE ? CAMDEX ? Évaluation neuropsychologique ? Classification par consensus d'experts en utilisant des critères admis internationalement.

Les analyses ont été ajustées sur l'âge, le sexe et d'autres variables de confusion potentielles telles que : APOE e4, créatinine, cholestérol total et HDL, ainsi que l'index de masse corporelle. Comparés avec ceux qui n'ont pas développé une démence, les individus qui ont développé une démence pendant le suivi avaient les concentrations basales plus élevées du BA1-40 ; l'association BA1-40 élevé / BA1-42 bas était particulièrement importante (HR 10,10 ; IC 95% 4.29-23.81 pour la relation [BA1-42 tercile inférieur] / [BA1-40 tercile supérieur]). Les taux plasmatiques du BA1-42 par elles-mêmes ne modifiaient pas le risque de démence.

La possibilité de développer une démence avait une relation directe avec les niveaux plasmatiques du BA1-40 et une relation inverse avec le ratio BA1-42/BA1-40. Ces associations ont été similaires tant pour la MA que pour la démence vasculaire.

Commentaires

Cette étude est intéressante pour plusieurs raisons. Premièrement, les sujets étudiés font partie de la Rotterdam Study, une des meilleures études épidémiologiques sur la démence.

Deuxièmement, les résultats obtenus sont l'inverse de ceux rapportés dans la littérature actuelle, c'est-à-dire, ici ce sont les concentrations du BA1-40 et non pas celles du BA1-42 qui sont associées au risque de démence. Ce résultat peut être expliqué par l'intervalle variable entre l'échantillonnage et le diagnostic de démence, car les niveaux plasmatiques du BA changent pendant la période préclinique de la maladie. Dans le futur, les mesures en série du BA1-40 et BA 1-42 seraient plus utiles pour éclaircir cette situation.

La troisième raison de l'intérêt de cette étude c'est que le risque trouvé était similaire pour la MA et pour la démence vasculaire, les deux causes principales de démence chez le sujet âgé. Les auteurs suggèrent que ceci peut être expliqué par le fait que la pathologie mixte (Alzheimer+ vasculaire) est fréquente chez ces individus, mais aussi parce que le BA1-40 est aussi associé avec un dysfonctionnement de la microvasculature cérébrale.

Bien que les résultats de cette étude soient intéressants, ils soulignent aussi que le BA plasmatique n'est pas encore un candidat viable ni pour évaluer le risque futur de développer une démence ni pour aider à la classification étiologique des démences dans la pratique quotidienne.

Analysé par Juan Manuel Villalpando, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Amyloïde

12. Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, Johnson KC, Diem S, Hanes V, Grady D. **Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life.** Archives of Neurology 2006;63(7):945-950.

Adresse de l'auteur référent: Yaffe, K; Univ Calif San Francisco; Dept Psychiat; Campus Box 181,4150 Clement St; San Francisco; CA 94121; USA. kristine.yaffe@ucsf.edu

Analyse critique: Effets d'une très faible dose d'oestradiol transdermique sur la cognition et la qualité de vie reliée à la santé

Synthèse

Introduction. Plusieurs études d'observations et des essais de petite taille suggèrent que le traitement par oestro gènes chez les femmes post-ménopausées améliore la cognition ; cependant deux grands essais randomisés récents ont montré des effets adverses. Objectif. Les objectifs de cette étude étaient d'une part d'examiner l'effet d'une très faible dose d'Oestradiol (E2) non-conjugué transdermique sur les fonctions cognitives et la qualité de vie reliée à la santé des femmes post-ménopausées ; et d'autre part d'examiner si ces effets dépendaient du taux d'E2 endogène à l'inclusion.

Méthodes. Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé contre placebo en double-aveugle sur deux ans de traitement dont le critère de jugement principal était le changement de densité minérale osseuse et les objectifs secondaires pré-définis les changements de fonctions cognitives et de qualité de vie. 417 femmes ménopausées depuis au moins cinq ans âgées de 60 à 80 ans avec une densité osseuse normale pour l'âge et un utérus intact ont participé à l'essai dans 9 centres aux USA. Le groupe "traitement" était caractérisé par la mise en place d'un patch hebdomadaire délivrant 0,014 mg/j d'E2 transdermique (n = 208 et n = 209 dans le groupe " placebo "). La mesure du critère de jugement principal a été réalisée en testant différents domaines de la cognition (sept tests standardisés) à l'inclusion puis à un an et deux ans de suivi, ainsi que par la réalisation d'auto-questionnaires de qualité de vie reliée à la santé dans les domaines physiques et mentaux (*36-Item Short-Form General Health Survey SF-36*).

Résultats. Les caractéristiques à l'inclusion étaient similaires dans les deux groupes de traitement : caractéristiques sociodémographiques, scores aux tests cognitifs (sauf pour 3MS) et scores au SF-36, taux plasmatiques d'E2. Après deux ans de suivi, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement sur les changements des scores aux tests cognitifs ou selon le score de 3MS à l'inclusion, ou sur les résultats du SF-36 (P > 0,12). Les femmes ayant un taux d'E2 plasmatique à l'inclusion dans le plus petit tercile et étant dans le groupe " traitement " avaient un score au 3MS plus altéré.

Conclusion. Le traitement en post-ménopause par un E2 transdermique à très faible dose pendant deux ans n'a pas d'effet sur les changements des fonctions cognitives ou sur la qualité de vie reliée à la santé sur les deux années de traitement.

Commentaires

Article simple d'abord présentant un essai bien conduit dans lequel les fonctions cognitives ont été analysées par de nombreux tests différents, validés et reproductibles. Cet essai a été réalisé en essayant de corriger les différents "défauts" des études précédentes : femmes âgées ne présentant des symptômes de ménopause que dans un petit nombre de cas [les études observationnelles et les petits essais retrouvant des effets bénéfiques des oestrogènes sur la cognition et la qualité de vie étaient probablement liés à l'amélioration des symptômes de la ménopause (bouffées de chaleur, insomnie...) ainsi qu'à des différences en termes de facteurs de risque de démence selon les groupes] ; mesure du taux d'E2 plasmatique ; administration d'E2 non-conjugué à très faible dose par voie transdermique [les effets adverses retrouvés dans deux grands essais étaient probablement liés à l'utilisation d'oestrogènes conjugués et/ou de la voie orale].

Cependant il n'est pas possible d'extrapoler les résultats à d'autres populations : autres ethnies, âge différent (effet de l'E2 en période péri-ménopausique ?), niveau d'études moins élevé et scores cognitifs moins hauts. L'emploi de faibles doses d'E2 non-conjugué sur une période courte (deux ans), qui a par ailleurs montré son bénéfice sur la densité minérale osseuse, n'est en tout cas pas délétère sur le plan cognitif.

Analysé par Christelle Raffaitin, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Œstrogène, Cognition, Ménopause, Qualité de vie

Les analyses critiques de quatre articles supplémentaires sont présentées dans la base Bibliodémences et non dans le bulletin en raison de leur 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 **Bibliodémences.enl**, taper les mots-clés ou le nom des auteurs.

1. Caamano Isorna F, Corral M, Montes Martinez A, Takkouche B. **Education and dementia: A meta-analytic study**. *Neuroepidemiology* 2006;26(4):226-232.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Education, Niveau d'études, Démence

2. Jacus JP, Vilcot BH, Basset Berges MF, Campistron E, Malick C, Baud M. **Five-word test: insufficiently sensitive but very specific for organic memory disorders**. *Presse Medicale* 2006;35 (6) Part 1:948-954.

Analysé par Pascale Cowppli-Bony, CMMR Aquitaine

Mots-clés : Psychologie, Test

3. Tabert MH, Manly JJ, Liu XH, Pelton GH, Rosenblum S, Jacobs M, Zamora D, Goodkind M, Bell K, Stern Y, Devanand DP. **Neuropsychological prediction of conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment**. *Archives of General Psychiatry* 2006; 63(8):916-924.

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

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

4. Tschanz JT, Welsh Bohmer KA, Lyketsos CG, Corcoran C, Green RC, Hayden K, Norton MC, Zandi PP, Toone L, West NA, Breitner JCS. **Conversion to dementia from mild cognitive disorder - The Cache County Study**. *Neurology* 2006;67(2):229-234.

Analysé par Amélie Lefèvre, CMRR Aquitaine

Mots-clés : MCI, Démence, Conversion