

Bibliodémences

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

Volume 4, Numéro 9 (septembre 2007)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 10 + 7

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 : **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



1. Adam S, Van der Linden M, Ivanoiu A, Juillerat AC, Bechet S, Salmon E. **Optimization of encoding specificity for the diagnosis of early AD: The RI-48 task.** Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2007 29(5):477-487.

Adresse de l'auteur référent: Adam, S; Univ Liege; Neuropsychol Unit; B33 Sart Tilman; B-4000 Liege; Belgium. stephane.adam@ulg.ac.be

Analyse critique: Optimisation de la spécificité de l'encodage pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer précoce : le test RI-48.

Synthèse

Cette étude a pour but d'évaluer la validité discriminante du test RI-48, une version française modifiée de la partie Rappel Indicé Catégoriel du Double Memory Test (DMT), test développé initialement par Buschke et al. (1997), pour le diagnostic de démence de type Alzheimer (MA) légère et très légère. Le DMT a été conçu pour éviter les effets plafond observés avec le Free and Cued Selective Reminding test (FCSRT) de Grober et Buschke (1987) chez les sujets âgés normaux. La charge de l'indice sémantique a été élevée dans le DMT afin d'augmenter la complexité de la tâche et donc abaisser le risque d'effet plafond. Par ailleurs, le fait qu'un seul rappel soit demandé au sujet, contrairement au Buschke -16 items, permet également d'éviter cet effet.

Dans cette version française, le nombre d'items a été ramené à 48 avec 12 catégories sémantiques (4 items/catégories). La phase de rappel est identique à celle du DMT : après une tâche interférente, on donne au sujet les catégories sémantiques une à une et il doit rappeler les 4 items de chaque catégorie. Dans cette étude, il s'agit d'optimiser la spécificité de l'encodage, en rajoutant un rappel indicé catégoriel dans la phase d'encodage. Plus on augmente la spécificité de l'encodage, plus le pouvoir discriminant du test entre les sujets normaux et les sujets MA très légers est augmenté.

Les auteurs souhaitent avec le RI-48, d'une part vérifier cette hypothèse et d'autre part, vérifier que le pouvoir discriminant de leur test est bien équivalent au test d'origine, celui de Buschke (1997) version Brown and Storandt (2000) pour le diagnostic de MA légère. Les variables recueillies à partir du RI-48 sont : un score d'identification des items, un score de rappel indicé différé (DCR), un score d'intrusions. Par ailleurs, le score DCR a été sous divisé : DCRa la proportion des items rappelés en phase d'encodage dès le premier essai, DCRb la proportion des items pour lesquels un minimum de 2 essais ont été nécessaires. Les auteurs font l'hypothèse que le score DCRa correspond à une condition de plus grande optimisation de l'encodage. 132 sujets ont été inclus dans l'étude et classés ainsi : 38 patients MA probable, 37 patients considérés comme « suspects de MA ou MCI » et 57 sujets normaux.

Les résultats montrent que parmi toutes les variables du RI-48, le score DRC a le meilleur pouvoir discriminant et par ailleurs, meilleur que le score Mattis pour discriminer les sujets normaux des sujets « suspects » MA/MCI. Les sensibilité/spécificité pour discriminer sujets normaux de MA probable sont 92.1% et 94.7% pour un taux de classification correct de 93.7% et pour discriminer sujets normaux de sujets « suspects » MA/MCI, de 91.2% et 83.8% pour un taux correct de classification de 88.3%.

Par ailleurs, quel que soit le niveau d'analyse (sensibilité, spécificité, aire sous courbe ROC, validité prédictive+ et validité prédictive-), le sous score DRCa a montré un plus grand pouvoir discriminant vs DRCb mais pas supérieur au score total DCR. Les auteurs concluent que le RI-48 possède de bonnes propriétés psychométriques et un meilleur pouvoir discriminant pour les MA très légères que celui observé avec le DMT -64-ccr.

Commentaires

Cette étude montre que la version française modifiée du DMT-64ccr de Buschke, le RI-48, a une bonne validité et une plus grande sensibilité au diagnostic des phases précoces de la MA que le test d'origine, cela grâce une optimisation de la spécificité de l'encodage. On regrette cependant que le pouvoir discriminant des deux tests n'ait pas été comparé directement dans l'étude.

Le statut des patients classés dans le groupe « MA très légère » peut porter à discussion : un seul domaine cognitif est atteint (le plus souvent la mémoire épisodique), et n'interfère pas avec les activités de vie quotidienne. Le score CRD est de 0.5. Patients déments ou MCI ?

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Neuropsychologie, Test, Maladie d'Alzheimer, Diagnostiquer

2. Aminzadeh F, Byszewski A, Molnar FJ, Eisner M. **Emotional impact of dementia diagnosis: Exploring persons with dementia and caregivers' perspectives.** Aging and Mental Health 2007 11 (3):281-290.

Adresse de l'auteur référant: Aminzadeh, F; Ottawa Hosp; Reg Geriatr Assessment Program Ottawa; Civ Campus, 1053 Carling Av; Ottawa; ON K1Y 4E9; Canada. faminzad@magma.ca

Analyse critique: Impact émotionnel du diagnostic de démence: étude de sujets déments et des points de vue des soignants.

Synthèse

1/3 à 2/3 des praticiens notent la difficulté de révéler le diagnostic aux personnes démentes. Pour les médecins et les infirmiers, il s'agirait même de l'un des cinq problèmes les plus difficiles, dans les soins donnés aux déments. Par ailleurs, il n'y a que de rares recherches concernant les sentiments et les attitudes des déments face à la révélation du diagnostic de leur maladie. La plupart des études empiriques sur la révélation du diagnostic de démence se sont intéressées, en effet, à l'exploration des attitudes et des pratiques des professionnels, à leurs points de vue et au coping qu'ils utilisent ; mais les points de vue, les expériences et les réponses de coping des personnes démentes restent, pour leur part, largement méconnus.

Objectif : Une récente revue systématique de la littérature recommande une recherche qualitative pour améliorer la compréhension de la signification, du processus et de l'impact de la révélation du diagnostic sur les personnes démentes, ceci pour accroître l'efficacité des stratégies d'intervention et de soutien utilisées par les professionnels et les soignants familiaux.

Méthode : Dans un Hôpital de jour gériatrique canadien, 30 dyades (composées d'un malade avec un diagnostic de maladie d'Alzheimer (AD) probable et/ou de démence vasculaire et d'un soignant primaire, membre de la famille ou ami le plus impliqué dans le soin du malade) sont sélectionnées pour une étude exploratoire qualitative. L'annonce du diagnostic est faite lors d'une réunion familiale interdisciplinaire (sauf refus du malade et/ou du soignant). Les données suivantes sont prises en compte : l'enregistrement de la réunion de révélation, des entretiens individuels avec les malades et les soignants dans la semaine qui suit l'annonce, trois entretiens en groupe avec un sous-échantillon de 12 soignants dans le mois qui suit l'annonce. Un assistant de recherche, particulièrement expérimenté et présent à chaque moment, depuis l'annonce du diagnostic, garantit le bon déroulement du protocole. Toutes les données sont retranscrites et importées dans un logiciel d'analyse de données qualitatives.

Principaux résultats : La majorité des personnes qui reçurent un diagnostic d'AD et de démence mixte (AD et démence vasculaire) affichèrent des signes évidents de choc et de détresse en réaction à la révélation du diagnostic, tandis que celles qui souffraient d'une démence vasculaire, sans AD, réagissaient soit en montrant des signes de détresse, soit en se montrant soulagées. Une petite minorité de malades (avec un diagnostic AD, démence vasculaire ou mixte) exprima un sentiment de soulagement après avoir pris connaissance du diagnostic. Ils affirmaient qu'ils avaient été conscients des changements dans leur mémoire et que le diagnostic, finalement, leur apportait une explication à ces changements, créant l'opportunité d'interventions thérapeutiques. Dans les jours qui suivaient, les malades montraient trois types de réactions : un déni ou un manque de lucidité, des réactions de soulagement ou une "crise émotionnelle" (chagrin, auto-accusation, anxiété, impuissance, désespoir...), des réponses positives (optimisme, p.ex.).

Commentaires

Comme les auteurs le font remarquer, c'est effectivement l'un des tout premiers articles centré sur les conséquences de la révélation du diagnostic aux malades déments. Il est évident que nous sommes là en face d'un questionnement nécessitant une exploration approfondie, ne serait-ce que pour mieux comprendre la détresse vécue par la majorité des patients, quand ils apprennent leur diagnostic, dans le but de mieux les aider, ensuite, à y faire face. Les auteurs nous proposent une méthode pour l'étude de ce problème. Ils ne l'exploitent pas en profondeur, selon nous, et ne nous disent rien, notamment, de ce qu'aurait pu montrer un véritable suivi longitudinal : les patients ayant réagi par le déni, lors de l'annonce du diagnostic, continuent-ils, par exemple, à utiliser le déni dans la semaine et dans le mois qui suivent, ou montrent-ils ensuite des signes de crise émotionnelle ?

Dans le premier cas, il pourrait s'agir d'une incapacité à juger, et, dans le second, d'une réaction défensive insuffisante à contenir la détresse du patient. Même, en en restant à des considérations qualitatives (comme le voulaient les auteurs), ces aspects auraient mérité d'être abordés, en particulier dans les deux cas du diagnostic d'AD seul et de démence vasculaire, puisqu'il semble y avoir des réactions quelque peu différentes selon ces deux cas.

Analysé par Jean Bouisson, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Psychologie

3. Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, Tekin S, Burns A, Cummings J, del Ser T, Inzitari D, Orgogozo JM, Sauer H, Scheltens P, Scarpini E, Herrmann N, Farlow M, Potkin S, Charles HC, Fox NC, Lane R. **Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study.** Lancet Neurology 2007;6(6):501-12.

Adresse de l'auteur référent: Division of Neurology, University of British Columbia Hospital, Vancouver, Canada. hfeldman@interchange.ubc.ca

Analyse critique et mots-clés: Voir Petersen, RC. Ref 7 ci-dessous

4. Lyketsos CG. Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. Neurology. 2007;68(21):1800-1808.

Adresse de l'auteur référent: Lyketsos, CG; Johns Hopkins Bayview; Dept Psychiat; 5300 Alpha Commons Dr, 4th Floor; Baltimore; MD 21224; USA

Analyse critique: Naproxene et celecoxib ne préviennent pas la MA: résultats "prématurés" d'un essai randomisé contrôlé, ADAPT

Synthèse

Cet article nous rapporte les résultats d'un essai de prévention primaire qui avait pour objectif d'étudier l'efficacité de deux AINS COX2, Naproxene et celecoxib, dans la prévention de la MA. Plusieurs études d'observations ont montré une diminution du risque de MA chez les sujets ayant pris des AINS. Les essais antérieurs ont été des essais de prévention secondaire et n'ont pas montré d'effet bénéfique.

Cette étude porte sur une population de sujets de plus de 70 ans avec histoire familiale de MA recrutés via MEDICARE dans 5 centres aux États-unis. La randomisation a été stratifiée sur âge, sexe et centre avec 3 bras (Na/ Ce/ placebo) et l'analyse initialement prévue est en ITT.

Une batterie cognitive était proposée au sujet afin d'exclure avant randomisation les sujets déments. Cette batterie était répétée tous les ans comme instrument de repérage des événements cognitifs incidents (démences, MA, prodromal MA, MCI amnésique), un suivi téléphonique intermédiaire à 6 mois auprès des volontaires et d'un informant complétait ce dispositif qui pouvait aussi utiliser les signalements de cas faits par les cliniciens impliqués dans l'étude. Les cas de démence étaient confirmés avec un examen standardisé et validés par un comité d'expert. 2125 sujets ont été randomisés et suivis au moins 1 fois.

Cet essai ne s'est pas déroulé comme initialement prévu. Tout d'abord, alors qu'il avait débuté début 2001, inclusions et suivi ont été interrompus en décembre 2004 en raison de la publication d'un essai montrant une augmentation de la mortalité cardiovasculaire avec le Celecoxib. De plus, 7 sujets ont été diagnostiqués comme déments juste après la randomisation ce qui pose la question de leur inclusion dans les analyses en ITT.

Cette étude ne montre pas de diminution de l'incidence des démences et les résultats sont plutôt globalement en faveur d'une augmentation du risque de MA pour les deux traitements. Cette augmentation apparaît quand les analyses sont menées en excluant les sujets déments ou avec des troubles cognitifs avérés qui ont été inclus par erreur dans l'étude, ce qui n'est pas sans poser de problèmes...

Aucun bénéfice du traitement n'est observé avec un score composite incluant MA et décès.

Commentaires

Cette article nous donne à réfléchir quand à la fragilité des résultats d'un essai randomisé quand tout ne se déroule pas comme prévu. Il est peu probable que ce résultat soit dû au hasard, les mêmes risques sont observés dans les deux bras de l'essai et ils sont observés au terme d'un temps d'observation court.

Ceci est d'autant plus ennuyeux que le résultat va à l'inverse des hypothèses qui ont motivé cet essai qui était enfin le premier essai de prévention primaire avec des AINS dans la MA.

La problématique est du même type que celle provoquée par les résultats de la WHIMS sur les traitements hormonaux substitutifs. Quid du passage d'un effet protecteur « observé » à un effet délétère « contrôlé » ? Pour le clinicien, la conclusion est ambiguë : les deux traitements, celecoxib et naproxène ne doivent pas être indiqués pour la prévention de la MA mais les auteurs ne font pas de recommandations inverses.

Cette conclusion n'est pas satisfaisante et même si un suivi à plus long terme des sujets qui ont été inclus est annoncé, aucune bonne réponse sur l'impact de ces traitements n'est fournie

Analysé par Claudine Berr, CMRR Langdeoc Roussillon

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Essai clinique, Prescrire

5. Ito T, Meguro K, Akanuma K, Ishii H, Mori E. **A randomized controlled trial of the group reminiscence approach in patients with vascular dementia.** Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2007 24 (1):48-54.

Adresse de l'auteur référent: Ito T; Tohoku Univ; Grad Sch Med; 2-1 Seiryō Machi; Sendai; Miyagi 9808575; Japan. mo-co@umin.ac.jp

Analyse critique: Essai contrôlé randomisé évaluant les bénéfices de la thérapie de réminiscence dans la démence vasculaire.

Synthèse :

La thérapie de réminiscence est une approche d'inspiration psycho-sociale utilisée dans la démence consistant à travailler en groupe autour des souvenirs anciens autobiographiques des sujets. La rééducation de l'orientation est une technique également proposée aux sujets déments qui a pour but quant à elle de renforcer l'ancrage du sujet dément dans la réalité spatiale et temporelle.

Ces deux techniques figurent parmi les thérapies les plus utilisées dans la démence, et bien que des effets positifs aient été rapportés dans la littérature, les études existantes manquent pour la plupart d'arguments convaincants du fait d'un manque de rigueur dans l'évaluation de ces techniques. Leurs effets en outre ont souvent été étudiés dans la démence tous types confondus, et peu d'études se sont spécifiquement intéressées aux patients souffrant de démence vasculaire.

Cette étude a donc pour objectif d'évaluer les bénéfices de ces thérapies dans la démence vasculaire au moyen d'un essai contrôlé randomisé. Soixante patients atteints de démence vasculaire ont été randomisés dans 3 groupes : 20 sujets dans un groupe bénéficiant de séances combinant thérapie de réminiscence et rééducation de l'orientation ; 20 sujets dans un groupe de « stimulation sociale aspécifique » consistant en des séances de conversation autour d'un thème prédéfini combinée à quelques techniques de rééducation de l'orientation ; 20 sujets dans le groupe contrôle ne bénéficiant d'aucune prise en charge non pharmacologique particulière. Le programme pour les deux premiers groupes se déroulait en petits groupes de 4 patients à raison d'une séance hebdomadaire d'une heure pendant 3 mois. Les critères de jugement principaux étaient les performances cognitives (mesurées par le MMS et l'échelle CASI) et les troubles du comportement (mesurés par l'échelle MOSES).

À l'issue des 3 mois, les résultats ne montraient aucune différence significative entre les groupes ni sur le plan des performances cognitives, ni sur le plan du comportement.

Commentaires

Comme le soulignent les auteurs, peu d'études se sont spécifiquement intéressées à la prise en charge non pharmacologique des patients souffrant de démence vasculaire. Les résultats de cette étude ne sont pas en faveur de l'hypothèse selon laquelle appliquer une thérapie de réminiscence améliorerait la prise en charge des patients atteints de démence vasculaire.

Toutefois, la combinaison des deux thérapies n'est pas fréquente dans la littérature et on peut se demander si une étude évaluant les deux thérapies de manière indépendante aurait pu conduire à des résultats différents.

On peut également, et surtout, s'interroger sur la puissance statistique de l'essai dans la mesure où 20 sujets par groupe ne semble pas un effectif suffisant pour mettre en évidence des effets attendus relativement faibles.

Mis à part ce point, les auteurs discutent point par point tous les biais méthodologiques pouvant conduire à surestimer l'effet des thérapies dites non pharmacologiques dans la démence, et la discussion à cet égard est très instructive.

Analysé par Hélène Amieva, CMRR d'Aquitaine

Mots-clés: Démence vasculaire, Traitement, Neuropsychologie

6. Mioshi E, Kipps CM, Dawson K, Mitchell J, Graham A, Hodges JR. **Activities of daily living in frontotemporal dementia and Alzheimer disease.** *Neurology* 2007 68(24):2077-2084.

Adresse de l'auteur référent: Hodges, JR; MRC CBU; 15 Chaucer Rd; Cambridge CB2 7EF; England. john.hodges@mrc-cbu.cam.ac.uk

Analyse critique: Activités de vie quotidienne dans la dégénérescence fronto-temporale et dans la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Les auteurs qui appartiennent tous au groupe de Cambridge ont pour objectif dans ce travail de répondre à quatre questions : 1) évaluer l'atteinte des activités quotidiennes dans la démence fronto-temporale (littérature sur ce thème très pauvre), 2) évaluer la nature et la sévérité de cette atteinte dans les 3 variantes de la maladie : la démence fronto-temporale dans sa «forme comportementale» (DFT-comp) , l'aphasie progressive non fluente (APNF) et la démence sémantique (DS), 3) comparer l'atteinte des activités avec celle de patients Alzheimer (MA), 4) évaluer l'atteinte de la vie quotidienne en parallèle de l'âge, du niveau d'éducation, de la durée de la maladie, de l'atteinte cognitive.

Les auteurs évaluent ainsi 19 MA, 15 DFT-comp, 15 DS et 10 APNF, appariés par âge, éducation et durée de la maladie. On dispose pour chacun des sujets, du score de la CDR, du MMS, de celui de la batterie réduite d'Addenbrooke (ACE-R cotée sur 100) composée de 5 épreuves brèves d'attention et orientation, de mémoire, de fluence verbale, de langage, d'habiletés visuo-spatiales.

Tous les sujets réalisent la DAD qui évalue 40 situations : 17 correspondent à des activités basiques (BADL) et 23 à des activités instrumentales (IADL). En termes de cognition, les patients les moins déficitaires sont les DFT-comp avec par exemple un MMS moyen de 26 et les plus déficitaires sont les aphasiques (MMS moyen de 20,5) et les DS (MMS moyen de 21). Les MA ont un score intermédiaire de 23. En termes de retentissement sur la vie quotidienne, le profil inverse est observé. Les DFT-comp ont les scores les plus altérés dans la DAD (score moyen de 56%), les patients aphasiques et DS les mieux préservés (83% et 85%) et les MA ont des résultats intermédiaires (76%).

On n'observe aucune corrélation entre la DAD, la CDR, les tests cognitifs, ou la durée de la maladie. Un certain nombre de DFT-comp (20%) ont une perte d'activité à la DAD sévère ou très sévère. Dans la DFT-comp, les difficultés dans les activités basiques (BADL) concernent en premier lieu l'initiation, puis la planification et enfin l'exécution.

En conclusion les activités de vie quotidienne sont modifiées différemment selon le type de démence (ici 4 situations) et cet impact différent sur la vie quotidienne est indépendant de la cognition. Il apparaît en outre que les activités sont modifiées lorsque du langage sous-tend celles-ci chez les aphasiques non fluents, en raison des troubles dysexécutifs dans la DS et du fait des troubles comportementaux eux-mêmes dans la DFT-comp.

Commentaires

Ce travail est à l'évidence intéressant car il compare quatre groupes pathologiques. Certes les échantillons sont faibles et il manque indéniablement une échelle comportementale... en particulier pour chercher un trouble plus «prédicteur» d'une mauvaise adaptation au quotidien, mais les résultats soulignent des points que les cliniciens ont observé en clinique dont le principal est bien entendu qu'à niveau de trouble cognitif «égal» (attention tout de même sur le fait qu'il s'agit d'échelles globales), le retentissement n'est pas le même...

Au delà de cette remarque, il souligne la difficulté d'évaluer la sévérité d'une démence et dans d'éventuels études thérapeutiques ou de suivi de « comparer » entre eux des patients et de rechercher des améliorations ou des aggravations de la pathologie.

Avec ce type d'étude, on voit bien que CDR, DAD et tests cognitifs ne sont pas corrélés : quel marqueur privilégier alors pour caractériser la sévérité de la maladie ? Probablement pas le même selon que l'on est clinicien, pharmacologue ou proche du malade....

Analysé par Catherine Thomas Antérion, CMRR Rhône Alpes

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, ADL

7. Petersen RC. **MCI treatment trials: failure or not?** Lancet Neurology 2007 6(6):473-475.

Adresse de l'auteur référent: Petersen, RC; Mayo Clin; Coll Med; Rochester; MN 55905; USA. peter8@mayo.edu

Feldman HH, Ferris S, Winblad B, Sfikas N, Mancione L, He Y, et al. **Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEx study.** Lancet Neurology. 2007 Jun;6(6):501-12.

Analyse critique: Essai thérapeutique dans le MCI : échec ou non ?
Efficacité de la Rivastigmine pour retarder le diagnostic de maladie d'Alzheimer chez les sujets présentant un MCI : Étude InDDEx.

Synthèse des deux articles

Les résultats très attendus de l'étude InDDEx menée dans 13 pays dont la France sont présentés dans l'article original de Howard Feldman et al, et commentés dans un éditorial de Ronnie Petersen.

Ils sont décevants dans la mesure où l'essai est négatif malgré l'inclusion de 1018 sujets et un suivi de 4 ans : 17,3% de progression vers la maladie d'Alzheimer (MA) dans le groupe rivastigmine et 21,4% dans le groupe placebo (p=0.225).

Ce taux de progression est nettement plus faible que celui attendu à partir des études pronostiques préalables (10 à 15% par an soit 40 à 50% à quatre ans). A côté des aspects thérapeutiques, cette étude fournit des données précieuses sur le pronostic du MCI.

Les facteurs favorisant le passage à la démence chez les sujets présentant un MCI amnésique sont l'âge, l'allèle APOE4, l'atrophie cérébrale globale, la taille initiale de l'hippocampe, la présence d'une apathie et de troubles de l'attention et des fonctions exécutives. La sévérité de l'atteinte mnésique n'est pas un prédicteur indépendant de la progression vers la MA. L'évolution de l'atrophie hippocampique n'est pas corrélée au risque de démence.

Ronnie Petersen considère que les résultats négatifs de cet essai et de l'essai du donépézil dans la même indication avec les mêmes critères de jugement sont liés à la fois à des problèmes de définition de la maladie (le MCI), au protocole de l'essai et aux médicaments testés.

Commentaires

Ce nouvel essai négatif condamne probablement pour quelques années ce type de cible thérapeutique, ce qui est dommage car la prévention secondaire de la maladie d'Alzheimer reste un objectif très important. Cependant, il est indispensable de mieux connaître l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer afin de définir des sujets réellement à très haut risque à moyen terme.

La partie pronostique de l'étude est très intéressante. Elle montre que si l'atteinte de l'hippocampe est une condition nécessaire au développement de la MA, l'atteinte d'autres parties du cerveau a une valeur pronostique plus importante pour la progression vers la démence que la sévérité de l'atteinte hippocampique elle-même.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

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

8. Tyas SL, Salazar JC, Snowdon DA, Desrosiers MF, Riley KP, Mendiondo MS, Kryscio RJ. **Transitions to mild cognitive impairments, dementia, and death: Findings from the nun study.** American Journal of Epidemiology 2007 165(11):1231-1238.

Adresse de l'auteur référent: Tyas, SL; Univ Waterloo; Dept Hlth Studies & Gerontol; 200 Univ Ave W; Waterloo; ON N2L 3G1; Canada. styas@uwaterloo.ca

Analyse critique: Les transitions entre MCI, démence et décès: résultats de la Nun Study.

Synthèse

Certains facteurs de risque de démence sont aujourd'hui bien connus, mais quelle implication ont-ils dans le MCI ? L'objectif de cet article est d'étudier le rôle de l'âge, du niveau d'éducation et de l'ApoE sur le risque de MCI et de transition vers la démence ou le décès.

Cette étude est réalisée sur les données de la *Nun Study*, incluant 470 sœurs suivies annuellement entre 1991 et 2002. Cinq états ont été distingués : normaux, MCI (ou moins une atteinte spécifique, mais fonctionnement cognitif global normal, ADL normal), déficience globale (pas déments car un seul domaine cognitif atteint ou bien ADL intactes), déments et décès.

Des modèles de Markov ont été utilisés pour étudier simultanément les transitions entre chaque état. L'âge, le niveau d'études et l'ApoE étaient bien associés au passage de l'état normal au MCI.

Les auteurs concluent que ces 3 facteurs de risque agiraient précocement comme facteur prédisposant au MCI, mais une fois le stade MCI atteint, seuls l'âge et la mortalité compétitive interviendraient sur la conversion vers la démence.

Commentaires

Jusqu'à présent la littérature de l'épidémiologie analytique du MCI a été relativement limitée par les difficultés de consensus concernant les critères diagnostics. A partir des facteurs de risque bien connus de la démence, que sont l'âge, le niveau d'études et l'ApoE, les auteurs cherchent en quelque sorte à valider le concept du MCI. Ils partent en effet de l'hypothèse selon laquelle si les facteurs de risque de MCI sont les mêmes que ceux de la démence et s'il n'y a pas un facteur de risque unique de progression vers la démence, alors le MCI représenterait plus la phase pré-déméntielle de la maladie, qu'un état de sur-risque.

Pour répondre à cette question, les auteurs utilisent des modèles statistiques originaux (modèles de Markov), tout à fait adaptés à la problématique du processus démentiel. Ils permettent en effet de modéliser plus de deux états, de prendre en compte la réversibilité de certains états tout en tenant compte des risques de décès. Le risque de décès très peu modélisé jusqu'alors est pourtant essentiel à prendre en compte, notamment sur des populations très âgées et déjà fragilisées par un état cognitivement "anormal" (état associé à une sur-mortalité avant de subir l'évènement : mortalité compétitive). Même s'il s'agit d'une population d'étude particulière (uniquement des femmes, relativement âgées et ayant des conditions et habitudes de vie probablement assez homogènes), cet article est méthodologiquement très important dans l'étude du MCI. Ces modèles de Markov sont à utiliser absolument pour identifier les facteurs de risque impliqués tout au long du processus démentiel, et identifier si certains ne sont pas plus spécifiques d'une transition plutôt qu'une autre.

Intéressant article donc, utilisant une approche statistique originale pour modéliser le processus démentiel, et notamment la place du MCI dans ce processus. Selon les auteurs, les résultats conforteraient l'hypothèse de la phase pré-déméntielle.

A confirmer par d'autres études sur des populations moins particulières que celle de la Nun Study.

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI, Démence, Mort

9. Wilson RS, McCann JJ, Li Y, Aggarwal NT, Gilley DW, Evans DA. **Nursing home placement, day care use, and cognitive decline in Alzheimer's disease.** American Journal of Psychiatry 2007 164(6):910-915.

Adresse de l'auteur référent: Wilson, RS; Rush Univ; Med Ctr; 600 S Paulina St, Suite 1038; Chicago; IL 60612; USA. rwilson@rush.edu

Analyse critique: Institutionnalisation, recours aux accueils de jour et déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Les recours aux accueils de jour et aux maisons de retraites chez les malades d'Alzheimer sont peu étudiés ; l'impact d'un changement d'environnement et du lieu de vie sur le déclin cognitif reste également méconnu.

Les auteurs se sont donc intéressés à l'association déclin cognitif – recours à l'accueil de jour et institutionnalisation pour 432 personnes démentes (âgées d'au moins 65 ans et vivant à domicile, elles ont été recrutées dans un centre de soins Alzheimer et dans les centres d'accueil de jour de Chicago,) sur une durée de 4 ans. L'évaluation des fonctions cognitives était effectuée tous les 6 mois au travers d'une batterie de 9 tests (MMSE, Wechsler Memory Scale pour la mémoire épisodique, Boston Naming Test pour la mémoire sémantique, test de fluence verbale...).

Au début de l'étude, l'aidant familial le plus proche était contacté pour déterminer si son parent malade avait eu recours à un accueil de jour (dans les 3 mois) et à quelle fréquence hebdomadaire. L'aidant était également contacté tous les 3 mois pour confirmer ou non son entrée en institution.

Au début du suivi, 45.4% des patients avaient eu recours aux services d'un accueil de jour dans les 3 derniers mois avec une moyenne de 1.7 jours par semaine. Sur une période de 4 ans, 155 personnes (35.9%) ont été placées en maison de retraite pour une période moyenne de 0.54 ans. Le placement en maison de retraite était associé avec un niveau de cognition plus faible et une accélération du déclin cognitif. Un niveau élevé de recours aux accueils de jour était associé avec un déclin cognitif plus faible.

Pour illustrer ces résultats, les auteurs se sont intéressés à 2 catégories de personnes démentes entrées en institution 2 ans après le début de l'étude : la première catégorie avait recours fréquemment aux accueils de jour avant l'étude (3.5 jours par semaine), la deuxième catégorie n'y avait jamais eu recours. Le recours fréquent à l'accueil de jour avant l'étude atténuait l'association institutionnalisation-déclin cognitif.

Les auteurs se sont ensuite intéressés au niveau d'éducation des malades : l'association déclin cognitif-institutionnalisation était plus forte pour les hauts niveaux d'études comparée aux bas niveaux.

Enfin, ils se sont intéressés à deux catégories de malades : la première était composée de malades ayant eu fréquemment recours aux accueils de jour avant le commencement de l'étude, la deuxième était composée de malades n'y ayant jamais eu recours.

Pour les personnes démentes n'ayant pas bénéficié des services des accueils de jour, le niveau d'éducation a fortement modifié l'association déclin cognitif-institutionnalisation : le déclin cognitif était plus fort pour les personnes à haut niveau d'études (moyenne de 16 ans) par rapport aux personnes à bas niveau (moyenne de 8 ans). Pour la catégorie de personnes ayant eu fréquemment recours aux accueils de jour avant l'étude (3.5 jours par semaine), le niveau d'éducation avait un effet modéré.

Commentaires

Il s'agit d'une étude observationnelle, on ne peut donc pas conclure que l'entrée en maison de retraite ou le recours aux accueils de jour sont la cause des changements observés au niveau du déclin cognitif.

On peut également regretter le fait que les auteurs ne se soient pas intéressés à l'impact du recours aux accueils de jour sur l'institutionnalisation : l'entrée en maison de retraite est-elle retardée ou peut être évitée grâce aux accueils de jour ?

Il est néanmoins intéressant de constater que l'association déclin cognitif-institutionnalisation est moindre pour les personnes à haut niveau d'études lorsqu'ils ont eu un recours fréquent aux accueils de jour.

La transition via les accueils de jour pourrait contribuer à atténuer les difficultés à s'adapter à un environnement non familial, à se conformer à de nouvelles contraintes.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Institutionnalisation

10. Yaffe K. **Metabolic syndrome and cognitive disorders - Is the sum greater than its parts?** *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2007 21(2):167-171.

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

Analyse critique: Syndrome métabolique et troubles cognitifs : le tout est-il plus grand que la somme de ses composants ?

Synthèse

Il s'agit d'un article de revue de littérature sur les relations entre syndrome métabolique et troubles cognitifs chez le sujet âgé, deux conditions dont la prévalence augmente considérablement avec l'âge.

Le syndrome métabolique est défini par la co-existence d'au moins 3 facteurs de risque cardiovasculaires parmi les 5 suivants : obésité abdominale (tour de taille), hypertriglycéridémie, HDL cholestérol bas, tension artérielle élevée, hyperglycémie. Les seuils les plus fréquemment utilisés sont ceux définis par le *National Education Program Third Adult Treatment Panel guide* (NCEP-ATP 3).

La prévalence du syndrome métabolique est estimée à 45 % chez les 60 ans et plus (mais les études rapportées ici donnent des prévalences de 36 à 44 %). Plusieurs études ont mis en évidence une association entre certains composants du syndrome métabolique (hypertension, diabète, obésité, parfois dyslipidémie) et risque de démence mais très peu de travaux ont concerné le syndrome métabolique dans sa globalité. Il n'est pas démontré que le concept de syndrome métabolique ait une valeur supérieure à celle de ses composants pris individuellement pour prédire le risque de démence.

L'article reprend les données de trois études récentes sur la relation entre syndrome métabolique et déclin cognitif. Les sujets âgés atteints de syndrome métabolique avaient une plus grande probabilité de basses performances cognitives ou de déclin cognitif s'ils avaient un haut niveau d'inflammation. Parmi les composantes du syndrome, seule l'hyperglycémie à jeun était prédictive de déclin cognitif dans l'une des études, dans une autre étude le HDL bas était aussi associé à de moins bonnes performances cognitives en transversal, tandis que l'hypertension artérielle était à la limite de la signification.

L'article passe ensuite en revue les différents mécanismes potentiellement impliqués : vasculaires, inflammation, insulino-résistance, adiposité centrale.

Commentaires

Cet article permet de faire un point rapide sur les relations entre syndrome métabolique et déclin cognitif mais il ne répond pas à la question posée dans le titre.

Les études ont porté sur le déclin cognitif, pas sur la démence, et ne permettent donc pas d'isoler les effets sur la démence vasculaire de ceux sur la maladie d'Alzheimer, qui pourraient impliquer des mécanismes différents. Aucune étude d'intervention n'a évalué si la prise en charge des composantes du syndrome métabolique permettait de retarder le déclin cognitif ou la démence.

L'interaction avec l'inflammation soulève des hypothèses physiopathologiques intéressantes mais la recherche est encore nécessaire pour identifier si le concept de syndrome métabolique a du sens pour la prédiction de la démence. Par ailleurs les seuils utilisés dans la définition du syndrome métabolique, conçus pour prédire un risque vasculaire chez le sujet d'âge moyen, pourraient être inadaptés pour des sujets âgés.

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Troubles cognitifs, Syndrome métabolique

Les analyses critiques de ces sept articles supplémentaires sont présentées dans la base Bibliodemens 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 **Bibliodemens.enl**, taper les mots-clés ou le nom des auteurs.

1. Ancelin ML, Christen Y, Ritchie K. **Is antioxidant therapy a viable alternative for mild cognitive impairment? Examination of the evidence.** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2007;24 (1):1-19.

Analysé par Cécilia Samiéri, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Antioxydants, MCI, Prescrire

2. Blacker D, Lee H, Muzikansky A, Martin EC, Tanzi R, McArdle JJ, Moss M, Albert M. **Neuropsychological measures in normal individuals that predict subsequent cognitive decline.** *Archives of Neurology* 2007 64(6):862-871.

Analysé par Laure Carcaillon, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI, Déclin cognitif léger, Test

3. Davanipour Z, Tseng CC, Lee PJ, Sobel E. **A case-control study of occupational magnetic field exposure and Alzheimer's disease: results from the California Alzheimer's Disease Diagnosis and Treatment Centers - art. no. 13.** *BMC Neurology* 2007;7:NIL_1-NIL_10.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Champs magnétiques

4. Hudson JM, Robertson C. **Automatic and controlled uses of memory in Alzheimer's disease.** *Cortex* 2007;43(4):524-530.

Analysé par Xavier Millet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Mémoire implicite, Démence

5. Jansen APD, van Hout HPJ, Nijpels G, van Marwijk HWJ, de Vet HCW, Stalman WAB. **Yield of a new method to detect cognitive impairment in general practice.** *International Journal of Geriatric Psychiatry* 2007;22(6):590-597.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI, Diagnostiquer

6. Kalaydjian A, Zandi PP, Swartz KL, Eaton WW, Lyketsos C. **How migraines impact cognitive function - Findings from the Baltimore ECA.** *Neurology* 2007;68(17):1417-1424.

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Migraine, Fonctions cognitives, Cognition

7. Qiu CX, De Ronchi D, Fratiglioni L. **The epidemiology of the dementias: an update.** *Current Opinion in Psychiatry* 2007;20(4):380-385.

Analysé par Catherine Féart, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Épidémiologie