

## BiblioDémences

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

Volume 5, Numéro 4 (avril 2008)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 10 + 4

**La veille bibliographique** est réalisée chaque semaine à partir des revues de sommaires des trois éditions des **Current Contents**, éditées par Thomson/ISI : Clinical Medicine ([1188 périodiques](#)), Life Sciences ([1416 périodiques](#)) et Social & Behavioral Sciences ([1688 périodiques](#)) qui répertorient la littérature scientifique internationale. L'équation de recherche utilisée est : **Alzheimer's or dementia or mild cognitive impairment**.

**Accès aux documents** (réservé aux CMRR et à leurs réseaux de CMP et de spécialistes) : tous les textes des articles présentés sont disponibles en format pdf sur demande à : [Evelyne.Mouillet@isped.u-bordeaux2.fr](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 : **BiblioDémences.enl**.

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

**Mots-clés.** Chaque référence a été indexée, en particulier, avec ces descripteurs spécifiques : Démence, Comprendre la maladie, Diagnostiquer, Évaluer l'impact de la maladie en Santé Publique, Imagerie, Informer le patient et son entourage, Maladie d'Alzheimer, MCI, Neuropsychologie, Prévenir, Prescrire, Pronostiquer, Suivre et prendre en charge le patient.

**Format des références** (liste présentée par ordre alphabétique d'auteur)

Auteur(s). **Titre**. Source.

**Adresse de l'auteur référent** (si disponible)

**Analyse critique** (titre traduit, synthèse, commentaires)

**Analysé par** (lecteur de l'article)

[Accès au texte intégral](#) (si disponible)

**Mots-clés**



1. Barbeau EJ, Ranjeva JP, Didic A, Confort Gouny S, Felician O, Soulier E, Cozzone PJ, Ceccaldi M, Poncet A. **Profile of memory impairment and gray matter loss in amnesic mild cognitive impairment**. *Neuropsychologia* 2008 46 (4):1009-1019.

**Adresse de l'auteur référent:** Barbeau, EJ; Univ Toulouse 1; CerCo; F-31042 Toulouse; France. [emmanuel.barbeau@cerco.ups-tlse.fr](mailto:emmanuel.barbeau@cerco.ups-tlse.fr)

**Analyse critique:** Profils de mémoire et de perte de matière grise chez des patients présentant des troubles isolés de mémoire.

### **Synthèse**

A partir de l'étude des patterns de perte de substance grise corticale, l'objectif de ce travail est de déterminer si la prise en considération de la distinction entre performances de rappel verbal et performances de reconnaissance visuelle permet d'améliorer la définition souvent controversée du concept de « amnesic Mild Cognitive Impairment » (aMCI).

Méthodes. Vingt huit sujets contrôles [âge moyen = 63.3 (7.2), MMSE moyen = 28.9 (1.0)] et 28 patients aMCI [âge moyen = 69.3 (8.6), MMSE moyen = 27.4 (1.4)] ont participé à l'étude. Les patients aMCI ont été répartis en 2 groupes selon leurs performances de rappel libre différé (Grober & Buschke) et de reconnaissance visuelle (DMS48). Tous les patients présentent des performances de rappel libre déficitaires mais parmi eux, 18 ont conjointement des performances défailtantes de reconnaissance et 12 ont des performances de reconnaissance comparables au groupe contrôle. Les deux groupes sont appariés en fonction de l'âge et du MMSE.

Résultats. Les patients aMCI ayant des performances déficitaires de reconnaissance visuelle présentent également des performances inférieures de rappel indicé et de fluence verbale. Tandis que les patients ayant des performances normales de reconnaissance visuelle ont une perte de substance grise principalement localisée dans les lobes frontaux, cette perte se localise principalement dans le lobe temporal médian droit et au niveau des structures temporo-pariétales pour les patients ayant des performances déficitaires de reconnaissance visuelle.

Conclusion. Différencier les patients aMCI en fonction de leur performance à un test de reconnaissance visuelle permet de mettre en évidence des patterns différents de perte de la substance grise. Pour les patients aMCI ayant des performances déficitaires de reconnaissance visuelle, le pattern de performance mnésique et de perte de substance grise semble davantage se rapporter au pattern classiquement observé dans la maladie d'Alzheimer. En revanche, le pattern observé chez les patients ayant des performances normales de reconnaissance pourrait correspondre à d'autres étiologies.

### **Commentaires**

Cette étude a le mérite de nous rappeler que le concept de MCI peut regrouper des patients qui demeurent assez hétérogènes en terme de profil cognitif, de pattern d'altération cérébrale et, vraisemblablement, de profil d'évolution. Mais afin d'établir ces profils, sachant que les patients présentant de faibles performances de reconnaissance visuelle sont aussi ceux ayant les performances de rappel indicé les plus faibles, l'utilisation du DMS48 en plus du test du Grober & Buschke mériterait justification. Malgré l'intérêt de ce résultat, l'absence d'appariement des patients avec le groupe contrôle en fonction de l'âge est une limite aux résultats obtenus.

**Analysé par Xavier Millet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** MCI, Matière grise

2. Beason Held LL, Kraut MA, Resnick SM. **Temporal patterns of longitudinal change in aging brain function.** *Neurobiology of Aging* 2008 29(4):497-513.

**Adresse de l'auteur référent:** Beason-Held, LL; NIA; Lab Personal & Cognit; 5600 Nathan Shock Dr; Baltimore; MD 21224; USA. [heldlo@gre.nia.nih.gov](mailto:heldlo@gre.nia.nih.gov)

**Analyse critique:** Approche longitudinale des changements fonctionnels de l'activité cérébrale au cours du vieillissement.

### **Synthèse**

Cette étude est issue de la *Baltimore longitudinal study*, une étude épidémiologique prospective étudiant le vieillissement normal et pathologique au moyen de paramètres biologiques, psychologiques et pour un sous-groupe de sujets d'imagerie cérébrale en PET. Un article des mêmes auteurs paru dans ce numéro rapportait un changement global du pattern d'activation cérébrale de ces sujets après 8 ans de suivi, sans toutefois étudier la dynamique temporelle des changements au cours de cette période au sein des différentes structures, ce que se propose de faire ce papier.

Deux théories ont été avancées dans la littérature pour expliquer les modifications cérébrales fonctionnelles intervenant au cours du vieillissement. D'une part, l'hypothèse de compensation postule que la baisse d'activité de certaines régions présentant un déclin lié à l'âge serait compensée par le recrutement d'autres régions cérébrales qui présentent donc une augmentation de l'activité. D'autre part, l'hypothèse de dédifférenciation postule que l'augmentation de l'activité cérébrale au cours du vieillissement reflèterait un changement du mode de traitement de l'information qui devient de plus en plus global (et donc moins spécifique) au fur et à mesure qu'un sujet vieillit.

L'étude a été réalisée sur un sous-groupe de 25 sujets (âge moyen : 67.8 ans à la baseline) en bonne santé physique et cognitive et ayant eu un examen en PET aux suivis à 1, 3, 5, 7 et 9 ans de l'étude. Pour tous les sujets, la mesure du taux de perfusion cérébrale se faisait au repos, pendant la réalisation d'une tâche de mémoire verbale et pendant la réalisation d'une tâche de reconnaissance visuelle.

Les résultats montrent que les performances de mémoire sont stables au cours des 8 ans de suivi. En revanche, les mesures de perfusion en PET montrent des changements de l'activité à la fois aspécifiques, c'est-à-dire observables dans toutes les conditions, mais aussi modalité-spécifiques, c'est-à-dire différents selon que l'activité est enregistrée au repos, au cours de la tâche de mémoire verbale ou au cours de la tâche de reconnaissance visuelle. En outre, des régions présentent des changements d'activité réguliers et progressifs alors que d'autres régions présentent une évolution en deux temps : activité stable au cours de la première période puis augmentation ou déclin de l'activité de plus en plus marqué.

### **Commentaires**

Il s'agit d'un article particulièrement dense en termes de résultats et par conséquent difficile à synthétiser. D'une manière générale, les résultats sont intéressants car ils suggèrent l'existence de deux phénomènes sous-tendant l'évolution de l'activité cérébrale au cours du vieillissement. L'existence de modifications progressives, diffuses et communes aux 3 conditions suggèreraient la mise en œuvre de processus de traitement de l'information de plus en plus généraux au détriment d'habiletés cognitives plus spécifiques, ce qui serait en accord avec l'hypothèse de dédifférenciation.

Dans le même temps, dans la mesure où les performances aux tâches de mémoire sont stables au cours des 8 ans mais que le pattern d'activation change au cours du temps, et que ces changements sont distincts d'une condition à l'autre, cette étude apporte des arguments importants en faveur de l'hypothèse de compensation qui varierait en fonction des ressources cognitives nécessaires à la réalisation d'une tâche donnée.

**Analysé par Hélène Amieva, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Cognition, Vieillissement

3. Bellantonio S, Kenny AM, Fortinsky RH, Kleppinger A, Robison J, Gruman C, Kulldorff M, Trella PM. **Efficacy of a geriatrics team intervention for residents in dementia-specific assisted living facilities: Effect on unanticipated transitions.** Journal of the American Geriatrics Society 2008;56(3):523-528.

**Adresse de l'auteur référent:** Kenny, AM; Univ Connecticut; Ctr Hlth; MC 5215; Farmington; CT 06030; USA. [kenny@uchc.edu](mailto:kenny@uchc.edu)

**Analyse critique:** Efficacité d'une intervention d'équipe gériatrique sur des résidents vivant en structure de vie assistée : effet sur les transferts non anticipés.

### **Synthèse**

Les transferts des patients atteints de démence de type Alzheimer du domicile vers une structure de soin ne sont pas toujours anticipés et bien souvent fait dans l'urgence. L'objectif premier de cette étude est d'établir le délai jusqu'à l'arrivée de transferts non anticipés et d'en déterminer leurs causes afin de les minimiser. Par ailleurs, le but de ce travail est de définir s'il existe un effet du sexe sur les transferts non anticipés. Dans cette étude, les auteurs ont suivi pendant 2 ans 100 patients entrant dans des structures de vie assistées et divisés en deux groupes : 1) un groupe intervention (n=48) pour lequel quatre évaluations multidisciplinaires ont été réalisées (gériatrique, diététique, sociale, ergothérapie) accompagnées de réunions d'équipe bimestrielles afin d'ajuster la prise en charge et de proposer des recommandations ; 2) un groupe contrôle (N=52) à qui a été proposé les soins médicaux habituels par le médecin traitant sans évaluation ni prise en charge par l'équipe pluridisciplinaire. Les résultats mettent en évidence que le délai avant un transfert (placement en établissement de soin, admission aux urgences, hospitalisation, décès) est de 84 jours +/- 74. Il n'est cependant pas mis en évidence de différence entre les deux groupes, l'intervention permettant de réduire tous les types de transferts de 13% (p=.067) mais de manière non significative. Les transferts, et particulièrement ceux non anticipés, ont pour principales causes l'état de santé, les chutes, les fractures et les troubles du comportement. De plus, les résultats montrent une différence significative entre les deux sexes, à savoir que les femmes ont moins de risques d'être transférées de manière non anticipée en service d'urgence, sont moins hospitalisées et ont un taux de mortalité plus faible que les hommes. Cette étude est une des premières à tester l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire sur les transferts non anticipés auprès de patients déments en lieux de vie assistée. Cependant, l'effet de cette intervention n'est pas significatif et différentes raisons peuvent être envisagées pour l'expliquer telles que l'efficacité du suivi médical habituel dans le groupe contrôle, le fait d'entrer dans une structure de vie assistée proposant un environnement et des services adaptés, la formation de l'équipe soignante des 2 groupes, l'absence d'intervention ciblée sur une population à haut risque.

### **Commentaires**

Ce travail rend compte de l'importance de définir précisément les causes et les conséquences des transferts non anticipés des patients déments afin de les prévenir, les réduire et les superviser le mieux possible. En effet, ces événements de vie sont générateurs de stress, d'angoisse et de difficultés de prise en charge à la fois pour les patients, mais également pour leurs familles et les équipes soignantes. Cette étude a mis également en avant la difficulté, malgré un protocole de suivi multidisciplinaire des patients, d'anticiper les transferts et toutes leurs causes possibles, ceux-ci pouvant être à la fois le fruit de l'évolution de la pathologie ou la conséquence d'événements fortuits. De plus, les auteurs ont su apporter des critiques à leur étude permettant d'éclairer les résultats non significatifs et laissant de nombreuses pistes et recommandations méthodologiques pour les recherches futures dans ce domaine. Notons qu'il aurait été intéressant d'avoir des précisions supplémentaires sur les structures de vie assistées (leurs locaux, leurs soins, leurs prises en charges) afin d'avoir une représentation claire de leur fonctionnement et de pouvoir les différencier d'une maison de retraite ou d'une unité de service de longue durée.

**Analysé par Elsa Léone, CMRR Nice**

**Mots-clés:** Démence, Institutionnalisation

4. Cohen Mansfield J, Libin A, Marx MS. **Nonpharmacological treatment of agitation: A controlled trial of systematic individualized intervention.** Journals of Gerontology Series a Biological Sciences and Medical Sciences 2007 62(8):908-916.

**Adresse de l'auteur référant:** Cohen-Mansfield, J; Charles E Smith Life Communities; Res Inst Aging; 6121 Montrose Rd; Rockville; MD 20852; USA. [cohen-mansfield@hebrew-home.org](mailto:cohen-mansfield@hebrew-home.org)

**Analyse critique:** Traitement non pharmacologique de l'agitation : Essai randomisé d'une intervention individualisée systématisée.

### Synthèse

Cet article traite d'une nouvelle approche pour intervenir sur l'agitation des patients déments institutionnalisés et répond à la critique croissante de l'utilisation de contentions et des traitements pharmacologiques. Elle consiste en une méthode systématique d'identification et de prise en charge non pharmacologique individualisée des différents symptômes de l'agitation. Elle peut être envisagée comme un arbre décisionnel, TREA : *Treatment Routes for Exploring Agitation*, guidant le soignant dans la définition de ses causes sous-jacentes. Ce procédé permettrait d'isoler l'étiologie de l'agitation et d'intervenir sur cette dernière par l'intermédiaire d'examen individuels, de capitaliser les capacités résiduelles des résidents en identifiant leurs déficits (sensoriels, cognitifs,..) et leurs caractéristiques personnelles (préférences, passé du patient,..).

Les patients, répartis en deux groupes, étaient évalués sur le plan cognitif, sensoriel et des ADL en début d'étude. L'agitation était identifiée à travers l'observation des comportements verbaux et physiques non agressifs des patients par l'intermédiaire de l'ABMI et permettait d'identifier pour chacun d'eux les 4 heures les plus agitées.

TREA a été utilisé dans le groupe d'intervention sur 10 jours en considérant à la fois les évaluations des gériatres, les observations directes des chercheurs, les évaluations psychosociales et les commentaires des équipes soignantes avec une évaluation pendant les pics d'agitation les 3 premiers puis les 3 derniers jours.

Le groupe contrôle avait un placebo consistant en une présentation théorique aux équipes soignantes sur l'agitation et sa prise en charge.

L'agitation des patients diminue significativement dans le groupe d'intervention suite à la mise en place d'activités sélectionnées avec TREA et ce malgré l'existence d'un fort effet placebo dans le groupe contrôle. Il existe aussi une augmentation de l'intérêt et du plaisir dans le groupe d'intervention où les activités engagées avaient du sens pour les patients du fait de leur adaptation aux caractéristiques personnelles de ces derniers.

Cette étude a plusieurs intérêts notamment le fait que les prescriptions de psychotropes sont équivalentes dans les deux groupes et qu'il existe un effet placebo dans le groupe contrôle.

Les auteurs soulignent que leurs résultats sous-estiment l'impact possible des traitements non pharmacologiques compte tenu de la courte durée de l'étude et du temps limité pour préparer les interventions.

Ils notent aussi les difficultés d'application d'une méthode rigoureuse au sein des institutions ainsi que la variabilité de la coopération des équipes soignantes.

Ils évoquent le besoin de former les personnels soignants sur les traitements non pharmacologiques et leur utilité.

Cependant, un plan d'une telle envergure nécessite également de faire une étude de son coût en terme horaire et financier pour préparer le personnel, le matériel et les établissements.

## **Commentaires**

Ce travail est intéressant dans la mesure où il propose une approche systématisée de la prise en charge non pharmacologique de l'agitation. Il souligne la nécessité d'adapter les traitements à la personnalité de chaque participant et d'isoler leurs intérêts afin d'accroître l'impact des interventions sélectionnées avec l'arbre décisionnel.

Cependant, le protocole d'évaluation des comportements d'agitation précédant l'étude est assez fastidieux consistant en l'observation du patient sur une période de 3 jours consécutifs à raison d'une fois toutes les demi-heures pendant 13 heures, soit environ 72 observations par résidents.

De plus, les activités pratiquées sont très diverses et elles ne font pas partie de l'arbre décisionnel, elles sont donc mises en place ici par une équipe de spécialistes, les chercheurs participant à l'étude.

TREA constitue donc plus un guide de recommandations générales pour la prise en charge de l'agitation et pour cerner sa possible étiologie, qu'un guide pratique. On note que l'analyse critique des auteurs est très élaborée et riche, ouvrant de nombreuses pistes de recherche futures sur ce thème.

Ce type de recherche est essentiel au développement et à l'étude de l'impact des traitements non pharmacologiques afin de les systématiser et de justifier leur intégration à la formation des équipes soignantes.

**Analysé par Audrey Deudon, CMRR Nice**

**Mots-clés :** Agitation, Neuropsychologie

5. Gaugler JE, Roth DL, Haley WE, Mittelman MS. **Can counseling and support reduce burden and depressive symptoms in caregivers of people with Alzheimer's disease during the transition to institutionalization? Results from the New York University caregiver intervention study.** Journal of the American Geriatrics Society 2008 56(3) :421-428.

**Adresse de l'auteur référent:** Gaugler, JE; Univ Minnesota; Ctr Aging; Minneapolis; MN 55455; USA. [gaug0015@umn.edu](mailto:gaug0015@umn.edu)

**Analyse critique:** Le conseil et le soutien peuvent-ils diminuer le fardeau et les symptômes dépressifs chez les aidants de personnes Alzheimer au moment de l'entrée en institution ? Résultats de la *New York University Caregiver Intervention Study*

### Synthèse

Lors de l'entrée en institution, le type et l'intensité de l'aide fournie par l'aidant d'une personne démente sont modifiés mais l'investissement de l'aidant se poursuit. L'objectif de ce papier est d'analyser si le conseil et le soutien à l'aidant diminuent le fardeau et la dépression de l'aidant tout au long de la maladie et notamment au moment de l'entrée en institution. Ce papier est basé sur un essai randomisé de soutien à l'aidant (la *New York University Caregiver Intervention Study*) qui avait déjà montré un effet bénéfique sur le retard à l'institutionnalisation (Mittelman JAMA 1996 et Neurology 2006). L'intervention correspond à des sessions individuelles et familiales (incluant notamment de l'information, la prise en charge des troubles du comportement et les stratégies pour favoriser la communication intra-familiale), des groupes de soutien hebdomadaires et possibilité de contacter un "conseiller" par téléphone à la demande si besoin (en cas de crises ...). En 1987, 406 couples aidants / Alzheimer ont été inclus (203 dans chaque groupe). Sur près de 16 ans de suivi, 210 institutionnalisations ont eu lieu : 99 (48.8%) dans le groupe intervention et 111 (54.7%) dans le groupe contrôle. Le fardeau a été évalué sur une version raccourcie de l'échelle du fardeau de Zarit ; la symptomatologie dépressive a été évaluée sur la *Geriatric Depression Scale* (GDS). L'institutionnalisation diminue immédiatement et de façon importante le fardeau et la dépression dans les 2 groupes. Le fardeau et la dépression sont significativement plus bas dans le groupe intervention par rapport au groupe contrôle avant et au moment de l'institutionnalisation. Cet effet de l'intervention se poursuit à long terme sur le fardeau. Par contre, pour la dépression, il n'y a plus d'effet bénéfique de l'intervention à partir de 4 mois après l'institutionnalisation.

### Commentaires

Il s'agit d'un très bel essai, un des rares ayant montré un effet réellement bénéfique d'une intervention de soutien de l'aidant. Le suivi à très long terme permet pour une fois d'analyser le moment important de l'entrée en institution, sur deux critères majeurs pour l'aidant que sont le fardeau et la dépression.

L'analyse présentée est un peu compliquée car elle prend en compte à la fois l'évolution longitudinale des *endpoints* mais aussi le groupe de randomisation ; mais les auteurs présentent des résultats sous forme de graphiques, très clairs.

**Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Aidant, Maladie d'Alzheimer, Psychologie, Institutionnalisation

6. Gitlin LN, Winter L, Burke J, Chernett N, Dennis MP, Hauck WW. **Tailored activities to manage neuropsychiatric behaviors in persons with dementia and reduce caregiver burden: A randomized pilot study.** American Journal of Geriatric Psychiatry 2008 16(3):229-239.

**Adresse de l'auteur référent:** Gitlin, LN; Thomas Jefferson Univ; Ctr Appl Res Aging & Hlth; 130 S 9th St, Suite 513; Philadelphia; PA 19107; USA. [laura.gitlin@jefferson.edu](mailto:laura.gitlin@jefferson.edu)

**Analyse critique:** Activités sur mesure pour gérer les comportements neuropsychiatriques chez des personnes démentes et pour réduire la charge des soignants : une étude pilote randomisée

### **Synthèse**

Justification : Peu d'études testent des interventions pour minimiser les problèmes comportementaux, et une recherche récente suggère que les approches pharmacologiques ne sont pas efficaces et peuvent causer des torts. Seules quelques interventions ciblées sur les soignants notent des bénéfices comportementaux chez les malades ; mais il y a peu de recherches concernant les malades vivant à domicile, alors que le domicile est le premier lieu de soin des déments. Développer et tester des approches non pharmacologiques pour gérer les comportements reste donc une priorité de santé publique importante.

Objectif : Tester si le Programme d'Activités sur Mesure (TAP) réduit les comportements neuropsychiatriques liés à la démence, aide à l'implication dans les activités et améliore le bien-être des soignants. Le TAP est un programme qui consiste à réduire les troubles comportementaux en identifiant les capacités préservées des malades ainsi que les rôles et intérêts antérieurs, puis en proposant des activités qui reposent sur ces capacités et ces intérêts. Avec la progression de la maladie, les déments deviennent de plus en plus vulnérables à leur environnement et ont des seuils plus bas de tolérance aux stimuli. Le programme s'attache à cette vulnérabilité en développant des activités qui correspondent aux capacités et en diminuant les demandes environnementales pour faciliter la participation.

Les thérapeutes commencent par identifier les intérêts précédents et actuels. Ils observent, ensuite, les communications au sein de la dyade patient-soignant et les caractéristiques environnementales du domicile du patient. Trois activités par patient sont alors établies, basées sur des évaluations identifiant les capacités cognitives dans les domaines de la mémoire, du langage, de la conceptualisation, de l'attention, de la construction et de l'initiation. Elles prennent en compte aussi la capacité à suivre des directives et la résolution des problèmes et les intérêts et les rôles antérieurs (par ex ; tenir la maison, menuisier). Le thérapeute développe alors un court plan écrit spécifiant les capacités du malade, l'activité cible, l'objectif (par ex : s'engager dans une activité de 20 minutes tous les jours après le petit-déjeuner), et les techniques d'exécution. Les activités croissent ensuite en difficultés tandis que l'on apprend aux soignants des techniques pour réduire le stress et pour établir un climat émotionnel calme. On leur apprend, de plus, comment doser les activités dans les étapes de déclin à venir.

Méthode : 60 dyades (déments et soignants) sont réparties au hasard dans un groupe d'intervention (N=30) ou dans un groupe contrôle d'une liste d'attente (N=30). Les participants du groupe d'intervention bénéficient du TAP, et toutes les dyades sont réévaluées 4 mois après le début. A ce moment-là, le groupe contrôle reçoit le TAP et est retesté 4 mois plus tard (8 mois après le début). L'hypothèse est que par rapport au groupe contrôle, à 4 mois, les soignants du groupe de traitement devraient noter une réduction des comportements gênants et une amélioration de l'implication dans les activités chez les déments, et une réduction de la charge des soignants, une meilleure maîtrise, une meilleure confiance et de meilleures capacités. Des bénéfices identiques étaient attendus pour le groupe contrôle dans les 8 mois.



Principaux résultats : Au bout de 4 mois, comparés au groupe contrôle, les soignants du groupe d'intervention notent une réduction de la fréquence des problèmes comportementaux, et une plus grande implication dans les activités. Peu de soignants notent de l'agitation. Les bénéfices pour les soignants comprennent la diminution des heures à passer à faire les choses ou à être de service, une plus grande maîtrise, un sentiment d'auto-efficacité plus grand, et une amélioration des capacités. Les participants du groupe contrôle montrent les mêmes bénéfices.

Conclusion : Donner des activités sur mesures adaptées aux capacités des déments et entraîner les familles à ces activités produisent des améliorations cliniques importantes qui profitent à tous. Le traitement minimise les comportements qui aboutissent à un placement en maison de retraite et réduit la charge objective des soignants.

## **Commentaires**

Plus des 2/3 des déments s'engagent « beaucoup », tandis que tous les autres s'engagent « quelque peu » dans les activités. Le traitement statistique montre des effets importants du TAP sur les troubles du comportement, en particulier sur le retrait ou le comportement répétitif.

Les effets sont également tout à fait significatifs avec les soignants. 85% d'entre eux indiquent que le programme est « très utile » et 90% notent un effet positif de l'intervention. Même s'il ne s'agit, pour l'instant, que d'une étude pilote, ces résultats sont cependant très démonstratifs et appellent d'autres études sur ce programme, avec des échantillons plus vastes.

Si les psychologues paraissent pouvoir jouer un rôle important dans ce type de programme, il reste toutefois à savoir bien évaluer le coût de toute la « logistique » qu'impliquent la mise en place et le suivi du TAP.

**Analysé par Jean Bouisson, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** : Démence, Comportement, Neuropsychologie, Aidant

7. Gomez Isla T, Blesa R, Boada M, Clarimon J, Del Ser T, Domenech G, Ferro JM, Gomez Anson B, Manubens JM, Martinez Lage JM, Munoz D, Pena Casanova J, Torres F. **A randomized, double-blind, placebo controlled-trial of Triflusal in mild cognitive impairment - The TRIMCI study**. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2008 22(1):21-29.

**Adresse de l'auteur référent:** Gomez-Isla, T; Hosp Santa Creu & Sant Pau; Dept Neurol; St Antoni MA Claret 167; E-08025 Barcelona; Spain. [mgomezi@santpau.es](mailto:mgomezi@santpau.es)

**Analyse critique:** Essai randomisé en double aveugle contre placebo du Triflusal chez des MCI. La *TRIMCI Study*

### **Synthèse**

**Objectif.** Évaluer l'effet d'un traitement par AINS (le Triflusal) sur le déclin cognitif et la progression vers la maladie d'Alzheimer (MA) chez des sujets MCI amnésiques (MCIa).

**Méthode.** Essai randomisé en double aveugle contre placebo mené chez 257 sujets MCIa, âgés d'au moins 60 ans et recrutés en Espagne et au Portugal dans 29 centres. Le MCIa était défini selon : une plainte mnésique (si possible confirmée par un informant), un rappel différé bas (1.5DS par rapport à la moyenne du groupe d'âge et de niveau d'études), un MMSE supérieur ou égal à 24 et une BDRS partie A <4. De nombreux critères d'exclusion ont été appliqués (démence, très bas niveau d'études, pathologies cérébro-vasculaires (IRM et critères d'Hachinski), pathologies vasculaires, dépression, certains médicaments (AINS, IACHÉ, anticoagulants...). Le critère de jugement principal était l'évolution à l'ADAS-Cog et le critère secondaire, la progression vers la démence. L'essai était prévu sur 18 mois, avec visite tous les 3 mois.

**Résultats.** Le risque de progression vers la démence était significativement moindre dans le groupe traité (HR=2.10), alors que seule une tendance (non significative) était observée pour le déclin cognitif (p=0.14). A noter, une proportion élevée d'ApoE4+ (59%) dans le groupe placebo vs. 37% dans le groupe traité (sous-échantillon ApoE, N=116). **Discussion.** En raison de difficultés de recrutement, un arrêt prématuré de l'essai a été décidé. Ces résultats doivent donc être interprétés avec prudence.

### **Commentaires**

Les auteurs sont partis de l'hypothèse selon laquelle les AINS pourraient avoir un effet protecteur contre la MA compte tenu des relations rapportées entre MA et inflammation (à noter une intéressante revue de la littérature sur l'inflammation dans la MA, Wyss-Coray et al. *Nat Med*. 2006;12:1005-15) notamment dans les études d'observation. En revanche, les essais randomisés n'ont à ce jour pas été concluants. Les auteurs expliquent cet absence de résultats par le fait que la plupart des essais étaient menés chez des sujets déjà malades, à un stade trop avancé du processus démentiel ; d'où l'intérêt d'une étude sur des sujets MCI. L'AINS évalué ici est un agent antiplaquettaire ayant des propriétés proches de celles de l'aspirine, qui a démontré son efficacité dans la prévention secondaire des épisodes ischémiques. Les difficultés de recrutement des sujets représentent la limite principale de cette étude (2 ans de recrutement au lieu des 6 mois prévus, 257 inclusions sur les 564 attendus). Les auteurs expliquent ces difficultés par les nombreux critères d'exclusion (notamment les consommations très fréquentes d'AINS, d'antiplaquettaires et d'anticoagulants). L'autre élément troublant est la sur-représentation des ApoE4 dans le groupe placebo que les auteurs ne peuvent expliquer. On sent bien que les auteurs ont tenté tout ce qu'il était possible en termes d'analyses, pour essayer de trouver des résultats positifs à cet essai. Les faiblesses méthodologiques et la discussion peu convaincante font presque oublier que malgré la faible puissance statistique, les MCI traités sous cet AINS avaient un risque moindre de progression vers la MA, mais sans effet significatif sur le déclin cognitif à l'ADAS-cog, critère de jugement principal (échelle peu adaptée pour suivre l'évolution de MCI).

**Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Prescrire, MCI, Triflusal

8. Graff MJL, Vernooij Dassen MJM, Thijssen M, Dekker J, Hoefnagels WHL, OldeRikkert MGM. **Effects of community occupational therapy on quality of life, mood, and health status in dementia patients and their caregivers: A randomized controlled trial.** Journals of Gerontology Series a Biological Sciences and Medical Sciences 2007 62(9):1002-1009.

**Adresse de l'auteur référent:** Graff, MJL; Univ Med Ctr Nijmegen; Res Grp Allied Hlth Care; Occupat Therapy 897,POB 9101; NL-6500 HB Nijmegen; Netherlands. [m.graff@pmd.umcn.nl](mailto:m.graff@pmd.umcn.nl)

**Analyse critique:** Effets des thérapies occupationnelles sur la qualité de vie, l'humeur et l'état de santé de patients Alzheimer en communauté et leurs aidants : un essai contrôlé et randomisé.

### **Synthèse**

Cette étude présente les résultats des critères de jugement secondaires (mesures de la qualité de vie) après avoir montré l'impact positif des thérapies occupationnelles sur les activités de vie quotidienne des patients et le sentiment de compétence des aidants (Graff et al 2006). Il s'agit d'une étude contrôlée, randomisée sur 135 couples patient + aidant familial. 10 séances d'une heure de thérapie occupationnelle pendant 5 semaines ont été administrées auprès de patients Alzheimer vivant en communauté et étaient dirigées à la fois vers le patient et son aidant. Les 4 premières séances étaient dédiées au choix des activités quotidiennes que les patients et leurs aidants souhaitaient améliorer. Les thérapeutes occupationnels évaluaient la possibilité d'aménager l'environnement et observaient la capacité des patients à effectuer les activités quotidiennes choisies et à utiliser des stratégies compensatrices. Les habiletés de supervision des aidants étaient aussi observées. Durant les 6 séances suivantes, les patients étaient entraînés à optimiser leurs stratégies compensatrices et les aidants s'entraînaient à la supervision, résolution de problèmes et aux stratégies de *coping*. Les mesures d'impact ont été effectuées à l'inclusion, 6 semaines (post évaluation) et 12 semaines après (évaluation de suivi). Les outils utilisés étaient : pour la qualité de vie : *Dementia Quality of Life Instrument*, pour l'état général : *the General Health Questionnaire*, et pour l'humeur : *the Cornell Scale for Depression*. Les résultats montrent une amélioration significative à 6 semaines des scores de qualité de vie, d'état général et de l'humeur pour les patients comme pour les aidants comparativement au groupe contrôle. A 12 semaines, les mesures de qualité de vie, état général et humeur sont significativement meilleures pour les aidants et pour les patients que lors de l'inclusion et les différences de scores sont significativement plus importantes dans le groupe d'intervention que dans le groupe contrôle. Les auteurs interprètent ces résultats comme étant la conséquence d'une forte association entre les activités de vie quotidienne, l'humeur et la qualité de vie chez les patients déments.

### **Commentaires**

Il s'agit sans doute d'une première mondiale en ce qui concerne à la fois la qualité méthodologique et la thématique (thérapie occupationnelle au domicile de patients vivant en communauté et aide aux aidants). De plus la thérapie occupationnelle utilisée et décrite plus précisément dans une autre publication (Graff et al, 2003) répond aux critères de qualité développés par un groupe de thérapeutes occupationnels lors de conférences de consensus. Le caractère écologique des interventions explique sans doute le bénéfice mesuré par l'étude. Les conséquences socio-économiques d'une telle étude sont directes puisque depuis la publication de ce travail les interventions du type « thérapie occupationnelle » au domicile qui correspondent plutôt aux ergothérapies de chez nous sont remboursées. Incontournable!

**Analysé par Valérie Lafont, CMRR Nice**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Aidant, Thérapie occupationnelle

9. Moorhouse P, Rockwood K. **Vascular cognitive impairment: current concepts and clinical developments.** Lancet Neurology 2008 7(3):246-255.

**Adresse de l'auteur référant:** Rockwood, K; Dalhousie Univ; Div Geriatr Med; Halifax; NS B3H 2Y9; Canada. [Kenneth.Rockwood@dal.ca](mailto:Kenneth.Rockwood@dal.ca)

**Analyse critique:** Les *Vascular Cognitive Impairment* (VCI) : nouveaux concepts et développement clinique.

### **Synthèse**

Les troubles cognitifs vasculaires, *Vascular Cognitive Impairment* (VCI) forment en fait un groupe hétérogène de troubles cognitifs dont la cause présumée est vasculaire. On estime que leur fréquence concerne 5% des sujets de plus de 65 ans.

Il s'agit d'un terme qui englobe les troubles cognitifs légers non démentiels, la démence vasculaire et la démence mixte (MA et lésions vasculaires associées). Le VCI non démentiel peut être assimilé dans d'autres classifications à certains tableaux de MCI ! On parle aussi parfois de MCI vasculaire... Il s'agit alors plutôt de tableaux de MCI non amnésique. De plus, des liens entre MA et VCI sont incomplètement connus mais leur co-existence est bien admise.

Après un AVC authentifié, on peut distinguer des tableaux démentiels « vasculaires », de tableaux de VCI sans démence. L'un ou l'autre tableau peut également être évoqué après la réalisation d'une imagerie cérébrale. La prévalence d'une démence post AVC (moins de 3 mois) est de 14-32% selon les études.

Les principaux facteurs de risque sont l'âge et le niveau d'éducation. La taille de l'AVC et la localisation peuvent être plus ou moins défavorable ; l'existence antérieure d'une maladie dégénérative est le facteur le plus péjoratif.

La leucoaraïose peut influencer la cognition (particulièrement les images extensives) mais les progrès de l'IRM en la visualisant davantage en limite la spécificité et en font un moins bon marqueur de déclin cognitif que l'atrophie.

Les lacunes (fréquentes chez 20% des sujets de plus de 65 ans) particulièrement dans la région fronto-sous-corticale sont pour certains auteurs corrélées avec la fréquence de troubles des fonctions exécutives, et signe un VCI (ou SDI de type dyséxécutif) mais suite à certains travaux autopsiques récents, pas seulement !

De plus, des données récentes en IRM (tenseur de diffusion) suggèrent que des phénomènes d'hypodébit peuvent entraîner des tableaux de VCI chez des sujets ayant une imagerie morphologique normale !

Si une meilleure prise en compte des facteurs de risque vasculaires doit pouvoir contribuer à prévenir (ou ralentir) le déclin de la MA et du VCI, il est intéressant de voir que les critères de ce dernier groupe restent flous. Les critères NINDS-AIREN ne concernent que les démences vasculaires avérées. Une réflexion autour des critères NINDS et de critères canadiens (CSN) ont conduit à se poser la question de repérer les sujets VCI cliniquement et avec des moyens paracliniques modernes.

Les critères cliniques reposent sur la plainte cognitive, comportementale et fonctionnelle, la recherche des facteurs de risque, la mise en évidence de pathologies vasculaires. L'examen neurologique recherche des signes focalisés. Le profil des troubles cognitifs est variable et un examen global ne suffit pas et doit comprendre au moins une épreuve évaluant les fonctions exécutives et la mémoire. Les auteurs suggèrent la réalisation de 3 épreuves du *Montreal Cognitive Assessment* (MCA) : rappel immédiat et différé de 5 mots, orientation, fluence alphabétique et si possible en plus des *Trail Making Tests* et de la fluence sémantique. L'IRM chaque fois que cela est possible doit être préférée au scanner (recherche de lacunes et de leucoaraïose) à la réserve qu'une imagerie normale est possible et dans l'attente de techniques prometteuses telle que le tenseur de diffusion. La recherche de

biomarqueurs spécifiques est encore en cours mais les travaux sur les métalloprotéinases semblent prometteurs.

L'évolution du VCI non démentiel reste mal connue. Un certain nombre de patients peuvent s'améliorer. L'évolution peut se faire vers une MA ou une démence vasculaire. Plus qu'un profil cognitif « à risque », le fait de toucher l'ensemble des fonctions cognitives est un élément défavorable. D'autre part l'évolution des démences vasculaires dans le décours d'un AVC est variable : un tiers des sujets change de statut dans l'année (pas de troubles, troubles sans démence, démence).

Les facteurs de risque de progression du déclin sont l'âge, les troubles pré existants, le nombre de traitements reçus et l'hypotension au moment de l'AVC. Plus que la localisation de l'AVC ou l'atteinte de la substance blanche, l'existence d'une atrophie temporale interne prédit la démence après un AVC.

Si le contrôle des facteurs de risque n'est plus à démontrer, le choix des molécules reste à faire ainsi que les moyens de l'évaluer (l'imagerie n'étant pas clairement en lien avec la clinique). Les traitements anticholinestérasiques semblent par contre avoir peu d'intérêt.

La piste de l'exercice physique régulier est par contre prometteuse et pourrait même intervenir sur le volume global ! Les inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine auraient également un intérêt et auraient montré une diminution des hypersignaux de la SB (dont la signification reste à démontrer).

## **Commentaires**

Voici un article de fond qui toilette le concept de démence vasculaire mais qui reste un peu confus du fait même des incertitudes du diagnostic. Contrôler les facteurs de risque vasculaire est à l'évidence un enjeu y compris pour la cognition voire la prévention de la MA mais a un coût certain vu le nombre de sujets potentiellement concerné !

Il reste à définir la cible principale, le traitement à évaluer et les moyens de le faire vu les moyens paracliniques actuels insuffisants y compris pour le diagnostic (ce qui pourrait changer avec de nouvelles techniques d'imagerie : tenseur de diffusion ou l'émergence de biomarqueurs) !

On retiendra de ne pas confondre VCI et MCI vasculaire puisque le concept regroupe en fait les « MCI vasculaires » (VCI non démentiels), la démence vasculaire et la démence mixte ! Et on ne limitera pas les troubles des fonctions exécutives aux VCI pas plus que l'on ne caractérisera les troubles cognitifs vasculaires par une « seule » atteinte des fonctions exécutives.

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

**Mots-clés:** Troubles cognitifs vasculaires, VCI, Cognition, MCI vasculaire

10. Nichols LO, Chang C, Lummus A, Burns R, Martindale Adams J, Graney MJ, Coon DW, Czaja S. **The cost-effectiveness of a behavior intervention with caregivers of patients with Alzheimer's disease.** Journal of the American Geriatrics Society 2008 56(3):413-420.

**Adresse de l'auteur référent:** Nichols, LO; VAMC; 11-H, 1030 Jefferson Ave; Memphis; TN 38104; USA. [linda.nichols@va.gov](mailto:linda.nichols@va.gov)

**Analyse critique:** Analyse coût-efficacité d'une intervention comportementale sur les aidants de malades d'Alzheimer.

### Synthèse

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé d'une intervention à destination des aidants de malades déments. L'intervention, d'une durée de 6 mois, comprenait 9 visites au domicile des aidants ainsi que 3 appels téléphoniques. 46 dyades patient-aidant constituaient les groupes intervention et contrôle. Le fardeau de l'aidant, le bien être émotionnel, les troubles comportementaux des malades, les comportements de santé appropriés, le support social étaient les aspects ciblés lors de chaque contact.

L'hypothèse de base était qu'une intervention de support en réduisant le stress des aidants et en améliorant leur capacité à gérer les problèmes entraînerait une réduction du temps passé à prendre en charge le malade. Il existait des différences significatives entre les groupes au niveau du sexe ( $p=0.05$ ) et de « durée moyenne de prise en charge » des aidants ( $p=0.047$ ) ainsi qu'au niveau du sexe ( $p=0.03$ ) et du MMSE moyen ( $p=0.04$ ) des malades.

Chaque aidant devait rapporter le nombre moyen d'heures par jour passées à s'occuper de son parent malade au moment de l'inclusion et à 6 mois (à l'issue de l'intervention). Le rapport coût-efficacité était calculé par l'ICER (*Incremental Cost Efficacy Ratio*) qui mesure le coût d'intervention à partir duquel l'intervention est efficace en termes de réduction de la charge de l'aidant (mesurée par la durée de prise en charge du malade par l'aidant).

A l'inclusion, les aidants du groupe contrôle passaient 1.3 heures de plus, en moyenne et par jour, que les aidants du groupe intervention à s'occuper de leur parent malade. A l'issue du suivi, les aidants du groupe intervention passaient significativement moins de temps par jour à s'occuper de leur parent malade (5.8h vs 8.4h,  $p=0.01$ ). L'ICER est de 4.96 US dollars par jour. Soit une différence à 6 mois de 1.3 heures gagnées en faveur du groupe intervention. Au final, l'intervention peut être considérée comme coût-bénéfique dans le sens où la valorisation des 1.3 heures gagnées par aidant et par jour (en fonction du salaire moyen) est supérieure à 4.96 dollars (10.56\$ vs 4.96\$).

### Commentaires

Cet essai démontre qu'un suivi intense (12 contacts en 6 mois) d'aidants de patients déments permet de réduire le temps de prise en charge de manière significative après 6 mois. Il est cependant dommage que les auteurs n'aient pas mesuré l'impact d'une telle intervention à plus long terme pour déterminer à partir de quand elle n'est plus coût bénéfique.

En effet, d'autres études ont démontré des effets positifs pour les mêmes types d'interventions pouvant aller jusqu'à 18 mois après la fin du suivi. Dans ce cas, l'intervention serait plus largement coût bénéfique.

Enfin, les auteurs précisent que le recours aux soins des patients est un élément majeur qu'ils envisagent d'étudier.

**Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Coût-efficacité, Économie de la santé, Aidant

**Les analyses critiques de ces quatre articles supplémentaires sont présentées dans la base Bibliodémences et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé.**

La base est interrogeable à cette adresse :

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

1. Itzhaki RF, Cosby SL, Wozniak MA. **Herpes simplex virus type 1 and Alzheimer's disease: The autophagy connection**. Journal of Neurovirology 2008 base; 14(1):1-4.

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Virus Herpes Simplex, Herpes

2. Kave G, Kigel S, Kochva R. **Switching and clustering in verbal fluency tasks throughout childhood**. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2008 base; 30 (3): 349-359.

**Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Fluence verbale, Neuropsychologie

3. Stopford CL, Snowden JS, Thompson JC, Neary D. **Variability in cognitive presentation of Alzheimer's disease**. Cortex 2008 base; 44(2): 185-195.

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

**Mots-clés:** Maladie d'Alzheimer, Cognition, Neuropsychologie

4. Tobinick EL, Gross H. **Rapid cognitive improvement in Alzheimer's disease following perispinal etanercept administration - art. no. 2**. Journal of Neuroinflammation 2008 base; 5: NIL\_1-NIL\_10.

**Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine**

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