

## Bibliodémences

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

Volume 4, Numéro 4 (avril 2007)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 8 + 6

**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](mailto: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 : **Bibliodemences.enl**.

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

**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 texte intégral](#) (si disponible)

**Mots-clés**



## Note éditoriale

La maladie d'Alzheimer du sujet jeune avant 65 ans est-elle la même que celle du sujet âgé ? Cette question récurrente n'a pas encore trouvé de réponse consensuelle, mais les deux articles analysés ce mois-ci dans BiblioDémences (*Ref 5 et 6*) sur le sujet contribuent à mieux comprendre les différences observées par les cliniciens.

La maladie du sujet jeune est plus agressive avec les lésions plus importantes touchant une large partie du cortex cérébral. Il faut donc plus de lésions pour rendre un sujet jeune dément surtout s'il a un haut niveau d'études.

En pratique, ces données permettent d'étayer la théorie selon laquelle la maladie n'émerge cliniquement que quand l'équilibre entre lésions cérébrales et capacités de compensation du cerveau est rompu.

On peut en conclure que toute action de prévention primaire ou secondaire qui viserait à renforcer ou à préserver ces capacités de compensation a de fortes chances d'être efficace.

***Les résultats issus de ces deux études sont respectivement résumés et analysés ci-dessous : Frisoni GB et al. Ref 5 ; Marshall GA et al. Ref 6 .***

1. Bateman RJ, Wen GL, Morris JC, Holtzman DM. **Fluctuations of CSF amyloid-beta levels - Implications for a diagnostic and therapeutic biomarker.** *Neurology* 2007;68(9):666-669.

**Adresse de l'auteur référent:** Bateman, RJ; Washington Univ; Sch Med; 660 S Euclid, Box 8111; St Louis; MO 63110; USA. [batemanr@wustl.edu](mailto:batemanr@wustl.edu)

**Analyse critique:** Fluctuations des taux de protéine A  $\beta$  dans le liquide céphalo-rachidien. Implications pour leur utilisation comme biomarqueurs diagnostique et thérapeutique.

#### **Synthèse**

L'hypothèse amyloïde de la maladie d'Alzheimer postule qu'une anomalie de la protéine A $\beta$  est une étape obligatoire de la physiopathologie de la maladie. Une protéine A $\beta$  soluble est produite en continu par les neurones, tout au long de la vie, par clivage de la protéine précurseur APP (*Amyloid Precursor Protein*). Ce sont les dépôts d'A $\beta$  agrégés, devenus insolubles, qui seraient toxiques. Le taux de protéine A $\beta$  42 (un fragment de 42 acides aminés) est diminué dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) des patients Alzheimer par rapport aux témoins. Dans des études longitudinales, ce taux semblerait stable sur des périodes de 10 à 18 mois chez les patients.

Le problème est qu'il existe une variabilité importante des taux d'A $\beta$  qui nuit à la sensibilité et spécificité de ces dosages. La variabilité des taux sur des périodes très courtes n'est pas bien connue. Les auteurs ont étudié 15 sujets volontaires non déments chez lesquels étaient recueilli toutes les heures dans le LCR (via un cathéter in situ) les taux de A  $\beta$  totale, A  $\beta$  40 et A  $\beta$  42. La durée de l'étude était de 12, 24 ou 36 heures.

Résultats : une importante variabilité des taux d'A  $\beta$  a été notée. Chez la plupart des participants les niveaux des 3 types d'A  $\beta$  pouvait varier de 50 % ou plus en quelques heures. Il n'existait pas de différence de valeur (moyenne, minimum ou maximum) des 3 formes d'A  $\beta$  entre les sujets jeunes (20 à 45 ans) et les plus âgés (46 à 80 ans). Une corrélation importante était retrouvée entre les taux des 3 formes d'A  $\beta$ .

#### **Commentaires**

Ce bref article, qui concerne des sujets normaux, retrouve une variabilité importante des taux d'A  $\beta$  du LCR à court terme.

Les auteurs recommandent donc, pour les procédures diagnostiques ou thérapeutiques de collecter le LCR toujours au même moment. L'explication la plus probable de ces variations de taux se trouverait dans la dynamique de production/élimination de la protéine A  $\beta$  dans le système nerveux.

*Voir aussi Finehout et al Annals of Neurology 2007;61:120-9*

**Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Physiopathologie, Protéine A-beta

2. Ellul J, Archer N, Foy CML, Poppe M, Boothby H, Nicholas H, Brown RG, Lovestone S. **The effects of commonly prescribed drugs in patients with Alzheimer's disease on the rate of deterioration.** Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 2007;78(3):233-239.

**Adresse de l'auteur référent:** Ellul, J; Univ Patras; Dept Neurol; Patras 26500; Greece. [ellul@otenet.gr](mailto:ellul@otenet.gr)

**Analyse critique:** Effets des traitements médicamenteux habituellement prescrits chez les patients Alzheimer sur le niveau de détérioration.

### Synthèse

Le déclin progressif observé dans la maladie d'Alzheimer peut être influencé par différents facteurs. Certains de ces facteurs, comme un âge avancé, un bas niveau cognitif, l'existence d'éléments psychotiques, de signes extrapyramidaux, d'une agitation, sont connus pour entraîner un déclin plus rapide de la maladie. Les traitements habituellement utilisés dans cette pathologie peuvent également modifier l'évolution symptomatique de la maladie, de façon bénéfique, mais parfois aussi de façon délétère.

Pour apprécier l'effet des traitements sur la rapidité du déclin cognitif, fonctionnel et comportemental, les auteurs ont étudié les modifications à 12 mois d'intervalle de la *Global Deterioration Scale* (GDS) dans une population de 257 patients (âge moyen=82,2 ans ; SD=6,6), maladie d'Alzheimer probable selon les critères NINCDS-ADRDA. Un déclin rapide correspondait pour les auteurs à une augmentation d'au moins un point à l'échelle GDS (cotation de 1 à 7 points) entre les deux évaluations (les sujets évalués initialement à 7 points étaient exclus de l'étude, soit 33 patients).

Les traitements considérés comprenaient les traitements spécifiques de la démence (inhibiteurs d'Acétylcholinestérase, antagoniste du récepteur NMDA), les psychotropes (antipsychotiques, antidépresseurs, benzodiazépines), les traitements non spécifiques mais d'usage courant chez le sujet âgé (antihypertenseurs, hypolipidémiants, aspirine, antidiabétiques oraux, AINS, corticoïdes).

L'analyse statistique a comparé les groupes traités, suivant la classe thérapeutique, aux patients ne recevant aucun traitement. Les Odds Ratios (OR) obtenus étaient ensuite pondérés suivant les facteurs possibles de confusion, puis comparés entre eux. Un déclin rapide était observé chez 134 patients (60%), et était plus probable chez les patients prenant soit un traitement antipsychotique (OR=2,74), soit un traitement par benzodiazépines (OR=2,77), soit les deux (OR=3,86).

Les antipsychotiques classiques étaient associés à un déclin plus rapide que les antipsychotiques atypiques, sans que la différence soit cependant significative. Inversement, une moindre progression de la maladie était observée chez les patients bénéficiant d'inhibiteurs d'acétylcholinestérase ou d'antagonistes du récepteur NMDA (OR=0,49), de statines (OR=0,12) et de drogues agissant sur le système renine-angiotensine (OR=0,31), sans effet de potentialisation en cas d'association médicamenteuse. La prise d'antidépresseur n'avait pas d'effet sur le risque de déclin (OR=0,96).

### Commentaires

Le bilan étiologique initial de démence type Alzheimer est peu détaillé (absence d'imagerie cérébrale). Comme le mentionnent les auteurs, le dosage des différents traitements, ainsi que la compliance thérapeutique n'étaient pas pris en considération dans l'analyse statistique.

Les auteurs concluent que les traitements par inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou statines paraissent être de meilleurs agents protecteurs contre la progression de la maladie, que les drogues spécifiquement développées pour la démence de type Alzheimer, cependant le diagnostic de MA est peu argumenté dans l'étude, et la co-existence possible d'anomalies vasculaires n'est pas précisée.

L'effet des antipsychotiques et des benzodiazépines, et de leur association, sur la progression de la maladie, était déjà connu, et constitue un enjeu de santé publique considérable. La question d'une posologie optimale minimisant le risque de déclin rapide aurait été intéressante à considérer pour ces molécules d'utilisation courante.

Dans cette étude l'effet relatif des antipsychotiques et des symptômes ayant motivés la prescription ne peut être séparé.

**Analysé par Renaud David, CMRR de Nice**

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

3. Finehout EJ, Franck Z, Choe LH, Relkin N, Lee KH. **Cerebrospinal fluid proteomic biomarkers for Alzheimer's disease**. *Annals of Neurology* 2007;61(2):120-129.

**Adresse de l'auteur référent:** Lee, KH; Cornell Univ; Sch Chem & Biomol Engn; 120 Olin Hall; Ithaca; NY 14853; USA. [KHL9@cornell.edu](mailto:KHL9@cornell.edu)

**Analyse critique:** Biomarqueurs protéiques du liquide céphalorachidien de la maladie d'Alzheimer.

#### **Synthèse**

Cette étude avait pour but d'identifier un panel de protéines qui pourrait être utilisé pour différencier "biologiquement" les sujets souffrant de maladie d'Alzheimer (MA). Les protéomes de 34 échantillons de liquide céphalorachidien (LCR) de sujets atteints de MA ont été comparés à 34 échantillons de LCR de sujets non-MA (incluant des sujets normaux et des sujets présentant des troubles neurologiques identifiés comme une maladie de Parkinson, une démence à corps de Lewy, une aphasie,...). Les protéomes du LCR ont été caractérisés par des électrophorèses en deux dimensions, et les protéines ont été identifiées en spectrométrie de masse. Les données quantitatives (% de volume), reflétant les niveaux d'expression des protéines, ont été analysées par la méthode statistique multivariée de randomisation en forêt (RF).

Un panel de 23 spots protéiques a été identifié par la méthode RF comme des marqueurs potentiels de MA. Ces protéines (monomères, multimères ou fragments protéiques) sont plus ou moins exprimées chez les sujets MA par rapport aux contrôles, et parfois on ne note pas de différence d'expression entre les deux groupes.

Parmi ces protéines, 5 spots n'ont pas été identifiés et 18 ont des fonctions liées à :

1) transport de l'alpha-amyloïde : albumine, apolipoprotéine E, apolipoprotéine J, transthyréline (préalbumine), rétinol-binding protéine, vit. D-binding protéine ; 2) inflammation : immunoglobulines, plasmine, fibrinogène, composant du système du complément C3b ;

3) inhibition des enzymes protéolytiques : alpha1-antitrypsine, ProSAAS ;

4) membranes neuronales : contactine, pentraxine. Un score Z (importance brute / déviation standard) a été défini pour identifier l'importance relative des 23 spots et montre que le fragment C terminal de l'alpha1-antitrypsine et un spot non identifié sont les plus discriminants. Il faut néanmoins noter que l'ensemble des 23 spots est nécessaire à la classification.

Cette méthode d'identification des protéines les plus pertinentes parmi tous les spots détectés montre une haute spécificité (90%) et haute sensibilité (93%). Quand ces spots protéiques sont utilisés pour classer des sujets dans une étude de validation, on observe un taux bas d'erreurs de classification (8.3%) (9 cas / 10 et 15 contrôles / 18 identifiés correctement).

#### **Commentaires**

D'un point de vue méthodologique, cet article est assez complexe, tant au niveau fondamental pour l'identification des spots protéiques qu'au niveau statistique (voir le supplément sur les méthodes). Il semble que la méthode RF soit une méthode classiquement utilisée en protéomique et qui donne de bons résultats dans ce type de problématique. Elle permet en effet d'identifier un sous-ensemble de variables prédictives pertinentes à partir d'un très large spectre de candidats (ici, 23 spots identifiés sur 1200 spots détectés en moyenne) et de mettre en évidence l'importance relative des variables identifiées, même si ce dernier point semble critiqué par d'autres auteurs. En ce qui concerne les protéines ou fragments protéiques identifiés, il est surprenant de ne pas trouver ici les marqueurs du LCR qui sont étudiés habituellement puisque l'on sait qu'ils jouent des rôles dans la MA. Les auteurs mentionnent que l'aire sous la courbe trouvée ici avec les 23 spots identifiés est supérieure à celle reportée dans la littérature pour ces protéines plus "classiques"

*Voir aussi Bateman et al Neurology 2007;68:666-9*

**Analysé par Catherine Féart, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Biomarqueurs, Maladie d'Alzheimer

4. Fischer P, Wallner H, Jungwirth S, Weissgram S, Krampla W, Bauer P, Tragl KH. **Cumulative exposure to general anesthetics and cognitive dysfunction at age 75 in the Vienna transdanube aging "VITA" study.** Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2007;19(1):21-26.

**Adresse de l'auteur référent:** Fischer, P; Univ Hosp Psychiat; Dept Gen Psychiat; Waehringer Guertel 18-20; A-1090 Vienna; Austria. [Peter.Fischer@meduniwien.ac.at](mailto:Peter.Fischer@meduniwien.ac.at)

**Analyse critique:** Exposition cumulée aux anesthésies générales et dysfonctionnement cognitif à 75 ans dans la cohorte VITA (*Vienna Transdanube Aging*)

### **Synthèse**

Objectif : Voir si le nombre d'anesthésies générales que les sujets ont eu durant leur vie influence leur fonctionnement cognitif.

Méthode : Les auteurs ont réalisé différentes régressions linéaires multiples, en utilisant comme variable dépendante le résultat obtenu à un test (tous les tests figurant dans la batterie du CERAD ont été étudiés) et comme variables indépendantes le nombre d'anesthésies générales, le niveau d'éducation, l'environnement (rural/urbain) durant l'enfance, l'histoire des traumatismes crâniens, l'atrophie du lobe temporal médian, un score de dépression, l'IMC et le sexe. Les données utilisées sont issues de la cohorte VITA incluant 606 sujets âgés de 75 ans.

Résultats : Le nombre total d'anesthésies générales relevées pour les 603 sujets ayant répondu est de 1744. Le nombre d'anesthésies générales est lié au résultat du *Boston Naming Test* ( $p = 0,04$ ), dans le sens où plus le nombre d'anesthésies générales augmente, plus le score au *Boston Naming Test* est élevé (et donc meilleur), ajusté sur toutes les variables citées précédemment. Aucune association n'a été retrouvée avec les autres tests.

### **Commentaires**

Cette étude montre que le nombre d'anesthésies générales ne permet pas de prédire le déclin cognitif chez la personne âgée. Au contraire, leur seul résultat significatif concernant le Boston Naming Test montre que le score augmente avec le nombre d'anesthésies générales ! Cette étude rajoute donc un flou supplémentaire dans l'éventuelle relation pouvant exister entre les anesthésies générales et le déclin cognitif.

Les auteurs suggèrent en discussion que le nombre d'anesthésies générales n'est vraisemblablement pas non plus un bon indicateur car il ne permet pas de prendre en compte des paramètres comme la durée de l'anesthésie ou les complications survenues après (perte de sang,...) qui pourraient peut-être mieux expliquer ce phénomène de dysfonctionnement cognitif post-opératoire.

**Analysé par Melanie Le-Goff, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Anesthésie, Cognition, Cohorte VITA

5. Frisoni GB, Pievani M, Testa C, Sabbatoli F, Bresciani L, Bonetti M, Beltramello A, Hayashi KM, Toga AW, Thompson PM. **The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease.** *Brain* 2007;130(Pt 3):720-30.

**Adresse de l'auteur référent:** The National Centre for Research and Care of Alzheimer's and Mental Diseases, Brescia, Italy. [papers@centroAlzheimer.it](mailto:papers@centroAlzheimer.it)

**Analyse critique:** Topographie de l'atteinte de la substance grise dans la maladie d'Alzheimer de début précoce ou tardif

### **Synthèse**

La question de savoir si les maladies d'Alzheimer de début tardif ou précoce sont vraiment les mêmes maladies refait régulièrement surface. Certaines différences cliniques observées iraient dans le sens d'une physiopathologie différente pour les maladies d'Alzheimer de début précoce (MADP) et les maladies d'Alzheimer de début tardif (MADT), notamment une atteinte plus importante des fonctions instrumentales (ex: langage) et une détérioration plus rapide dans les MADP que dans les MADT.

Les auteurs ont étudié les volumes de substance grise (cortical pattern matching) et le volume hippocampique (méthode des régions d'intérêt) de 15 sujets MADP (âge de début inférieur à 65 ans) et 15 sujets MADT, appariés sur le niveau de détérioration clinique mesurée par la CDR et le MMS, par rapport à des sujets contrôles. Un bilan neuropsychologique a été administré aux patients.

Résultats : par rapport aux sujets contrôles, l'atrophie de substance grise était prédominante dans les régions occipitales et pariétales chez les patients MADP, alors que c'est l'atrophie hippocampique qui était la plus marquée chez les MADT. Dans la MADP, de larges surfaces corticales subissaient une atteinte d'au moins 25% de la substance grise, n'épargnant que les cortex moteurs et sensoriels primaires, le cortex visuel, cingulaire antérieur et orbitaire. En revanche dans les MADT, l'atrophie était plus diffuse mais plus modérée, souvent inférieure à 15%, à l'exception des régions temporales médianes où elle pouvait atteindre 25%.

Sur le plan neuropsychologique, l'atteinte était relativement plus importante chez les MADP que chez les MADT dans les secteurs de la mémoire (liste de mots de Rey), des fonctions exécutives (*Trail Making*) et visuo-spatiales. Les auteurs discutent surtout la possibilité que la forme précoce de MA soit plus agressive, à condition de faire l'hypothèse que l'atrophie soit en rapport direct avec la charge lésionnelle, et en assumant une réserve cognitive comparable dans les deux groupes.

Les auteurs concluent que ces données sont en faveur d'une différenciation des MADP et MADT quant à leurs facteurs prédisposants ou étiologiques.

### **Commentaires**

Les auteurs reconnaissent que l'IRM utilisée est relativement de faible puissance (1 tesla) et regrettent que leurs effectifs ne leur permettent pas une analyse en fonction du statut ApoE. On peut ajouter que le bilan neuropsychologique est relativement réduit, ce qui peut expliquer pourquoi on ne retrouve pas plus de différences entre les deux groupes dans ce domaine. Par exemple, les seuls tests de langage sont la fluence verbale et le Token test (compréhension syntaxique).

Les résultats d'imagerie paraissent néanmoins clairs et convaincants, et ils apportent certainement des arguments en faveur de différences entre formes précoces et tardives de MA.

*Voir aussi Marshall et al. Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2007; 20:29-33*

**Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine**

### **Accès au texte intégral:**

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=17293358](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17293358)

**Mots-clés:** Imagerie, Maladie d'Alzheimer

6. Marshall GA, Fairbanks LA, Tekin S, Vinters HV, Cummings JL. **Early-onset Alzheimer's disease is associated with greater pathologic burden.** Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 2007;20(1):29-33.

**Adresse de l'auteur référent:** Marshall, GA; Brigham & Womens Hosp; Dept Neurol; M97,221 Longwood Ave; Boston; MA 02115; USA. [gamarchall@partners.org](mailto:gamarchall@partners.org)

**Analyse critique:** La maladie d'Alzheimer du sujet jeune est associée à des lésions histologiques plus importantes.

#### **Synthèse**

La relation entre l'âge et la maladie d'Alzheimer reste un sujet de controverse pas encore résolu.

Les auteurs ont analysés sur le plan histologique les cerveaux de 25 sujets ayant une maladie d'Alzheimer certaine dont 11 avaient moins de 65 ans et 14 sujets 65 ans et plus. Huit régions cérébrales ont été systématiquement analysées avec dénombrement des plaques séniles (PS) et des dégénérescences neurofibrillaires (DNF).

En analyse de variance les sujets jeunes ont très significativement plus de PS et de DNF à sévérité de la démence égale et après ajustement sur le niveau d'étude et l'ancienneté de la maladie. Toutes les régions cérébrales sont concernées de manière équivalente, y compris l'aire CA1 de l'hippocampe. Les sujets de haut niveau d'études ont significativement plus de PS à sévérité de la démence égale.

Les auteurs concluent que cette analyse histologique valide la notion de capacité de réserve plus importante chez les sujets jeunes et les sujets à haut niveau d'étude puisqu'il faut plus de lésions pour rendre les sujets déments.

#### **Commentaires**

Il s'agit d'une intéressante étude qui en fait confirme au moins deux études antérieures. L'étude est originale par la prise en compte du niveau d'étude et de huit régions cérébrales différentes.

Cependant le nombre limité de cas analysés expose à un manque de puissance qui ne permet pas de conclure formellement pour les résultats négatifs, notamment l'absence d'interaction entre la topographie des lésions et l'âge. Quoi qu'il en soit, la notion de capacité de réserve est confortée par ce travail et rend plus crédible des possibilités de prévention.

*Voir aussi Frisoni et al. Brain 2007;130(Pt 3):720-30.*

**Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Histologie



7. Pomara N, Ott BR, Peskind E, Resnick EM. **Memantine treatment of cognitive symptoms in mild to moderate Alzheimer disease: Secondary analyses from a placebo-controlled randomized trial.** *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2007;21(1):60-64.

**Adresse de l'auteur référent:** Pomara, N; Nathan S Kline Inst Psychiat Res; 140 Old Orangeburg Rd,Bldg 35; Orangeburg; NY 10962; USA. [POMARA@NKI.RFMH.ORG](mailto:POMARA@NKI.RFMH.ORG)

**Analyse critique:** Effet de la mémantine sur les symptômes cognitifs de la MA moyenne et modérée : analyses secondaires des données d'un essai randomisé contre placebo.

### **Synthèse**

L'étude affine les résultats sur la cognition de la mémantine dans un essai randomisé contre placebo conduit chez 403 patients, recrutés dans 42 centres (USA.) Les patients étaient âgés en moyenne de 77,5 ans, avaient un MMS compris entre 10 et 22 (le MMS moyen des patients traités était de 17,4(3,7)) et répondaient aux critères d'inclusion classiques dans ce type d'essai. Aucun ne recevait d'anticholinestérasique

L'ADAS-cog, échelle cognitive de référence des essais thérapeutiques, comporte 11 items que les auteurs ont regroupé pour des analyses de résultats en items " langage " : ordres simples, langage, compréhension, désignation de mots, en items " mémoire " : rappel de mots, dénomination d'objets et des doigts, orientation, reconnaissance de mots, rappel des consignes du test et en items " praxie " : praxies constructives et praxies idéomotrices.

L'ADAS-cog a été réalisée au cours de cet essai 6 fois : inclusion, semaines 4, 8, 12 (3 mois), 18 et 24 (six mois). Les patients traités montrent moins de déclin que les patients sous placebo pour deux groupes d'items : les items " langage " et " mémoire ".

En outre, les auteurs montrent que les patients sous mémantine préservent mieux certains scores que les patients sous placebo 5 fois : langage oral, compréhension, désignation de mots, orientation et rappel des consignes du test ( $p < 0,05$ ). Cette étude suggère que la mémantine agit essentiellement sur la mémoire et sur le langage. Elle se distingue des résultats de l'étude de Schmitt (2006) qui avaient montré un effet de la mémantine sur la mémoire, le langage et les praxies.

Les différences entre ces études étaient notables avec dans cette première étude : des patients plus sévères, l'analyse de la SIB et la prise concomitante possible d'anticholinestérasique (avec un effet synergique possible des deux traitements spécifiques sur les praxies).

### **Commentaires**

Ce type d'analyse, même s'il doit être lu avec attention du fait même d'être une analyse a posteriori, apporte un certain nombre de données très intéressantes.

Premièrement, ce travail suggère un effet de la mémantine privilégié pour certains aspects de la cognition (et pas tous). Il est intéressant par exemple de voir que l'effet sur la mémoire s'il est, comme on pouvait s'y attendre (rôle du glutamate sur la fonction mnésique), observé, semble porter essentiellement sur l'orientation et le rappel des consignes (mémoire prospective largement sous-tendue par les fonctions exécutives).

De même, l'effet sur le langage est patent et peut également poser la question d'un effet spécifique sur le langage ou d'une meilleure utilisation de l'outil langage (fonctions exécutives). On peut se demander alors si le produit ne permet pas aux patients de mieux " compenser " leur trouble en " recrutant " davantage de réseaux neuronaux sains.

Ceci ouvre en tout cas la perspective dans l'avenir de mieux identifier des sous-groupes de patients susceptibles selon leur atteinte cognitive d'être des bons " réponders " ou non.

Ceci rappelle enfin que la mémantine agit sur la cognition (et non seulement la mémoire). Le bémol est bien sûr le fait que l'étude porte sur une échelle bien particulière (l'ADAS) à un stade particulier de la maladie (preuves en sont les résultats différents dans l'étude de Schmitt portant sur des patients plus sévères et sur la SIB). Il n'est également pas sûr que le fait de réaliser 6 fois l'échelle n'ait pas un impact différent sur certains subtests.

En outre, il n'est pas certain que les mêmes progrès s'observent à tous les stades de la maladie et on aimerait des études (ou des méta analyses ?) permettant de faire ce type d'analyse chez des sujets " classés " par exemple, par scores de MMS.

Enfin, il serait primordial de pouvoir conduire des études ancillaires, avec d'autres outils neuropsychologiques plus fins, afin de mieux comprendre sur quel secteur agit la mémantine mais aussi sur quels systèmes et par quels processus.

**Analysé par Catherine Thomas Antérion, CMRR Rhône Alpes**

**Mots-clés:** Prescrire, Memantine, Maladie d'Alzheimer

8. Segers K. **Degenerative dementias and their medical care in the movies**. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2007;21(1):55-59.

**Adresse de l'auteur référent:** Segers, K; CHU Brugmann; Dept Neurol; Pl A Van Gehuchten 4; B-1020 Brussels; Belgium. [kurt.segers@chu-brugmann.be](mailto:kurt.segers@chu-brugmann.be)

**Analyse critique:** Les démences dégénératives et leur prise en charge médicale dans les films.

### **Synthèse :**

Cette étude est la première revue systématique de la manière dont les patients déments sont perçus au travers du cinéma. Les problèmes de santé sont des thèmes porteurs au cinéma, l'alcoolisme, la dépression, le suicide, etc. sont couramment évoqués ; La démence ne l'est pas, notamment parce qu'elle affecte une population majoritairement âgée et qu'il y a rarement de happy ends...

Les auteurs ont recherché les films, les TV films et les courts métrages (de 1888 à 2004) comprenant un personnage principal souffrant de démence sur différentes bases de données cinématographiques. Au total, seuls 24 films (4 courts métrages, 2 TV films et 18 films) sur les 55 initialement sélectionnés ont pu être visionnés et analysés (en majorité des œuvres américaines : 18/24).

Les auteurs se sont intéressés aux caractéristiques démographiques, sociales et ainsi qu'aux manifestations neuropsychiatriques, aux traitements et au suivi des personnages déments. 2/3 de ces derniers sont des femmes et 80% vivent à leur domicile. Les manifestations neuropsychiatriques sont évaluées en utilisant la première partie de la *behavioral pathology in Alzheimer's disease scale* (BEHAVE-AD) ; les personnages déments présentent en majorité des perturbations des activités quotidiennes (56%), des troubles agressifs (48%) et des troubles affectifs (36%).

Un des aspects intéressants de cette étude réside peut être dans le fait que la proportion des personnages déments dont il existe une évidence directe ou indirecte qu'ils ont été diagnostiqués reste relativement faible (58%).

On peut également noter une faible représentation des déments bénéficiant d'un traitement médicamenteux (dans 2/17 films, le personnage prend de la tacrine, un seul film avec un personnage traité par un autre inhibiteur de la cholinestérase).

### **Commentaires**

Cet article s'apparente plus à un article de "première" qu'à un article scientifique, on peut néanmoins y trouver quelques intérêts.

Les auteurs partent du postulat que le cinéma influence les pensées et qu'il est un vecteur d'information important. Il n'est cependant pas faux de croire que le cinéma montre majoritairement ce que le public réclame et n'est par conséquent que rarement objectif : la perte de mémoire est surtout une bonne base scénaristique pour les réalisateurs. Les démences dans la vie comme dans le cinéma restent un sujet relativement tabou et seuls les aspects de la maladie présentant une "intensité dramatique" y sont généralement évoqués.

**Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine**

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

Les analyses critiques de ces six 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. Brayne C. **The elephant in the room - healthy brains in later life, epidemiology and public health.** Nature Reviews Neuroscience 2007 Base;8(3):233-239.

**Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Cognition, Age, Santé Publique

2. Forman MS, Mufson EJ, Leurgans S, Pratico D, Joyce S, Leight S, Lee VMY, Trojanowski JQ. **Cortical biochemistry in MCI and Alzheimer disease - Lack of correlation with clinical diagnosis.** Neurology 2007 base;68(10):757-763.

**Analysé par Hélène Amieva, CMRR d'Aquitaine**

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

3. Guyant Marechal L, Rovelet Lecrux A, Goumidi L, Cousin E, Hannequin D, Raux G, Penet C, Ricard S, Mace S, Amouyel P, Deleuze JF, Frebourg T, Brice A, Lambert JC, Campion D. **Variations in the APP gene promoter region and risk of Alzheimer disease.** Neurology 2007 Base;68(9):684-687.

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, APP

4. Rolland Y, Andrieu S, Cantet C, Morley JE, Thomas D, Nourhashemi F, Vellas B. **Wandering behavior and Alzheimer disease. The REAL.FR prospective study.** Alzheimer Disease and Associated Disorders 2007 base;21(1):31-38.

**Analysé par Robert Kodjovi ADJEODA, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Activité physique, Déambulation

5. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. **Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition - Twenty-one-year follow-up study.** Neurology 2007 base;68(10):751-756.

**Analysé par Cecilia Samieri, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Cholestérol, Maladie d'Alzheimer

6. Verdon CM, Fossati P, Verny M, Dieudonne B, Teillet L, Nadel J. **Social cognition: An early impairment in dementia of the Alzheimer type.** Alzheimer Disease and Associated Disorders 2007 base;21(1):25-30.

**Analysé par Xavier Millet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Cognition, Théorie de l'esprit, Maladie d'Alzheimer