

## BiblioDémences

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

Volume 4, Numéro 10-11 (octobre-novembre 2007)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 12 + 5

**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.f>, 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. Alexander DM, Williams LM, Gatt JM, Dobson-Stone C, Kuan SA, Todd EG, Schofield PR, Cooper NJ, Gordon E. **The contribution of apolipoprotein E alleles on cognitive performance and dynamic neural activity over six decades.** Biol Psychol 2007;75(3):229-38.

**Adresse de l'auteur référent:** Brain Resource Company and Brain Resource International Database, PO Box 737, Broadway, NSW 2007, Australia. [dalex@brain.riken.jp](mailto:dalex@brain.riken.jp)

**Analyse critique:** Effet du polymorphisme de l'apolipoprotéine E sur les performances cognitives et l'activité neuronale dynamique de 6 ans à 65 ans.

### **Synthèse**

Il s'agit d'une étude transversale de 415 sujets sains âgés de 6 à 65 ans dont 49 sont porteurs de l'allèle E2 de l'apolipoprotéine E, 91 de E4 et les autres sujets constituant le groupe contrôle E3/E3 apparié sur l'âge.

Tous ces sujets ont passé des tests neuropsychologiques (mémoire de travail visuelle, fluidité verbale, fonctions exécutives) et un EEG informatisé.

Les sujets apoE 4 ont de meilleures performances en fluidité verbale phonétique ( $p=0.002$ ) et sémantique ( $p=0.009$ ) à tous les âges et dès l'âge de 6 ans et on ne note aucune autre différence significative entre les groupes.

L'analyse des données de l'EEG est beaucoup plus complexe et montre des différences d'activités thêta dans la région médiane chez les enfants et adultes jeunes ApoE 4.

Les auteurs concluent que l'ApoE 4 pourrait jouer un rôle favorable sur la cognition au cours développement puis ce rôle deviendrait délétère avec l'âge : c'est le concept d'antagonisme pléiotropique.

### **Commentaires**

Il ne s'agit pas du premier travail montrant un effet favorable de l'allèle ApoE4 sur le développement, mais c'est probablement le plus convaincant. Il montre toute la complexité de l'interaction entre facteur génétique, âge et facteur d'environnement.

C'est aussi une piste intéressante pour expliquer l'absence d'effet de l'ApoE 4 sur le risque de démence dans des cultures à transmission exclusivement orale.

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

**Mots-clés:** ApoE, Cognition

2. Ringman JM, J ON, Geschwind D, Medina L, Apostolova LG, Rodriguez Y, Schaffén B, Varpetian A, Tseng B, Ortiz F, Fitten J, Cummings JL, Bartzokis G. **Diffusion tensor imaging in preclinical and presymptomatic carriers of familial Alzheimer's disease mutations**. Brain 2007;130 Part 7:1767-1776.

**Adresse de l'auteur référent:** Ringman, JM; Univ Calif Los Angeles; Alzheimers Dis Res Ctr; 10911 Weyburn Ave, Suite 200; Los Angeles; CA 90095; USA. [jringman@mednet.ucla.edu](mailto:jringman@mednet.ucla.edu)

**Analyse critique:** Imagerie du tenseur de diffusion chez des porteurs de mutations de la maladie d'Alzheimer familiale au stade préclinique et présymptomatique.

### **Synthèse**

Problématique. Les auteurs recherchent les marqueurs les plus précoces possibles de la maladie d'Alzheimer (MA), et pour cela essaient de définir les groupes de sujets et les marqueurs les plus pertinents. Considérant que l'étude des sujets au stade MCI ou des sujets porteurs de l'allèle APOE  $\epsilon$ 4 a atteint ses limites, ils proposent d'étudier des groupes de sujets de familles à risque de développer la MA (FAD) du fait d'une mutation du gène de la presiniline 1 (PS1) ou de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP), les sujets non porteurs de mutation étant considéré comme contrôles. Comme l'altération de la substance blanche apparaît précocement dans le cerveau des patients, en particulier dans les faisceaux de connexion des structures limbiques, tardivement myélinisées au cours du développement, le marqueur choisi est l'anisotropie\* de la substance blanche, comme indice de l'intégrité de sa microstructure.

Méthode. Le groupe de patients est constitué de 23 sujets, tous de famille présentant des mutations, parmi lesquels 14 sont porteurs d'une mutation et 9 non porteurs. Selon le CDR, les sujets sont classés en déments (CDR > 1, pré cliniques (CDR < 1) ou pré symptomatiques (CDR = 0). Les volumes intracrâniens, de substance grise, de substance blanche et hippocampiques sont mesurés. Le facteur d'anisotropie (FA) est mesuré dans le volume total de substance blanche et dans des régions d'intérêt positionnées dans le lobe frontal, le fornix, le cingulum postérieur, la voie perforante, le genou et le splénium du corps calleux et dans le faisceau cortico-spinal.

Résultats. Aucune différence significative de l'âge ou du score MMSE n'est mise en évidence entre les sujets porteurs et non porteurs de mutations, aussi bien aux stades pré clinique que pré symptomatique. Il en est de même pour les volumes intracrâniens, de substance blanche ou grise, ou pour le volume hippocampique moyen. Dans les phases pré cliniques, les valeurs de FA sont significativement plus basses chez les porteurs (n=2) comparés aux non porteurs (n=8), dans le volume global de substance blanche, le fornix, les voies perforantes droite et gauche et dans le lobe frontal gauche. Chez les sujets pré symptomatiques, la FA est significativement plus basse chez les sujets porteurs (n=8) par rapport aux sujets non porteurs (n=7) dans le fornix et le lobe frontal gauche. C'est la diminution de la FA dans le fornix qui a la meilleure valeur prédictive.

Discussion. Le fait que l'atteinte de la substance blanche la plus importante apparaissent dans le fornix et le lobe orbito frontal confirment la plus grande susceptibilité dans la MA des régions myélinisées tardivement au cours du développement puisque le faisceau corticospinal n'est pas affecté ni dans les stades pré symptomatiques ni dans les stades pré cliniques, chez les patients porteurs d'une mutation. La mesure avec la plus forte valeur prédictive semble donc celle de l'anisotropie dans le fornix. Les auteurs soulignent cependant deux limites à ce travail : 1) le faible nombre de sujets ; 2) le fait qu'il s'agisse de la forme génétique de la MA, avec l'incertitude qu'il y a à transférer ces résultats chez les patients atteints de MA sporadiques.

### **Commentaires**

Il s'agit d'une étude intéressante, bien qu'un peu confuse dans la présentation des résultats. Les méthodologies d'imagerie sont adaptées, et le résultat est intéressant et novateur. Il faut cependant d'autres études pour confirmer ces données, avec des groupes de sujets plus importants et plus homogènes (peut-on inclure dans un même groupe des sujets porteurs de la mutation PS1 et/ou de la mutation APP ?) et surtout avec des sujets atteints de MA neurodégénérative.

\*Une imagerie spécifique d'IRM, l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI), permet de mesurer la direction de diffusion des molécules d'eau dans le cerveau humain. Etant donné que les gaines de myéline imposent une diffusion dans une direction privilégiée, celle de la fibre, la diffusion des molécules d'eau est alors fortement isotrope. Une désorganisation des fibres, voire des faisceaux de substance blanche, s'accompagne d'une atténuation de ce guidage le long de fibres altérées, la diffusion de l'eau devient alors plus anisotrope. Sur des images d'IRM acquises en tenseur de diffusion, il est possible de mesurer la fraction d'anisotropie (FA), plus celle-ci est élevée plus la diffusion de l'eau est isotrope et plus elle est faible, plus la diffusion de l'eau est anisotrope. Du point de vue de la microstructure de la substance blanche, une diminution de la FA constitue donc un marqueur indirect de l'atteinte axonale.

**Analysé par Michèle Allard, CMRR Aquitaine**

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

3. Blesa R, Ballard C, Orgogozo JM, Lane R, Thomas SK. **Caregiver preference for rivastigmine patches versus capsules for the treatment of Alzheimer disease.** Neurology 2007 69 Suppl. 1:S23-S28.

**Adresse de l'auteur référent:** Blesa, R; Hosp Sta Creu & St Pau; Dept Neurol; Avda Pare Claret 167; Barcelona 08025; Spain. [rblesa@hsp.santpau.es](mailto:rblesa@hsp.santpau.es)

**Analyse critique:** Préférence des aidants entre le patch de rivastigmine et les gélules de rivastigmine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

### **Synthèse**

Introduction et Objectifs. 2/3 des patients atteints de maladie d'Alzheimer sont aidés dans la prise médicamenteuse. La distribution des thérapeutiques est souvent une source de stress pour les aidants avec une mise en place d'organisation quotidienne surtout pour les aidants actifs. Le but de cette étude était d'analyser la préférence des aidants concernant le patch de rivastigmine versus les gélules de rivastigmine.

Méthode. Étude multicentrique (21 pays), randomisée, en double aveugle et contrôlée contre placebo. (Étude ancillaire de l'étude IDEAL présentée ci-dessus). Un questionnaire a été proposé aux aidants concernant des items tels la facilité d'utilisation, la compatibilité avec les activités de la vie quotidienne et des questions concernant l'organisation au quotidien.

Résultats. 1059 aidants ont complété le questionnaire. 70% préfèrent le patch car il était d'utilisation aisée ( $p < 0,0001$ ), car il aidait à respecter "le programme de la journée" ( $p < 0,0001$ ) et car il était compatible avec les activités de la vie quotidienne (bain, etc.) ( $p < 0,01$ ).

### **Commentaires**

Des dispositifs intradermiques sont déjà utilisés pour traiter la douleur ou en cardiologie en pratique courante avec une bonne acceptabilité même chez les déments sévères.

Dans l'étude le patch était collé dans le dos, il permettait en pratique la réalisation d'un bain. Cette nouvelle galénique semble être intéressante : une prise unique, amélioration de la compliance notamment chez le patient opposant.

De plus il existe une diminution du stress des aidants qui a été rapporté dans l'étude par la certitude "que le traitement est bien pris". Attention cependant à l'effet nouveauté, cette galénique pourrait être prise pour un nouveau traitement de la maladie d'Alzheimer par des aidants non informés ...

**Analysé par Rabia Boulahssass, CMRR de Nice**

**Mots-clés:** Aidant, Rivastigmine, Prescrire

4. Bouwman FH, van der Flier WM, Schoonenboom NSM, van Elk EJ, Kok A, Rijmen F, Blankenstein MA, Scheltens P. **Longitudinal changes of CSF biomarkers in memory clinic patients**. *Neurology* 2007 69(10):1006-1011.

**Adresse de l'auteur référent:** Bouwman, FH; VU Med Ctr; Alzheimers Ctr; POB 7057; NL-1081 HV Amsterdam; Netherlands. [femke.bouwman@vumc.nl](mailto:femke.bouwman@vumc.nl)

**Analyse critique:** Modifications longitudinales des biomarqueurs du LCR chez des patients d'un centre de mémoire

### Synthèse

Contexte. Des taux diminués de protéine  $\beta$  Amyloïde (A  $\beta$ 1-42) et augmentés de protéines Tau et Tau phosphorylée (p-Tau) dans le liquide céphalorachidien (LCR) ont été reportés chez les patients atteints de Maladie d'Alzheimer (MA) dès le stade des troubles cognitifs légers (MCI), mais peu d'études se sont intéressées à leur évolution au cours du temps.

Objectif et Méthodes. Cette étude évalue l'évolution de ces biomarqueurs du LCR chez 155 patients (50 MA, 38 MCI, 17 sujets présentant des plaintes subjectives) sur une durée moyenne de 21 mois (=durée entre les deux ponctions lombaires). Des analyses de variance sur mesures répétées sont utilisées pour modéliser l'évolution de chaque biomarqueur (variables dépendantes) en fonction du diagnostic à l'inclusion et du temps. C'est l'interaction temps/diagnostic qui teste une éventuelle différence dans l'évolution d'un biomarqueur donné pour chacun des diagnostics (différence de pente des droites).

Résultats. On observe :

- Un "effet diagnostic" pour les 3 biomarqueurs : les niveaux dans le LCR sont différents selon que les patients présentent de simples plaintes, sont MCI ou MA (graduellement abaissés pour A  $\beta$ 1-42 et augmentés pour Tau et p-Tau).
- Pour A  $\beta$ 1-42 et Tau, un "effet temps" (augmentation au cours du temps) sans évolution différentielle pour l'un ou l'autre groupes de diagnostic (pas d' "effet temps\*diagnostic" c'est-à-dire des pentes similaires).
- Pas d'évolution différentielle non plus entre MCI stables et MCI progressifs.

Conclusion. Même si transversalement, ces biomarqueurs permettent de différencier des patients atteints de MA ou de MCI, ils ne sont pas de bons marqueurs de progression de la maladie car ils évoluent parallèlement selon les groupes de diagnostic contrairement au déclin cognitif. Ils ne sont en tout cas pas assez sensibles sur une durée d'évolution de 2 ans.

### Commentaires

Ces résultats négatifs sont intéressants car ils montrent à nouveau que les biomarqueurs du LCR sont loin d'être les marqueurs *parfaits* de la MA. Les auteurs cherchaient à montrer en longitudinal un passage des niveaux normaux aux niveaux pathologiques en comparant notamment le groupe à simples plaintes au groupe MCI, mais ils n'ont pas observé de transition.

Les niveaux de biomarqueurs ne suivent pas l'évolution de la maladie. Pire, comment expliquer que les niveaux des biomarqueurs augmentent sur les 2 années de suivi pour tous les groupes de diagnostic, même ceux d'A  $\beta$ 1-42 ? De nombreuses sources potentielles de biais sont discutées pour expliquer cette évolution.

Face à ces résultats et à la teneur de la discussion, une limite probable est que la méthode statistique qui semble être utilisée est dépassée car peu puissante. Elle ne semble prendre en compte ni l'autocorrélation temporelle des mesures ni la variabilité intra-individuelle ce qui introduit un biais c'est pourquoi on préfère aujourd'hui utiliser d'autres types de modèles (modèles mixtes).

On notera également la durée de suivi assez faible et des groupes d'effectif réduits et déséquilibrés qui sont autant de facteurs de perte de puissance.

**Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Biomarqueurs

5. Buchman AS, Boyle PA, Wilson RS, Tang YX, Bennett DA. **Frailty is associated with incident Alzheimer's disease and cognitive decline in the elderly**. *Psychosomatic Medicine* 2007 69(5):483-489.

**Adresse de l'auteur référent:** Buchman, AS; Rush Univ; Med Ctr; Suite 1038,600 S Paulina St; Chicago; IL 60612; USA. [Aron S Buchman@rush.edu](mailto:Aron_S_Buchman@rush.edu)

**Analyse critique:** La fragilité est associée à l'incidence de la Maladie d'Alzheimer et au déclin cognitif chez les personnes âgées

### Synthèse

Cette étude américaine a eu pour objectif principal d'évaluer les associations entre la fragilité, l'incidence de la maladie d'Alzheimer (MA) et le déclin cognitif. Les données proviennent d'une étude longitudinale faite auprès des sujets non déments (n= 823) de la *Rush Memory and Aging Project* comprenant des évaluations annuelles sur 3 ans, de la fragilité (domaines du phénotype de Fried sauf l'activité physique), des fonctions cognitives (score composite de 19 tests neuropsychologiques) et une évaluation diagnostique de la MA.

La variable « fragilité » a été testée comme un score continu et aussi comme variable dichotomique. Au cours des 3 ans de suivi, 89 sujets (10,8 %) ont développé une MA. Le score de fragilité à l'inclusion et le taux de variation annuelle à ce score étaient associés à une augmentation du risque de MA au cours du suivi.

Chaque augmentation supplémentaire d'un dixième du score de fragilité à l'inclusion était associée à une augmentation de plus de 9 % du risque de MA.

Chaque augmentation d'un dixième du taux de variation annuelle du score de fragilité était associée à une augmentation de plus de 12 % du risque de MA. Ces associations étaient retrouvées après ajustement sur les facteurs de risque vasculaire et sur les pathologies vasculaires.

Les résultats ont été répliqués en utilisant la variable dichotomique de fragilité. Ce statut « fragile » mettait à risque de MA incidente. Finalement, des associations similaires ont été retrouvées entre la fragilité et le déclin cognitif (modèles linéaires à effets mixtes).

Les auteurs concluent, d'une part, que la fragilité est associée à l'incidence de la MA et au déclin cognitif et, d'autre part que la fragilité et la MA pourraient partager une étiologie similaire.

### Commentaires

La fragilité réfère à un état de vulnérabilité biologique qui atteint les personnes âgées et qui les entraînent à l'incapacité, l'institutionnalisation, et le décès. La recherche actuelle dans le domaine vise à l'établissement d'une définition claire et universelle.

Cependant, si la définition opérationnelle de fragilité proposée par Fried devient mondialement acceptée, il existe tout de même un gros débat pour éclaircir si d'autres éléments (tels que l'humeur et la cognition) pourraient améliorer surtout la validité prédictive du phénotype.

Dans cet article, Buchman et al ajoutent un autre élément au débat de la fragilité. Il s'agit de la première étude longitudinale qui met en évidence une possible relation causale de ce syndrome avec l'incidence de maladie d'Alzheimer et le déclin cognitif. Ce résultat est important et contribue à renforcer le rôle nuisible de la fragilité dans la santé des personnes âgées.

Cependant, le temps de suivi était court. Il se peut que la mauvaise performance physique chez les participants "fragiles" qui deviennent déments soit associée à un état pré-déméntiel déjà présent à l'entrée de l'étude, surtout que l'on sait que l'atteinte des performances physiques existe chez les sujets déments plusieurs années avant le diagnostic clinique.

De plus, actuellement l'étiologie de la fragilité et de la MA sont inconnues et le possible lien biologique entre les 2 troubles reste encore à l'état d'hypothèse.

Néanmoins, la contribution de ce travail est majeure. Cette nouvelle conséquence de la fragilité est intéressante et elle doit être explorée prochainement dans les plusieurs études de cohorte en cours.

**Analysé par J. Alberto Ávila-Funes INCMN Salvador Zubirán, Ville de Mexico, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Fragilité, Déclin cognitif

6. Giovannetti T, Bettcher BM, Libon DJ. **Environmental adaptations improve everyday action performance in Alzheimer's disease: Empirical support from performance-based assessment.** *Neuropsychology* 2007 21(4):448-457.

**Adresse de l'auteur référent:** Giovannetti, T; Temple Univ; Dept Psychol; Weiss Hall,1701 N 13th St; Philadelphia; PA 19122; USA. [tgio@temple.edu](mailto:tgio@temple.edu)

**Analyse critique:** Des adaptations de l'environnement du patient Alzheimer pour améliorer son fonctionnement dans la vie quotidienne.

### **Synthèse**

Cette étude a pour but de tester l'efficacité d'une méthode visant à améliorer le fonctionnement dans la vie quotidienne de patients Alzheimer par des adaptations simples de son environnement. 46 patients Alzheimer (MMSE<26, moyenne 21.5) ont été évalués dans les 3 Activités de la Vie Quotidienne (AVQ) de la NAT (*Naturalistic Action Test*) : préparer une tartine et un café, emballer un cadeau et préparer un pique-nique et un sac d'école.

Les 46 patients ont réalisés ces activités selon les deux versions de la NAT (standard et modifiée), avec un intervalle de 1 à 4 semaines. La NAT a été modifiée dans le but de faciliter la sélection et l'utilisation des objets nécessaires pour réaliser une tâche et encourager la détection d'erreurs et leur correction (selon une étude correction dans 79% des cas si détections des erreurs).

Ces modifications ont consisté en un regroupement spatial des instruments utilisés pour la même tâche, classés dans l'ordre d'utilisation (gauche vers droite), avec vérification de la bonne réalisation de la tâche (en fin de tâche, la personne doit utiliser une sonnette, sur laquelle est inscrit "Vérifiez la tâche").

Par rapport à la NAT standard, la version modifiée permettait une meilleure réalisation des 3 AVQ, avec réduction des erreurs de commission (distracteurs faussement identifiés) et d'omission, mais pas d'amélioration en termes d'anticipation et de persévération.

### **Commentaires**

La perte d'autonomie dans la vie quotidienne est l'une des conséquences les plus dévastatrices pour le patient et son entourage. En absence de traitement curatif de la maladie d'Alzheimer (MA), l'enjeu actuel est d'essayer de ralentir la progression de la maladie et ses conséquences sur la vie quotidienne du malade.

Plusieurs techniques sont proposées dans la littérature pour améliorer le fonctionnement dans la vie quotidienne des patients MA, mais peu de travaux ont testé l'efficacité réelle de ces interventions, évaluation pourtant indispensable pour la crédibilité de ces méthodes.

Les auteurs proposent ici d'évaluer en conditions expérimentales une méthode visant à améliorer la "compatibilité environnement-action" et encourager l'évaluation par le sujet de la bonne réalisation de la tâche avec détection des erreurs et corrections appropriées.

Les auteurs comparent une méthode initialement développée pour la réadaptation des personnes après un AVC avec cette même méthode adaptée aux spécificités de la MA.

Cette étude montre que des adaptations relativement simples de l'environnement du patient MA au stade léger à modéré permettraient une amélioration des performances, même sans pratique ni entraînement. Mais ces adaptations sont-elles adaptables au domicile et aussi efficaces en situation non expérimentale ?

Peut-on espérer des améliorations encore plus importantes avec de la pratique et de l'entraînement ?

Ces stratégies permettraient-elles de réaliser à nouveau des activités abandonnées par le patient ?

Enfin, la stimulation que représente la pratique régulière de ces activités pourrait-elle induire un ralentissement de la progression de la maladie ?

Intéressant travail qui mérite d'être répliqué au domicile des patients sur un échantillon de taille plus conséquente, plus hétérogène en terme neuropsychologique, et d'évaluer l'efficacité de l'intervention sur données longitudinales.

**Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Activités de la vie quotidienne, Cognition, Maladie d'Alzheimer



7. Kaat LD, Boon AJW, Kamphorst W, Ravid R, Duivenvoorden HJ, van Swieten JC. **Frontal presentation in progressive supranuclear palsy**. Neurology 2007 69(8):723-729.

**Adresse de l'auteur référent:** van Swieten, JC; Erasmus Univ; Med Ctr; HS 611,POB 2040; NL-3000 CA Rotterdam; Netherlands. [j.c.vanswieten@erasmusmc.nl](mailto:j.c.vanswieten@erasmusmc.nl)

**Analyse critique:** Présentation frontale dans la paralysie supranucléaire progressive

### Synthèse

La paralysie supranucléaire progressive (PSP) associe cliniquement signes parkinsoniens, paralysie supranucléaire de l'oculomotricité et déclin cognitif, et un pattern neuropathologique particulier qui inclut la PSP dans les taupathies. Les troubles cognitifs sont de nature sous-cortico-frontaux, et un chevauchement clinique existe avec les démences fronto-temporales (DFT). L'importance respective des signes parkinsoniens et cognitifs en début de maladie reste mal connue.

Les auteurs ont étudié les signes cliniques initiaux d'une cohorte prospective de patients aux Pays-Bas, recrutée entre 2002 et 2005. Une analyse en composante principale a été utilisée pour regrouper les symptômes présents chez au moins 5% des patients et un modèle de Cox pour l'étude de la survie, avec entrée à la date des premiers symptômes.

Cent cinquante deux patients présentant une PSP selon les critères internationaux ont été étudiés. L'âge de début moyen était 66.8+-7.9 ans (étendue 46-91), et la durée de la maladie à l'entrée dans l'étude de 5.4+-2.7 ans (étendue 1-15). Le score moyen de la BREF était de 9.7 (sur 18), inférieur à 16 chez 9 patients sur 10.

Les données cliniques des deux premières années ont été analysées et ont permis d'identifier deux clusters: l'un comportemental et cognitif, et l'autre "symptômes parkinsoniens".

Un sous-groupe de 20% des patients avait une présentation surtout cognitive et/ou comportementale, avec moins de deux autres symptômes de PSP, et un âge de début un peu plus jeune que le reste du groupe PSP.

Ces troubles consistaient en troubles des fonctions exécutives (95%), changement de personnalité (90%), lenteur cognitive (84%), déficits attentionnels (79%) suivis de troubles mnésiques (53%), troubles du langage (37%) et troubles visuo-spatiaux (37%).

Les symptômes suivants comportaient un risque de surmortalité : urgences mictionnelles, paralysie de la verticalité, dysphagie, chutes, déclin cognitif et âge de début plus tardif. La présentation frontale n'était pas associée à une surmortalité.

Les auteurs ont reconnu comme limites de leur étude l'inclusion de patients "typiques" seulement, et l'absence de neuropathologie.

### Commentaires

Cette étude permet bien de comprendre que certains patients atteints de PSP arrivent plutôt à une consultation mémoire qu'à une consultation de mouvements anormaux.

Elle explique aussi la tentation pour certains auteurs de regrouper la PSP avec les DFT, ce qui reste très débattu.

En pratique, on peut retenir qu'un patient se présentant avec un syndrome sous-cortico-frontal inexpliqué peut débiter une PSP, le suivi clinique permettant d'affirmer cette hypothèse.

**Analysé par Sophie Auriacombe CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Paralysie supranucléaire progressive, Diagnostiquer



8. Knopman DS, Edland SD, Cha RH, Petersen RC, Rocca WA. **Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade.** *Neurology* 2007 69(8):739-746.

**Adresse de l'auteur référent:** Knopman, DS; Mayo Clin; Coll Med; 200 1st St SW; Rochester; MN 55905; USA. [knopman@mayo.edu](mailto:knopman@mayo.edu)

**Analyse critique:** L'incidence de la démence est précédée chez les femmes d'une perte de poids depuis au moins 10 ans.

### Synthèse

Des études suggèrent qu'une obésité à l'âge adulte (ou chez des sujets âgés) serait un facteur de risque de démence à un âge plus avancé, et d'autres qu'une perte de poids serait associée à la démence et s'installerait au fur et à mesure de la progression de la maladie.

Devant ces discordances, l'objectif de cette étude était d'examiner le poids et son évolution dans les années précédant la survenue de la démence dans une population de sujets inclus dans le *Rochester Epidemiology Project* (Mayo Clinic).

Le diagnostic de la démence était posé entre 1990 et 1994 (critères DSM-IV). Les sujets témoins étaient appariés sur l'âge ( $\pm 1$  an) et le sexe et étaient non déments l'année de diagnostic du cas apparié et non diagnostiqués déments au cours des 3 années suivant l'année de diagnostic de démence du cas. Le poids de tous les sujets était recueilli à 6 moments différents : l'année du diagnostic de démence, entre 5-6 ans, 9-10 ans, 11-20 ans, 21-30 ans ou plus de 30 ans avant l'année de diagnostic. La taille à l'âge de 40 ans (ou aux environs de 40 ans) était recueillie également. 481 sujets déments ont été inclus, appariés à 481 sujets témoins. Seuls les poids de 315 paires de sujets ont pu être comparés.

Entre 21 et 30 ans avant le diagnostic de démence, le poids entre les témoins et les futurs déments était comparable. L'année du diagnostic de démence, les sujets déments pesaient 5.5 kg de moins (différence entre les médianes) que leurs sujets appariés, et pesaient moins que leurs témoins depuis environ 10 ans. L'augmentation du risque de démence était associée à la perte de poids l'année du diagnostic de démence et entre 9 et 10 ans avant l'année de diagnostic, dans la population totale.

Les analyses stratifiées sur le sexe montrent qu'aucune différence de poids entre les sujets futurs déments et leurs témoins appariés n'est significative chez les hommes (86 paires analysées au max.). Au contraire, les femmes qui allaient développer une démence commençaient à perdre du poids par rapport aux sujets témoins entre 11 à 20 ans avant l'année de diagnostic de la maladie (229 paires analysées).

Au cours des 10 années précédant le diagnostic, les femmes témoins perdaient environ 1kg alors que les femmes démentes perdaient 3.6 kg (différence de médiane). Les analyses restreintes aux cas de maladie d'Alzheimer montraient un pattern similaire bien que les différences de poids ne soient statistiquement différentes que 5 à 6 ans avant l'année de diagnostic (analyse chez les femmes uniquement ?).

L'augmentation du risque de démence était associée à la perte de poids l'année du diagnostic de démence et entre 9 et 10 ans avant seulement chez les femmes. Si le diagnostic était posé chez des femmes jeunes, la différence de poids entre les cas et les témoins était significative 3 à 4 ans avant l'année de diagnostic. Si le diagnostic était posé chez des femmes âgées, la différence de poids entre les cas et les témoins était significative entre 11 et 20 ans avant l'année de diagnostic.

La discussion fournit des hypothèses quant aux mécanismes probablement mis en jeu dans la perte de poids des sujets âgés (déments ou non) : variations hormonales, altérations de la sensibilité à l'insuline, changements liés à l'âge du métabolisme des glucides, perturbation de la sensation de satiété avec la démence, perte de l'odorat et de la palatabilité des aliments, apathie, sujets déments moins impliqués dans la préparation des repas...

### Commentaires

Seules 315 paires (maximum) ont été analysées, alors qu'il y a eu le recrutement de 481 sujets déments.

Il existe des imprécisions entre le texte et les tableaux, et l'analyse de sensibilité permettant de comparer les paires analysées et la population totale n'est que peu informative.

Ce qui manque cruellement, ce sont les comparaisons des indices de masse corporelle (IMC) entre les sujets déments et leurs témoins, et l'analyse du risque de survenue d'une démence selon cet IMC.

Une seule mesure de taille à 40 ans était disponible, et aurait permis d'estimer ce risque, mais, les auteurs estiment que des sujets de 70 à 90 ans perdent 0.2 à 0.3 cm par an en moyenne... Il n'y a donc pas de conclusion sur ce paramètre, ce qui est bien dommage !

**Analysé par Catherine Féart, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Perte de poids

9. Reitz C, den Heijer T, van Duijn C, Hofman A, Breteler MMB. **Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease - The Rotterdam Study**. Neurology 2007 69(10):998-1005.

**Adresse de l'auteur référent:** Breteler, MMB; Erasmus MC; Dept Epidemiol & Biostat; POB 1738; NL-3000 DR Rotterdam; Netherlands. [m.breteler@erasmusmc.nl](mailto:m.breteler@erasmusmc.nl)

**Analyse critique:** Relation entre le tabagisme et le risque de démence et de maladie d'Alzheimer

### Synthèse

Reitz et al évaluent, dans la Rotterdam Study, qui est une étude de cohorte menée en population aux Pays-Bas, le risque de survenue d'une démence associé au tabagisme pendant une période de 15 années consécutives. Ils ont estimé, à l'aide de modèles de Cox, les Risques Relatifs (RRs) de démence et de maladie d'Alzheimer (MA) chez 6868 sujets d'âge initial  $\geq 55$  ans en considérant comme groupe de référence les sujets qui n'avaient jamais été fumeurs (non fumeurs). Ces RRs étaient ajustés sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, les consommations d'alcool et d'antioxydants (béta carotène, flavonoides, vitamines C et E).

D'autre part, les auteurs ont analysé l'influence de l'intensité du tabagisme (considéré en paquets-année (p-a)) et de l'allèle Epsilon 4 de l'Apolipoprotéine E (ApoE $\epsilon$ 4) sur ces RRs de démence.

À l'inclusion, ces sujets âgés en moyenne de 69,5 ans (écart type=9,1) étaient classés en ex fumeurs (41,5%), fumeurs (22,6%) ou non fumeurs (35,6%). Ils ont été suivis en moyenne pendant 7,3 ans (écart type = 4,3) et 706 sont devenus déments (dont 555 cas de MA). Les fumeurs avaient un risque accru de démence (RR= 1,4) et de MA (RR=1,5). Chez les ex fumeurs ces RR de démence (1,2 IC95%= 0,9-1,5) ou de MA (1,2) n'étaient pas significatifs. Chez les fumeurs, pour chaque augmentation d'un p-a le RR de démence était de 1,01 (p = 0,06) et celui de MA de 1,002 (p= 0,06). Avec un seuil  $\geq 20$  p-a vs  $< 20$  p-a, ces RR étaient respectivement de 1,7 pour la démence et de 1,8.

Chez les sujets sans ApoE $\epsilon$ 4 le RR de démence était de 1,2 IC95%= 0,8-1,6 chez les ex fumeurs et 1,6 IC95%= 1,1-2,4 chez les fumeurs, le RR de MA était de 1,1 IC95%= 0,7-1,6 chez les ex fumeurs et 1,9 95%IC=1,3-2,9 chez les fumeurs.

Chez les sujets avec ApoE $\epsilon$ 4 le RR de démence était de 1,04 chez les ex fumeurs et 1,06 chez les fumeurs. Le RR de MA était de 1,08 chez les ex fumeurs et 1,06 chez les fumeurs. Les auteurs évoquent la possible influence de la mortalité accrue des fumeurs sur leurs résultats, exposent des arguments physiopathologiques pour l'association tabagisme-démence, soulignent bien que le risque de démence moins prononcé chez les fumeurs avec ApoE $\epsilon$ 4 ne suggère nullement que la présence d'ApoE $\epsilon$ 4 puisse être un "bénéfice" dans l'association tabagisme-risque de démence.

### Commentaires

Étude originale, avec méthodologie, autocritique claires et rigoureuses. Elle apporte des résultats intéressants pour argumenter l'association entre le tabagisme et le risque de démence.

Des résultats semblables ont déjà été publiés avec un suivi des 2 premières années de suivi de cette cohorte (Ott et al, Lancet 1998) et les auteurs ont pris, dans cette présente étude la précaution de montrer que le risque accru de démence et de MA associé au tabagisme persistait dans des analyses qui excluaient ces 2 années de suivi. C'est le premier papier qui montre de façon robuste que le tabagisme est à long terme un facteur de risque de démence. En effet toutes les études longitudinales avaient écarté la possibilité d'un effet protecteur du tabagisme pour la démence mais ne rapportaient majoritairement que des résultats issus d'une durée de suivie maximale de 5 ans.

Les rares études qui avaient des suivis plus longs avaient des limites méthodologiques concrètes (diagnostic de démence basé sur des certificats de décès, délai de 25 ans entre l'évaluation du statut tabagique et le diagnostic de démence...).

Le second message est que le tabagisme accroît le risque de démence même chez des sujets qui sont supposés ne pas être prédisposés à avoir une démence (absence d'ApoE  $\epsilon$ 4).

On regrette que cette étude n'ait pas analysé plus finement le risque de démence chez les ex fumeurs qui n'est peut être pas identique pour tous les ex fumeurs.

**Analysé par Pascale Cowppli-Bony, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Démence, Maladie d'Alzheimer, Tabagisme

10. Steuerwald GM, Baumann TP, Taylor KI, Mittag M, Adams H, Tolnay M, Monsch AU. **Clinical characteristics of dementia associated with Argyrophilic grain disease.** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2007 24 (3):229-234.

**Adresse de l'auteur référent:** Monsch, AU; Univ Basel Hosp; Mem Clin; Schanzenstr 55; CH-4031 Basel; Switzerland. [Andreas.Monsch@unibas.ch](mailto:Andreas.Monsch@unibas.ch)

**Analyse critique:** Caractéristiques cliniques de la démence à grains argyrophiles.

### Synthèse

La démence à grains argyrophiles (DAG) est une tauopathie d'apparition tardive, qui correspond à environ 5 à 13% des démences neurodégénératives. Sur le plan histopathologique, cette démence est caractérisée par la présence de grains (ArG) et d'inclusions fusiformes colorés par les imprégnations argentiques situés dans les prolongements nerveux. Les grains s'associent parfois à d'autres lésions argyrophiles, les *coiled bodies* ou inclusions oligodendrogiales. Les ArG sont constitués de protéine tau hyperphosphorylée et anormalement phosphorylée et sont retrouvés majoritairement dans les structures limbiques : hippocampe, cortex entorhinal, transentorhinal et l'amygdale. Si la neuropathologie de la DAG est bien connue, les caractéristiques cliniques, en particulier comportementales et cognitives, le sont beaucoup moins.

Cette étude rétrospective a pour but d'investiguer si la DAG a un pattern clinique différencié en termes de symptômes et de début d'apparition, comparativement à la démence de type Alzheimer (MA). 115 cas de diagnostics neuropathologiques de DAG et 61 cas de MA ont été sélectionnés. 24 informants de patients DAG décédés et 29 informants de patients MA décédés ont accepté de participer à l'étude. Un instrument nouveau a été utilisé le RDI (*Retrospective Dementia Inventory*), construit à partir du RetroBCRS (*Retro Brief Clinical Rating Scale*) existant et valide pour déterminer le diagnostic rétrospectif de MA chez des cas de patients confirmés autopsiés. L'inventaire RDI est constitué de 117 questions extraites de la RetroBCRS, de la CDR, de la NPI ainsi que d'items nouveaux, répartis selon 3 axes : ADL/comportement, Affectivité, Cognition. La présence du symptôme, son début d'apparition (nombre d'années avant le décès), son poids (durée X étendue en %) ont été recueillis.

Les résultats montrent que les difficultés verbales et articulatoires, de résolution de problème et de jugement, apparaissaient 1an1/2 à 2 ans significativement plus tard chez les patients DAG vs patients MA. Par ailleurs, le poids des altérations cognitives pour l'attention, la mémoire récente et ancienne, le langage, les fonctions exécutives, était significativement plus important dans le groupe des patients MA vs DAG. Dans le domaine affectif, seul l'item "idée délirante" était moins important chez les patients DAG et aucune différence n'a été observée sur les items ADL/comportement.

Les auteurs concluent que les patients avec DAG semblent présenter des troubles comportementaux et affectifs comparables à ceux des patients MA, mais sont moins déficitaires sur le plan cognitif.

### Commentaires

Si l'DAG se distingue d'un point de vue neuropathologique de la MA, cette étude suggère également une différence d'un point de vue clinique, en termes de fonctionnement cognitif.

L'importante limite de l'étude est la méthode rétrospective, interview effectué en moyenne 1,7 à 2,3 années après le décès du patient.

Mais les auteurs en sont conscients et mentionnent qu'une étude prospective est nécessaire pour confirmer ces résultats. L'enjeu également de ce travail semble de valider un nouvel instrument : le RDI. Mais sur ce point, on ne retrouve pas dans l'étude d'analyse spécifique pour l'outil.

**Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Démence à grains argyrophiles

11. Weisman D, Cho M, Taylor C, Adame A, Thal LJ, Hansen LA. **In dementia with Lewy bodies, Braak stage determines phenotype, not Lewy body distribution.** Neurology 2007 69(4):356-359.

**Adresse de l'auteur référent:** Weisman, D; 8950 Villa La Jolla Dr,Suite C227; La Jolla; CA 92037; USA. [davew@graffiti.net](mailto:davew@graffiti.net)

**Analyse critique:** Dans la démence avec corps de Lewy , ce sont les stades de Braak qui déterminent le phénotype de la maladie et non la distribution des corps de Lewy.

### **Synthèse**

Les liens entre Démence avec Corps de Lewy (DCL) et maladie d'Alzheimer (MA) sont ténus et encore mal compris. Suite au récent consortium qui a conduit à réviser les critères de diagnostic de la DCL, les auteurs ont cherché à étudier leur validité et à voir si l'importance et la répartition des dégénérescences neurofibrillaires (cette répartition définissant les stades de Braak de 0 à VI et témoignant d'une maladie d'Alzheimer- ou la localisation des corps de lewy : sous-corticaux, limbique ou diffus et néo-corticaux) modifiaient la qualité du diagnostic. En effet, selon les études de la littérature, le rapport sensibilité-spécificité (18% et 99% ; 57% et 90% ; 83% et 95%) n'est guère satisfaisant.

Les auteurs ont repris 95 cerveaux étudiés entre 1985 et 2005. Le diagnostic de DCL variante de la MA ou de DCL pure a été porté dans 88 cas. Les examens immuno-histochimiques objectivaient des corps de Lewy (corps riches en alpha synucléine) sous-corticaux dans 7 cas, limbiques dans 48 cas et diffus dans le néo-cortex dans 40 cas.

Les stades de Braak étaient de 0 à II, 24 fois, de III à V, 32 fois et de V à VI, 32 fois. Les diagnostics cliniques des 88 patients étaient 33 fois celui de DCL et 55 fois autres (54 MA et 1 démence vasculaire ou mixte).

Les sept patients qui avaient des corps de Lewy sous-corticaux avaient été identifiés comme présentant une MA. Le fait de porter un diagnostic positif était corrélé au fait d'avoir un stade de Braak faible. La qualité du diagnostic ne distinguait pas les formes limbiques ou diffuses. Les critères actuels distinguent les phénotypes dont la présentation est fortement, faiblement ou de façon intermédiaire associé au diagnostic de MA.

Dans ce travail, le diagnostic de DCL n'était évoqué que dans 52% des cas pour les patients avec un stade de Braak faible, un phénotype fort et une répartition corticale diffuse, et dans seulement 15% des cas pour ceux dont la présentation clinique était peu représentative ! Ainsi, les symptômes des patients semblent bien être en lien dans ce travail avec les lésions de MA (plus ou moins importantes et étendues) qu'avec la répartition des CDL.

### **Commentaires**

Il s'agit d'une très importante étude post-mortem (95 examens !). La conclusion principale est, outre l'intrication fréquente des lésions de MA et de DCL, le fait que les manifestations cliniques de la maladie semblent être plus liées à l'importance des lésions de MA ce qui est une des raisons de la difficulté diagnostique et de la faible rentabilité des critères y compris après leur révision récente.

Reste également à démontrer en quoi (et dans quel cas), la présence de corps de Lewy modifie ou non l'expression de la maladie d'Alzheimer.

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

**Mots-clés:** Démence, Corps de Lewy, Autopsie

12. Wilson RS, Schneider JA, Arnold SE, Tang YX, Boyle PA, Bennett DA. **Olfactory identification and incidence of mild cognitive impairment in older age**. Archives of General Psychiatry 2007 64(7):802-808.

**Adresse de l'auteur référent:** Wilson, RS; Rush Univ; Med Ctr; 600 S Paulina, Ste 1038; Chicago; IL 60612; USA. [rwilson@rush.edu](mailto:rwilson@rush.edu)

**Analyse critique:** Identification olfactive et incidence du MCI chez les personnes âgées.

### **Synthèse**

Hypothèse. La perte de la capacité à identifier les odeurs est fortement associée à une augmentation de l'incidence du MCI. Cette hypothèse est basée sur deux faits scientifiques : la perte de l'identification des odeurs est associée à un déclin cognitif plus rapide ; l'identification des odeurs est associée à la dégénérescence neurofibrillaire dans le cortex entorhinal et la région CA1 de l'hippocampe.

Méthode. Les données sont issues de la *Rush Memory and Aging Project* (Chicago), une étude clinicopathologique longitudinale, comportant une évaluation clinique annuelle et une donation du cerveau au décès.

Résultats. 177 / 589 (30,1%) des sujets ont développé un MCI au cours des 5 années de suivi. Le risque de MCI augmentait quand le score d'identification olfactive diminuait, ajusté sur âge, sexe et niveau d'étude (RR = 1,15 [1,07 ; 1,23]).

Ce risque persistait après de multiples ajustements sur les facteurs de confusion potentiels. Un bas score olfactif était associé à un niveau initial plus faible de la cognition globale (modèle mixte,  $p < 0,0001$ ).

De plus, un bas score olfactif était associé à un déclin linéaire plus rapide de la cognition globale (modèle mixte,  $p = 0,03$ ).

Un bas score olfactif était également associé à un déclin linéaire plus rapide de la mémoire épisodique, de la mémoire sémantique, de la vitesse perceptuelle, mais pas de la mémoire de travail, ni des capacités visuospatiales.

### **Commentaires**

Le fait que la perte de la capacité à identifier les odeurs soit associée à l'incidence du MCI tend à prouver que les sujets MCI ont moins de ressenti vis-à-vis des odeurs et donc peut-être qu'ils maîtrisent moins leur environnement (odeurs de gaz, de brûlé qu'ils peuvent ne pas sentir ou dans une moindre mesure), ou qu'ils ont moins de plaisir à manger (car un bon plat s'accompagne souvent de bonnes odeurs...).

Ces résultats restent évidemment à confirmer, il s'agirait peut-être d'une nouvelle porte d'entrée étiologique à exploiter...

**Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Odeur, MCI, Cognition

Les analyses critiques de ces cinq 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. Bombois S, Debette S, Delbeuck X, Bruandet A, Lepoittevin S, Delmaire C, Leys D, Pasquier F. **Prevalence of subcortical vascular lesions and association with executive function in mild cognitive impairment subtypes.** *Stroke* 2007;38(9):2595-2597.

**Analysé par Xavier Millet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** MCI, Cognition, Lésions sous corticales

2. Hayden KM, Zandi PP, Khachaturian AS, Szekely CA, Fotuhi M, Norton MC, Tschanz JT, Pieper CF, Corcoran C, Lyketsos CG, Breitner JCS, Welsh Bohmer KA. **Does NSAID use modify cognitive trajectories in the elderly? The Cache county study.** *Neurology* 2007;69(3):275-282.

**Analysé par Laure Carcaillon, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Anti-inflammatoires non stéroïdiens, MCI, Prescrire

3. Kountouras J, Tsolaki M, Boziki M, Gavalas E, Zavos C, Stergiopoulos C, Kapetanakis N, Chatzopoulos D, Venizelos I. **Association between Helicobacter pylori infection and mild cognitive impairment.** *European Journal of Neurology* 2007;14(9):976-982.

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Helicobacter pylori

4. van den Berg E, Biessels GJ, de Craen AJM, Gussekloo J, Westendorp RGJ. **The metabolic syndrome is associated with decelerated cognitive decline in the oldest old.** *Neurology* 2007 ;69(10):979-985.

**Analysé par Christelle Raffaitin, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Syndrome métabolique, MCI

5. Winblad B, Grossberg G, Frolich L, Farlow M, Zechner S, Nagel J, Lane R. **A 6-month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for Alzheimer disease.** *Neurology* 2007 ;69 Suppl. 1:S14-S22.

**Analysé par Rabia Boulahssass, CMRR de Nice**

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