

BiblioDémences

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

Volume 6, Numéro 1 (janvier 2009)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 19

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

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

Une base de données enrichie chaque mois des informations présentées dans les bulletins est disponible sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RIS/RISWEB.ISA>, liste déroulante Search : **BiblioDémences.enl**.

Les bulletins sont archivés sur internet : <http://www.isped.u-bordeaux2.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. Amieva H, Le Goff M, Millet X, Orgogozo JM, Peres K, Barberger-Gateau P, Jacqmin-Gadda H, Dartigues JF. **Prodromal Alzheimer's disease: Successive emergence of the clinical symptoms.** Ann Neurol 2008 64(5):492-498.

Adresse de l'auteur référent: Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, U897, France. Helene.Amieva@isped.u-bordeaux2.fr

Analyse critique: Maladie d'Alzheimer prodromale : apparition successive de symptômes cliniques

Synthèse

On ne présente plus la célèbre cohorte française qui a suivi initialement 3777 sujets sélectionnés à partir des listes électorales ! Les auteurs se sont interrogés, cette fois, sur le profil cognitif des 350 sujets devenus déments, 14 ans avant leur maladie.

Les questions étaient de savoir d'une part, si des symptômes (subtils) pouvaient (a posteriori) être repérés plusieurs années avant la survenue de la maladie dès la phase pré clinique, et d'autre part, si l'on observait une hiérarchie temporelle de ces symptômes.

Dans un travail précédent, les mêmes auteurs avaient rapporté des éléments cognitifs observables 9 ans avant la conversion, à partir de 215 cas de conversion (versus 1050 sujets indemnes). Ce travail montrait un infléchissement cognitif des sujets 9 ans avant le diagnostic mais ne permettait pas de conclure si cet infléchissement était dû à l'état pré morbide des sujets ou non : le bas niveau de performances était-il un facteur de risque de démence ou le signe d'un déclin très précoce ?

Dans cette nouvelle étude, le suivi pendant 14 ans a permis de distinguer ces deux points et de contrôler d'éventuels facteurs confondants (âge, sexe, niveau d'éducation). Les sujets de la cohorte au moment de l'inclusion avaient 65 ans ou plus et ont été évalués à J0 puis à 1, 3, 5, 8, 10, 13 et 15 ans ! Chaque visite a compris un questionnaire recherchant la survenue d'un état démentiel et la réalisation de tests : MMS, test de reconnaissance de Benton, Set Test d'Isaacs, similitudes (5 premières paires du sous-test de la WAIS), questionnaire de plainte cognitive, IADL (8 activités), score de dépression.

L'étude a traité les données à partir du deuxième bilan (un an) pour éliminer l'effet premier test. Les sujets pour être inclus devaient avoir déclaré une MA à partir de V3 (et donc obligatoirement avoir, au bilan précédent, un statut de non dément). Il s'agit de 350 sujets, âgés en moyenne de 86,2 (5,6) ans ; 30,6% sont des hommes, 40,6% ont un certificat d'études et 17,4% un haut niveau d'éducation. Du point de vue méthodologique, les auteurs ont pu appairer les 350 sujets ayant développé une MA probable avec un échantillon de 350 sujets de la même cohorte ayant bénéficié de ce fait exactement des mêmes critères de sélection et des mêmes conditions de suivi.

A la visite initiale, l'Isaacs était identique chez les pré-déments et les témoins (27,5 versus 29,4) mais une différence apparaît 12 ans avant la conversion. Le test des similitudes était comparable à celui des témoins (6,3 versus 6,9), l'écart se creuse dès 10 ans avant la conversion. A la ligne de base, les MMS sont comparables (27,2) (et ne varient pas en 14 ans chez les témoins : 27,2 versus 26,4). Le déclin apparaît à 9 ans, est très lent et s'accélère 3 ans avant le diagnostic pour le groupe des sujets MA. De même, les scores semblables pour le Benton (10,7 versus 11,1) déclinent entre 8 et 9 ans avant la démence avec une accélération du déclin 3 ans avant. La plainte identique au départ (1,1 versus 0,9), se modifie 7 ans avant et évolue peu à peu très régulièrement jusqu'au diagnostic. Le score de dépression est également identique dans les deux groupes (7,5 versus 7,2), la différence apparaît 7 ans avant tandis que l'autonomie (5,4 versus 5,5) se modifie 5 ans avant. L'appariement soigneux des sujets permet de contrôler le facteur « éducation », confirmant que les performances faibles ne peuvent être expliquées par le bas niveau scolaire.

Un résultat primordial de cette étude est que les sujets ne se distinguent dans aucune mesure cognitive, psychologique ou fonctionnelle 14 ans avant la démence, même si le petit nombre de sujets convertissant tardivement oblige à être prudent quant à ce résultat. Le

premier émoussement concerne un test de fluence verbale sémantique puis le test des similitudes, 12 ans avant le diagnostic de démence. Cette donnée rapportée aux premières lésions de la maladie (DNF) dans le cortex temporal, suggère que les premières lésions de la maladie parlent dès 12 ans avant le diagnostic. Les modifications du niveau global ou des capacités de reconnaissance visuelle surviendraient 8 à 9 ans avant le diagnostic. La diffusion des troubles cognitifs à plusieurs domaines apparaît concomitante aux changements psychologiques. La plainte cognitive pourrait ainsi refléter la perception par le sujet d'une modification du fonctionnement et/ou un émoussement affectif. De plus, cette étude suggère que la dépression peut être davantage une réaction au déclin cognitif qu'un symptôme isolé.

Commentaires

Une limite de cette étude demeure l'absence de test de mémoire verbale épisodique (limite soulignée par les auteurs). Le résultat principal de cette étude unique dans la littérature est le fait que la phase prodromale de la maladie est beaucoup plus longue qu'on ne le pense souvent, et s'installe à la phase souvent considérée comme préclinique de la maladie (ici : 12 ans !), en débutant par des troubles sémantiques.

D'autre part, la survenue des symptômes est progressive et notamment les troubles cognitifs précèdent les signes dépressifs, répondant à une interrogation qui a donné lieu à une abondante littérature ; par ailleurs des troubles des activités de la vie quotidienne s'observent avant la démence.

Dans la dynamique actuelle scientifique qui est celle de rechercher les critères prodromaux de la maladie et des marqueurs neuropsychologiques, biologiques ou d'imagerie, il est particulièrement important de définir correctement les « sujets à risque » de développer une maladie. Après les troubles cognitifs légers (MCI), le stade prodromal de la maladie (MAPD), se profile l'idée de mieux identifier les sujets ayant des performances basses (mais donc normales !) dans certains secteurs cognitifs et surtout ceux ayant des performances qui s'infléchissent insidieusement et progressivement.

Après le « Mild Cognitive Impairment », le « Poor cognitive functioning » aura-t-il un avenir?

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, CMRR Rhône Alpes

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Pronostiquer

2. Attia J, Ioannidis JP, Thakkestian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, Thompson J, Infante-Rivard C, Guyatt G. **How to use an article about genetic association: A: Background concepts.** JAMA 2009 301(1):74-81.

3. Attia J, Ioannidis JPA, Thakkestian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, Thompson J, Infante-Rivard C, Guyatt G. **How to Use an Article About Genetic Association B: Are the Results of the Study Valid?** JAMA 2009 301(2):191-97.

4. Attia J, Ioannidis JP, Thakkestian A, McEvoy M, Scott RJ, Minelli C, Thompson J, Infante-Rivard C, Guyatt G. **How to use an article about genetic association: C: What are the results and will they help me in caring for my patients?** JAMA 2009;301(3):304-8.

Adresse de l'auteur référant: ttia, J; Univ Newcastle; Royal Newcastle Hosp; Level 3, David Maddison Bldg; Newcastle; NSW 2300; Australia. john.attia@newcastle.edu.au

Analyse critique: Comment utiliser un article sur une association génétique.

Partie A Connaissances de base

Partie B : Les résultats de l'étude sont-ils valides ?.

Partie C : Quels sont les résultats et pourront-ils m'aider dans la prise en charge de mes patients ?

Synthèse

Ces trois articles du JAMA partent du cas d'un patient qui consulte parce qu'il s'inquiète sur son risque de développer une maladie d'Alzheimer, son grand père ayant développé la maladie à 70 ans et son père à 60 ans. Si le clinicien choisit de lire lui même les articles publiés sur l'association entre un gène et la maladie d'Alzheimer, les auteurs donnent les clefs pour lui faciliter la tâche. Les auteurs utilisent l'exemple du gène de l'APOE. Dans ces trois articles, les auteurs développent les connaissances de base indispensables pour que le clinicien comprenne un article scientifique étudiant cette relation, puis ils développent les critères de validité d'une telle étude, enfin, ils indiquent quels résultats sont utiles à la clinique et comment les utiliser.

Commentaires

Articles à lire à tout prix, même si on ne s'intéresse pas spécifiquement à la génétique... C'est lumineux et représente la base de la lecture critique d'article.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Lecture critique

5. Ballard C, Hanney ML, Theodoulou M, Douglas S, McShane R, Kossakowski K, Gill R, Juszczak E, Yu LM, Jacoby R. **The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial.** Lancet Neurol 2009 8(2):151-7

Adresse de l'auteur référant: Wolfson Centre for Age-Related Diseases, Wolfson Building, Guy's Campus, King's College London, London SE1 1UL, UK. clive.ballard@kcl.ac.uk

Analyse critique: Etude d'arrêt de traitements antipsychotiques dans la prise en charge des patients atteints de démence : Suivi à long terme dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé versus placebo.

Synthèse

L'étude s'inscrit dans les travaux récents évaluant le risque d'augmentation de la mortalité liée à la prescription d'antipsychotiques (ATP) dans la prise en charge des symptômes neuropsychiatriques chez les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer. Devant le manque de données concernant la prescription à long terme d'ATP, l'objectif était de réaliser une étude randomisée, contrôlée versus placebo estimant l'augmentation du risque de mortalité associée à la prescription prolongée d'antipsychotiques chez ces patients. La méthode repose sur une étude comparative multicentrique intéressant des patients suivis dans quatre centres du Royaume Uni, recevant un traitement antipsychotique (thioridazine, chlorpromazine, haloperidol, trifluoperazine, risperidone) depuis au moins 3 mois, vivant au domicile ou en institution, entre Octobre 2001 et Décembre 2004. Les patients ont été répartis par randomisation en deux groupes parallèles : poursuivant le traitement ou remplaçant le traitement par un placebo pris sous forme de capsules identiques. L'étude était réalisée en double aveugle. Les premiers résultats reposaient sur la survie à 12 mois, puis, un suivi téléphonique complémentaire recherchait pour chaque participant la survie, 24 mois après la dernière inclusion (soit un suivi entre 24 et 54 mois). Les causes de décès étaient obtenues à partir des certificats de décès. Les résultats ont été analysés en intention de traiter et dans le cadre d'une étude *per* protocole. Les résultats montraient l'inclusion de 165 patients qui furent randomisés (83 dans le bras poursuivant le traitement avant inclusion, 82 dans le bras le remplaçant par un placebo) dont 128 débutèrent l'étude (64 dans chaque bras). Les auteurs retrouvent une réduction de la survie des patients continuant à recevoir un traitement comparativement à ceux recevant un placebo. La probabilité de survie était de 70% chez les patients recevant un antipsychotique contre 77% dans le groupe placebo. Sur l'ensemble de la durée de l'étude, le risque de mortalité était significativement augmenté chez les patients poursuivant leur traitement antipsychotique en comparaison du groupe placebo. Les différences entre les 2 groupes les plus prononcées sur les périodes de suivi supérieures à 12 mois étaient évidentes aux temps spécifiques d'études de 24 et 36 mois.

Commentaires

Cette étude randomisée contrôlée en double aveugle suggère l'augmentation du risque de mortalité liée à l'utilisation à long terme d'antipsychotiques dans la prise en charge des patients atteints de la Maladie d'Alzheimer et soulève la question du développement de nouvelles stratégies dans ce cadre. L'analyse en intention de traiter, si elle entraîne une perte de puissance, permet d'offrir une étude se rapprochant au maximum des situations cliniques prenant en compte la totalité des patients recrutés. Les auteurs soulignent les limites liées aux difficultés de vérification de l'observance ou liées à l'incertitude de la poursuite ou du changement de traitement initiale sur toute la durée de l'étude. D'autre part, les critères d'inclusion qui imposaient un MMSE supérieur à 6 ou un SIB supérieur à 30, ne prenaient pas en compte les patients avec les troubles les plus importants alors qu'ils sont le plus à risque de mortalité.

Analysé par Emmanuel Mulin, CMRR Nice

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Antipsychotique, Pause thérapeutique

6. Beecham GW, Martin ER, Li YJ, Slifer MA, Gilbert JR, Haines JL, Pericak-Vance MA. **Genome-wide Association Study Implicates a Chromosome 12 Risk Locus for Late-Onset Alzheimer Disease.** Am J Hum Genet 2008 84(1):35-43.

Adresse de l'auteur référent: Miami Institute for Human Genomics, Miller School of Medicine, University of Miami, Miami, FL 33101, USA.

7. Feulner TM, Laws SM, Friedrich P, Wagenpfeil S, Wurst SH, Riehle C, Kuhn KA, Krawczak M, Schreiber S, Nikolaus S, Forstl H, Kurz A, Riemenschneider M. **Examination of the current top candidate genes for AD in a genome-wide association study.** Mol Psychiatry 2009 (online January 6th)

Adresse de l'auteur référent: Neurochemistry and Neurogenetics Laboratory, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Technische Universität München (TUM), Ismaningerstrasse 22, 81675 Munich, Germany.m.riemenschneider@lrz.tum.de

Analyse critique

Une étude d'association du génome à grande échelle détecte un locus à risque de maladie d'Alzheimer d'apparition tardive sur le chromosome 12.

Etude du top 10 des gènes candidats de la maladie d'Alzheimer par une étude d'association du génome à grande échelle.

Synthèse des deux articles

Ces deux articles rapportent les résultats d'une analyse du génome à grande échelle pour identifier des locus associés à la maladie d'Alzheimer (MA) d'apparition tardive. Beecham et coll utilisent les données du Collaborative Alzheimer Project de Miami incluant 518 cas et 531 témoins, plus un échantillon de validation de 238 cas et 220 témoins. 555 000 polymorphismes ont été testés et 38 ont montré une association. Six d'entre eux étaient liés à l'ApoE et les 32 restants ont identifié 19 locus situés sur 16 chromosomes. 12 des 19 locus avaient déjà été identifiés par de précédentes études. Un polymorphisme prometteur (parce qu'il est confirmé dans l'étude de validation) se situe sur le chromosome 12, à proximité du gène hypothétique FAM113B, du gène du récepteur à la vitamine D et du gène AMIGO2. Les auteurs observent également une association avec le gène SORL1, déjà identifié mais pas confirmé systématiquement. SORL1 code pour une protéine qui interagit à la fois avec l'APP et l'ApoE.

L'article de Feulner et coll cherche à confirmer sur un échantillon de sujets allemands, les 10 associations considérées comme les plus fortes par AlzGene. L'échantillon est constitué de 491 MA recrutés à l'hôpital de Munich et de 479 témoins de la PopGen Biobank. Six des 10 gènes identifiés sont répliqués dans l'échantillon allemand, mais avec des polymorphismes différents de ceux décrits dans la littérature. Bien que non inclus dans le top 10 d'AlzGen, les auteurs retrouvent le gène SORL1.

Commentaires

Ces deux articles montrent que l'utilisation des techniques d'analyse du génome à grande échelle permet d'explorer des quantités de données considérables et que la confirmation des résultats reste difficile. Selon les échantillons, les polymorphismes associés à la maladie ne sont pas identiques, bien que situés dans la même région. On peut imaginer que ce ne sont pas directement des gènes candidats que ces polymorphismes marquent, mais peut-être des régions régulatrices, beaucoup plus difficiles à identifier. Il reste clair que la part génétique de la maladie d'Alzheimer reste importante, mais qu'elle ne concerne pas des gènes majeurs. L'explication réside plutôt dans une accumulation de gènes de susceptibilité dont l'effet individuel est faible, voire de séquences de régulation de l'expression génique de gènes non ou mal identifiés. Ces études génétiques permettront d'identifier les mécanismes qui permettront de mieux comprendre la pathologie mais ne seront pas directement utiles au clinicien.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Génome, Chromosome 12

8. Goetz CG, Emre M, Dubois B. **Parkinson's disease dementia: Definitions, guidelines, and research perspectives in diagnosis.** Ann Neurol 2009 64(S2):S81-S92.

Adresse de l'auteur référent: Department of Neurological Sciences, Rush University Medical Center, Chicago, IL. cgoetz@rush.edu

Analyse critique: La démence de la maladie de Parkinson : définitions, recommandations, et perspectives de recherche en diagnostic.

Synthèse

Cet article reprend les principaux axes de travail de la *Movement Disorder Society Task Force* sur la démence de la maladie de Parkinson (MP).

A partir d'une analyse extensive de la littérature, les auteurs font un rappel détaillé des données déjà connues sur les troubles cognitifs et la démence de la MP : épidémiologie, facteurs de risque, domaines cognitifs atteints, progression, etc. S'appuyant sur cette littérature, ils proposent des critères diagnostiques consensuels de la démence de la MP, critères choisis pour être aisément et rapidement obtenus par un clinicien neurologue au lit du patient sans ajout de batterie neuropsychologique détaillée.

Les critères retenus sont la présence d'une maladie de Parkinson avérée (selon la *Queen Square Brain Bank*), l'apparition insidieuse et progressive d'un déclin cognitif touchant plus de deux domaines sur quatre (attention, fonctions exécutives, visuo-spatiales et mémoire) assez sévère pour avoir un retentissement fonctionnel propre, la présence de troubles neuro-comportementaux évocateurs (apathie, humeur dépressive ou anxieuse, hallucinations, délire, somnolence diurne excessive) ainsi que l'absence d'autre affection expliquant l'atteinte cognitive (confusion, dépression sévère, atteinte vasculaire marquée...). Le but de la *Task Force* et de ces auteurs en particulier est de définir des critères de démence spécifiques à la maladie de Parkinson, donc plus adaptés et probablement plus sensibles que les critères DSM-IV existants.

Commentaires

Le point fort de ces critères est certainement la simplicité d'utilisation, se basant sur les épreuves du MMSE, d'un test de l'horloge et/ou d'une fluence verbale. L'adjonction aux critères de valeur seuils sur les tests cognitifs est une solution pratique mais il faut rappeler que les auteurs proposent des valeurs qui ne sont pas validées.

La nouveauté de cette publication est l'adjonction des troubles neuro-comportementaux dans la définition, ce qui permet d'affiner le diagnostic de démence en y intégrant une nouvelle dimension caractéristique de l'affection.

Restent à de futures études d'évaluer la pertinence de ces critères en situation clinique et de recherche.

Analysé par Florian Perez, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Maladie de Parkinson

9. Helmer C, Peres K, Pariente A, Pasquier F, Auriacombe S, Poncet M, Portet F, Rouaud O, Ritchie K, Tzourio C, Dartigues JF. **Primary and secondary care consultations in elderly demented individuals in France. Results from the Three-City Study.** Dement Geriatr Cogn Disord 2008 26(5):407-15.

Adresse de l'auteur référant: INSERM, U897, Université Victor-Segalen Bordeaux 2, Bordeaux, France. Catherine.Helmer@isped.u-bordeaux2.fr

Analyse critique: Recours aux différents niveaux de consultation médicale (générale et spécialisée) des patients âgés déments en France.

Synthèse

L'objectif des auteurs était d'étudier les facteurs pouvant influencer le choix par les patients du type de praticien consulté (médecin généraliste ou médecins spécialistes : gériatre, neurologue, psychiatre, attachés ou non à un Centre Mémoire) pour le dépistage et la prise en charge des pathologies démentielles.

La population d'étude comprenait des sujets âgés pour lesquels un diagnostic de Maladie d'Alzheimer avait été posé (n=498).

Les résultats étaient issus de l'étude des 3 Cités (3C), enquête épidémiologique visant à estimer le risque de développer un déficit cognitif démentiel auprès d'une cohorte de 9294 patients âgés de plus de 65 ans.

Le recours à la consultation de médecine générale était principalement dépendant de l'âge du patient et de la conscience de celui-ci sur ses propres difficultés cognitives.

Le recours à un praticien spécialisé était principalement associé aux facteurs suivants : âge moins important, haut niveau d'éducation, perte d'autonomie pour les actes de la vie quotidienne plus marquée, ainsi que la conscience du patient sur ses troubles cognitifs.

Commentaires

La question soulevée par les auteurs est primordiale quand on sait l'importance de pathologies démentielles non détectées, par absence d'accès au dépistage, et insuffisamment prises en charge, par absence ou difficulté d'accès aux thérapeutiques existantes, quelles qu'en soient les raisons. L'étude présentée confirme, à ce titre, les résultats d'études antérieures.

A la lecture des résultats présentés, l'âge des patients, la conscience de la sévérité de leurs troubles cognitifs, ainsi que la sévérité de la perte d'autonomie (IADL \geq 3) semblent être des facteurs constants associés à un recours à une consultation médicale (indépendamment du type de praticien consulté). L'importance du déficit cognitif global (score total du MMSE) semble ne pas avoir d'incidence sur le type de praticien consulté.

La méthode permettant l'évaluation de la conscience du trouble est peu détaillée dans l'étude, or il serait probablement intéressant de savoir si la conscience des troubles se réfère plutôt aux difficultés cognitives ou au niveau de perte d'autonomie. De même, l'existence ou non d'une relation entre conscience du trouble et score total au MMSE serait informative.

Analysé par Renaud David, CMRR Nice

Mots-clés: Démence, Prise en charge

10. Kirkevold O, Engedal K. **Quality of care in Norwegian nursing homes - deficiencies and their correlates**. Scand J Caring Sci 2008 22(4):560-567.

Adresse de l'auteur référent: Norwegian Centre for Dementia Research, Vestfold Mental Health Care Trust, Tonsberg, Norway. oyvind.kirkevold@aldringoghelse.no

Analyse critique: Qualité des soins au sein des institutions Norvégiennes - déficiences et facteurs associés.

Synthèse

Cette étude propose une approche globale des déficiences relatives à la qualité des soins au sein des institutions Norvégiennes, l'objectif étant de déterminer quelles variables sont associées à une faible qualité des soins. Les auteurs présentent précisément la variable principale de cette étude qui évalue « le nombre de déficiences dans la qualité des soins ». Elle est constituée de 4 variables relatives aux contraintes existantes par rapport aux soins (contraintes matérielles, humaines, ...) et de 4 variables relatives à la qualité des soins (dépendant des besoins et désirs de la personne). Ces différentes dimensions ont été évaluées, sur la dernière semaine, au cours d'un entretien structuré avec l'aidant principal de chaque résident (un membre de la famille dans la majorité des cas) et un membre du personnel soignant. Plusieurs facteurs potentiellement associés à cette variable ont été testés par des analyses de régression univariées dans un premier temps. Les facteurs significatifs ont ensuite été introduits dans des modèles d'analyse de régressions multivariées multiniveaux, de façon à différencier les facteurs relatifs aux caractéristiques du patient (dépendance, troubles du comportement ...), et les facteurs relatifs au service de soins (type de structure : maison de retraite/ unité spécialisée, taille du service, ratio personnel/résidents, nombre de soignants qualifiés...). D'après les résultats de cette étude, pour plus de la moitié des résidents norvégiens, le nombre de déficiences dans la qualité des soins atteint au moins deux. Les facteurs les plus associés à ces déficiences sont la présence de troubles du comportement (agressivité), le niveau de dépendance pour les ADL, et la sévérité de la démence. Parmi les facteurs relatifs au service de soins, le ratio concernant le nombre de personnels soignant par rapport au nombre de résidents, ainsi que le type de structure (« maison de retraite » versus « unité spécialisée) ont également un impact significatif sur le niveau de qualité des soins.

Commentaires

L'originalité de cette étude se situe au niveau méthodologique. Une variable multicomposite a été élaborée sur la base des facteurs connus comme relatifs à la qualité des soins mais aussi à partir des recommandations nationales sur la qualité des soins. De plus, l'analyse multi-niveaux proposée dans cette étude a permis de différencier deux types de facteurs explicatifs : ceux liés aux caractéristiques du patient et ceux liés au service de soins. Ainsi, le niveau de qualité des soins a été considéré selon une approche plus globale, tout en différenciant différents niveaux d'explication. De tels résultats mériteraient néanmoins une analyse plus poussée, notamment dans la proposition d'amélioration des structures existantes, ou le développement des moyens de prise en charge en termes de personnel qualifié, proportionnellement au nombre de résidents.

Ce type d'étude serait utile en France, compte tenu du développement des institutions, et plus encore des unités spécialisées (unité Alzheimer...), qui, semble-t-il, apparaissent plus adaptées dans la prise en charge des personnes atteintes de démence. Cela permettrait de cibler les critères de qualité des soins à privilégier, dans la conception même de ce type de structure. Dans le contexte de prise en charge en Norvège, le ratio personnel/nombre de résidents apparaît être une variable déterminante pour la qualité des soins (plus que la qualification du personnel soignant). Ces données doivent néanmoins être reconsidérées dans le contexte de prise en charge en France, avec les difficultés qu'elle engendre actuellement.

Analysé par Valérie Bergua, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Qualité des soins, Norvège

11. Liedorp M, van der Flier WM, Hoogervorst EL, Scheltens P, Stam CJ. **Associations between Patterns of EEG Abnormalities and Diagnosis in a Large Memory Clinic Cohort.** Dement Geriatr Cogn Disord 2008 27(1):18-23.

Adresse de l'auteur référent: Alzheimer Center, Department of Neurology, VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands. m.liedorp@vumc.nl

Analyse critique: Associations entre anomalies à l'EEG et diagnostics dans une cohorte de clinique mémoire.

Synthèse

L'objectif est de décrire la prévalence des anomalies EEG focales et diffuses et de déterminer l'association entre ces anomalies et les diagnostics cliniques.

1116 patients consécutifs de clinique mémoire ont été inclus. Après un bilan complet (clinique, neuropsychologique, EEG et IRM), les diagnostics étaient, par ordre décroissant de fréquence : AD (34%), normal, MCI, pathologie psychiatrique, démence fronto-temporale, démence vasculaire et de démence à corps de Lewy.

Les EEG ont été interprétés visuellement, en aveugle des diagnostics cliniques, classés en 4 groupes : pas d'anomalie (40%), anomalies focales seulement (28%), anomalies diffuses seulement (12%) et anomalies focales et diffuses (20%).

Pour chaque catégorie d'EEG, les auteurs comparent la répartition des différents diagnostics par rapport à la répartition globale des diagnostics de l'ensemble de leur cohorte. Ils montrent une association significative entre type d'EEG et diagnostics.

Se basant sur la fréquence plus importante de certains diagnostics selon le type d'EEG, les auteurs concluent que globalement :

- un EEG normal est plus en faveur d'un diagnostic de plainte ou de pathologie psychiatrique ;
- des anomalies focales uniquement en faveur d'un MCI ;
- des anomalies diffuses en faveur d'un AD ;
- des anomalies focales et diffuses à la fois en faveur d'une démence à corps de Lewy, démence vasculaire ou AD.

Commentaires

Les auteurs évaluent ici un outil diagnostique, l'EEG. Cependant, l'analyse réalisée (comparaison de distribution) ne permet pas vraiment de quantifier les performances de l'EEG ; une analyse de type sensibilité/spécificité aurait été intéressante.

De plus, l'EEG est certes un examen relativement peu coûteux et non invasif, mais comme pour les autres outils diagnostiques, l'intérêt serait d'évaluer son apport diagnostique non pas de façon isolée, mais comparativement ou en association par rapport à ce qui existe déjà (et notamment la clinique et la neuropsychologie, non invasives également), pour évaluer ce qu'il apporte en plus.

Si l'EEG est analysé en aveugle du diagnostic, il n'y a cependant pas d'indépendance entre diagnostic et EEG, les résultats de l'EEG pouvant être pris en compte dans le diagnostic ; d'après les auteurs, ceci n'interfère pas de façon importante dans les résultats, le diagnostic étant multidisciplinaire.

Une erreur d'effectif dans ce papier et des tableaux pas complètement pertinents par rapport au texte (l'ajout des effectifs, au lieu des proportions uniquement), nuisent à une bonne compréhension.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: EEG, Mémoire

12. Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, Sonohara K, Nakai R, et al. **A randomized cross-over study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioural and psychological symptoms of dementia.** Int J Neuropsychopharmacol 2008 12(2):191-9.

Adresse de l'auteur référent: Department of Psychiatry, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba, 1-1-1, Tennodai Tsukuba City, Ibaraki, 305-8575, Japan. mizukami@md.tsukuba.ac.jp

Analyse critique: Une étude randomisée en cross-over sur le yokukansan, un traitement de la médecine traditionnelle japonaise, ou médecine Kampo, pour le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence.

Synthèse

La présente étude se propose de tester pour les symptômes psycho comportementaux (BPSD) de la démence, une nouvelle pharmacopée issue de la médecine japonaise Kampo, qui provient de la phytothérapie chinoise introduite au 5^{ème} siècle au Japon. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du TJ54 dans le traitement des BPSD des sujets déments, vivants à domicile ou en institution. 106 patients ont été sélectionnés sur plusieurs centres ou institutions, âgés de 55 à 85ans, ayant un score ≥ 6 pour au moins un item NPI, et pour lesquels soit un diagnostic de démence Alzheimer (MA), démence mixte ou démence à corps de Lewy (DLB) a été porté. Le schéma de l'étude est un *cross-over* avec randomisation soit dans le groupe A (TJ54 dans la période I et pas de traitement dans la période II) soit dans le groupe B (pas de traitement période I ou TJ54 période II). Chaque période avait une durée de 4 semaines. Les mesures d'efficacité étaient réalisées à l'état de base, à la fin de la période I (4 semaines), et à la fin de la période II (8 semaines), par la NPI, les IADL, l'index de Barthel pour les patients en institution (équivalent ADL), le MMS. Par ailleurs, le dosage de potassium sérique, et le degré d'œdème des membres inférieurs, ont été évalués du fait d'antécédents de pseudoaldostéronisme après traitement par le TJ54. L'échantillon de départ était de 103 patients, d'âge moyen 78.7 et de MMS 16(6) pour les patients à domicile et 78.5 et de score MMS 9.6 (6.8) pour les patients en institution. 72% des patients présentaient une MA, 3,4% une démence mixte, 24% une DLB. Les résultats montrent que la condition TJ54 est associée à une amélioration significative des scores NPI, quelle que soit la période (I ou II). Par ailleurs, l'effet du TJ54 se maintient après arrêt du traitement dans le groupe A (TJ54 puis pas de traitement). Aucun effet du TJ54 sur les ADL/IADL ou la cognition n'a été mis en évidence. Les domaines psycho comportementaux améliorés concernent les troubles psychotiques (délires, hallucinations), thymiques (dépression, anxiété, irritabilité), comportementaux (agitation, agressivité). Des effets secondaires ont été présents chez 6 patients, mais non majeurs, et qui ont régressé à l'arrêt du TJ54 (troubles gastro-intestinaux, hypokaliémie, œdème des jambes). Selon les auteurs, cette étude préliminaire suggère une efficacité du TJ54 dans le traitement des BPSD des patients déments, et une bonne tolérance pour les patients.

Commentaires

Ces résultats sont séduisants, d'autant plus que les auteurs nous montrent un effet du TJ54, sur un large spectre de symptômes psycho comportementaux présents chez les patients déments, sans effets secondaires majeurs, et sans effet rebond à l'arrêt du traitement.

Cependant les conclusions reposent sur des scores NPI pas clairs. Nous observons une grande discordance entre les effectifs présentés sur les scores globaux et les sous scores par domaines, ce qui laisse supposer beaucoup de données manquantes. Par conséquent, cette étude préliminaire n'est pas suffisamment convaincante, et il est nécessaire d'attendre l'essai suivant - randomisé contrôlé contre placebo- et sur un large effectif, annoncé par les auteurs.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Médecine traditionnelle, Kampo, Démence

13. Postuma RB, Gagnon JF, Vendette M, Fantini ML, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. **Quantifying the risk of neurodegenerative disease in idiopathic REM sleep behavior disorder.** Neurology 2008 (Online January 7th)

Adresse de l'auteur référant: Department of Neurology, L7-305 Montreal General Hospital, 1650 Cedar Ave., Montreal, Quebec, Canada. H3G 1A4. ronald.postuma@mcgill.ca

Analyse critique: Risque de maladie neuro-dégénérative associé aux troubles du comportement en sommeil paradoxal de forme idiopathique (TCSP).

Synthèse

Contexte. Cette forme de TCSP (caractérisée par une perte d'atonie pendant le sommeil paradoxal conduisant à une activité motrice excessive souvent en rapport avec le contenu d'un rêve) pourrait représenter un marqueur pré-clinique de pathologies neuro-dégénératives (notamment maladie de Parkinson (MP) et démence à corps de Lewy (DCL)), en lien avec un dépôt d' α -synucléine.

Objectif. Evaluer le risque de maladie neuro-dégénérative (MP ou démence) à 5, 10 et 12 ans chez des sujets atteints de TCSP de forme idiopathique.

Méthode. Etude longitudinale menée sur 93 patients québécois ayant un diagnostic de TCSP confirmé par polysomnographie, recrutés et suivis dans un centre du sommeil, sans symptôme de maladies neuro-dégénératives à l'inclusion et suivis au moins 1 an.

Résultats. Les patients étaient âgés en moyenne de 65 ans, étaient dans 80% des cas des hommes ; la durée moyenne entre les symptômes et le diagnostic de TCSP était de 7,2ans. Sur les 93 patients, 26 (28%) ont développé une maladie neuro-dégénérative, dont plus de la moitié une MP (15 cas, dont 14 idiopathiques). Sur les 11 démences, 7 étaient des DCL et 4 des MA (en fait probablement des DCL). Le risque était de 18% à 5ans, 41% à 10 ans et 52% à 12 ans et n'était pas influencé par l'âge, le sexe et la durée des TCSP.

Commentaires

Cette étude confirme bien que les TCSP de forme idiopathique précèdent souvent les maladies neuro-dégénératives notamment de MP. Ces symptômes pourraient être utilisés comme marqueur précoce, permettant notamment une prise en charge et un suivi adaptés. Ces résultats pourraient également contribuer à une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces maladies neuro-dégénératives.

On peut regretter d'ailleurs l'absence de discussion sur les hypothèses physiopathologiques. Selon les auteurs, cet article contribue à la littérature sur le sujet par une taille d'échantillon plus importante (mais seulement 93 patients), un suivi des patients plus long et une méthode statistique moins simpliste.

A noter que les patients sont en moyenne suivis près de 5 ans, mais ceux n'ayant pas développé de MP ou de démence, ont été suivis 1 an de moins que les autres. N'y a-t-il pas ici un risque de sous-estimation du risque, expliquant en partie les plus faibles risques observés par rapport à la littérature ?

Enfin, on ne comprend pas très bien comment un suivi moyen de 5 ans permet d'étudier le risque de maladie à 12 ans ; on suppose qu'il s'agit en fait du risque depuis les premiers symptômes déclarés de TCSP.

IL est intéressant de noter une possible amélioration du diagnostic de maladie neuro-dégénérative chez ces patients en l'espace de 10 ans. Le délai diagnostic moyen depuis les premiers symptômes de TCSP était de 10 ans sur la période 1989-1996 contre 5.7 ans entre 2004-2006, peut être justement grâce à une meilleure reconnaissance des TCSP et du sur-risque associé.

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie neuro-dégénérative, Sommeil

14. Raffaitin C, Gin H, Empana JP, Helmer C, Berr C, Tzourio C, Portet F, Dartigues JF, Alperovitch A, Barberger-Gateau P. **Metabolic Syndrome and Risk for Incident Alzheimer's Disease or Vascular Dementia: The Three - City Study**. Diabetes Care 2009 32(1):169-74

Adresse de l'auteur référent: Diabetology-Nutrition Unit, University Hospital of Bordeaux, Pessac, F-33604 France. Christelle.Raffaitin@isped.u-bordeaux2.fr

Analyse critique: Syndrome métabolique et risque de survenue de Maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire : l'étude des Trois Cités.

Synthèse

Les associations entre le syndrome métabolique (SMet), ses composants individuels et le risque de survenue de démence ainsi que ses différents sous-types, sont contradictoires. 7087 sujets âgés de 65 ans et plus ont été recrutés à partir de la cohorte des 3 Cités. Les risques relatifs pour les démences incidentes sur 4 ans - et ses sous-types (démence vasculaire et MA) - associés avec le SMet et ses composantes individuelles (HTA, tour de taille élevé, taux de TG élevé, bas taux de HDL-cholestérol et glycémie élevée) ont été séparés dans des modèles de Cox différents. Le SMet était présent chez 15,8% des participants.

La présence d'un SMet accroît le risque de démence vasculaire incidente mais pas de MA pendant 4 ans, indépendamment des caractéristiques socio-démographiques et de l'allèle ApoE ε4. Un taux élevé de TG était le seul composant du SMet significativement associé avec l'incidence des démences de toutes causes et les démences vasculaires, même après ajustement sur le génotype ApoE. Le diabète, mais pas la glycémie, était significativement associé avec les démences toutes causes et les démences vasculaires.

La relation observée entre le fort taux de TG, le diabète et les démences vasculaires insiste sur le besoin de dépistage et de traitement des facteurs de risques vasculaires chez les personnes âgées dans le but de prévenir les probables démences cliniques.

Commentaires

Des études concernant les facteurs vasculaires tels que l'hypertension, l'obésité, la dyslipidémie, les taux de triglycérides et le faible taux de HDL-cholestérol, et leur association avec les démences sont disponibles. Ces différents facteurs, définissant le syndrome métabolique, sont connus pour augmenter le risque de maladies cardiovasculaires mais restent cependant peu étudiés pour leur relation avec le risque de démence ou la survenue d'une démence. C'est ce qui fait l'originalité de cette étude.

Elle a donc été réalisée avec les données disponibles de la cohorte française des 3 Cités (Bordeaux, Dijon, Montpellier). Malgré les décès et perdus de vue, l'échantillon sur lequel porte cette analyse reste grand : plus de 7000 sujets âgés de 65 ans et plus. Elle permet de mettre en évidence l'association entre la présence d'un SMet et un risque accru de développer une démence vasculaire mais pas les démences toutes causes ni la maladie d'Alzheimer.

Ces résultats suggèrent que le concept de SMet ne donne probablement pas de valeur supplémentaire dans la prédiction du développement de la démence par rapport à ses composants individuels.

L'association trouvée entre le taux élevé de triglycérides à l'inclusion et le risque incident de démence est une donnée originale de cet article car peu d'études avaient jusque là investigué l'hypertriglycéridémie et sa relation avec la démence.

Analysé par Maëlen Guerchet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Syndrome métabolique, Obésité

15. Stine-Morrow EA, Parisi JM, Morrow DG, Park DC. **The effects of an engaged lifestyle on cognitive vitality: A field experiment.** Psychol Aging 2008 23(4):778-786.

Adresse de l'auteur référant: Department of Educational Psychology, Beckman Institute, University of Illinois at Urbana-Champaign, Champaign, IL 61820-6990, USA. eals@illinois.edu

Analyse critique: Les effets d'un style de vie engagé dans la vitalité cognitive : Un domaine d'expérimentation.

Synthèse

Justification : Il y a, à ce jour, peu ou pas de preuves évidentes que l'accumulation des effets de l'expérience et de la stimulation mentale durant la vie puissent réduire les déclin de la vieillesse, comme le prédit l'hypothèse de l'exercice mental. Pour tester efficacement celle-ci, il faudrait une expérimentation dans laquelle il y ait une répartition au hasard des groupes expérimentaux et de contrôle, et un contrôle approfondi des conditions de traitement, pour s'assurer des différences dans l'exercice mental.

Objectif : Peut-on trouver une preuve évidente d'un lien causal entre un style de vie engagé stimulant l'exercice mental et des changements dans le domaine de la cognition ?

Méthode : Dans le cadre d'un programme intitulé *Senior Odyssey*, on demande à 150 volontaires âgés recrutés à domicile et en maison de retraite, et répartis en un groupe expérimental (n=87) et un groupe contrôle (n=63), de changer (parfois radicalement) de mode de vie dans de nombreux domaines, de façon à ne pas tester qu'un seul mécanisme opératoire, mais plusieurs. Lors du pré-test (composé d'une batterie de tests cognitifs et psychosociaux), il n'y a pas de différences significatives entre les 2 groupes au niveau de l'âge (de 59 à 93 ans pour le groupe expérimental (m= 73. 0 ans); de 58 à 91 ans pour le groupe contrôle (m= 72. 0 ans), des années de scolarité (16 ans pour les 2 groupes), du vocabulaire, et de la vitesse de traitement mesurée dans des épreuves de comparaisons de lettres et de modèles. A la suite du pré-test, les sujets du groupe expérimental sont répartis en équipes de 5 à 7 personnes. Durant 5 mois, elles se rencontrent de manière formelle et informelle avec, comme objectif, la préparation d'un tournoi (mettant en jeu diverses performances) où devront s'affronter les enfants, les seniors, leurs familles et leurs amis. Pour chaque équipe, il y a 20 rencontres formelles avec un animateur qui utilise un ensemble de présentations PowerPoint (les mêmes pour toutes les équipes). Ces PPT présentent, à chaque fois, un ensemble de problèmes destinés à exercer une ou plusieurs capacités précises (la vitesse, le travail de mémoire, le raisonnement, le processus visuo-spatial, la pensée divergente), des types de problèmes particuliers (par ex un rébus,) et des problèmes de difficultés variables. Les animateurs invitent à utiliser différentes stratégies pour trouver des solutions (par ex : réponses libres, chacun son tour, compétition entre paires ou triades). Ils ne donnent jamais aux participants une instruction explicite de stratégie. Au contraire, ceux-ci sont confrontés à une diversité de problèmes convergents et divergents et encouragés à prendre des risques dans la suggestion de solutions et de se « chiper » les idées les uns aux autres, comme s'ils se préparaient au tournoi.

Principaux résultats : Sur les 87 participants du groupe expérimental, 64 participent le programme et travaillent avec leurs équipes pour préparer le tournoi. Leur présence aux sessions hebdomadaires est fortement variable (de 6 à 20 sessions). En moyenne, les sujets assistent au $\frac{3}{4}$ des sessions formelles, le nombre de sessions fréquentées pouvant être prévu par certaines variables du pré-test, comme la vitesse, le raisonnement inductif, une fluidité d'association de mots plus élevée. Quant aux différences pré-test/post-test, groupe contrôle/groupe expérimental, elles vont majoritairement dans les directions attendues : le groupe expérimental montre un changement positif par rapport au groupe de contrôle. Celui-ci est lié, plus particulièrement, à la vitesse, au raisonnement inductif et à la pensée divergente, mais pas à la mémoire de travail ou au processus visuo-spatial. L'importance de

la participation, calculée en nombre de sessions fréquentées, a aussi un lien significatif, dans le groupe expérimental, avec l'augmentation de la composante fluide. Au contraire des études sur l'entraînement, l'engagement dans un environnement intellectuellement stimulant (comme le fait le programme Odyssey) montre bien, selon les auteurs, un changement dans de multiples facettes de la cognition, et ce, en l'absence d'entraînement explicite des aptitudes. Ils en concluent que « l'engagement engendre une auto - direction dans la réussite d'objectifs personnellement significatifs qui sont reconnus et soutenus par la communauté. Un tel contexte suscite l'exercice des capacités individuelles au service de ces objectifs plus larges. De même, un style de vie engagé stimule la vitalité cognitive en amenant une pratique soutenue de multiples capacités dans le temps. »

Commentaires

Il faut du temps pour pénétrer dans cet article et se familiariser avec la pensée des auteurs, leurs expressions et leurs présupposés théoriques. Il y a des maladresses, des résultats insuffisamment développés ou détaillés, des statistiques qui auraient pu être plus affinées, avec des procédures mieux expliquées.

Cependant, il y a, aussi, des propositions et des intuitions particulièrement pertinentes, dont une qui rejoint directement une question que nous nous posons, avec d'autres, depuis plusieurs années : « dans la mesure où, dans la vieillesse, les normes culturelles réduisent les occasions d'activités intellectuellement stimulantes, nous perpétons peut-être un contexte qui viendrait exacerber les déclinés liés à la sénescence, dans le domaine de la cognition ».

Les résultats obtenus par les auteurs ne permettent pas de conclusions définitives sur cette question. Leur échantillon est modeste, avec un problème d'absentéisme dans le groupe expérimental, leur étude porte sur un temps trop limité, et ils ne savent rien de l'effet à plus long terme de leur programme.

Néanmoins, ils ouvrent plus qu'une simple piste, et invitent à des travaux plus approfondis, sur des populations plus vastes. Il semblerait que l'immersion dans un travail complexe, dans des loisirs, dans des activités volontaires, du moment qu'elles sont soutenues par des environnements qui motivent et poussent à s'engager dans des objectifs déterminés, a un effet non négligeable sur une amélioration globale des fonctions cognitives, en l'absence d'un entraînement spécifique

Analysé par Jean Bouisson, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Neuropsychologie, Cognition, Style de vie

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. Becker RE, Greig NH, Giacobini E. **Why do so many drugs for Alzheimer's disease fail in development? Time for new methods and new practices?** J Alzheimers Dis 2008 Base;15(2):303-25.

Analysé par Claire Gervais, CMRR Nice

Mots-clés: Essai thérapeutique, Prescrire

2. Dahl AK, Lopponen M, Isoaho R, Berg S, Kivela SL. **Overweight and obesity in old age are not associated with greater dementia risk.** J Am Geriatr Soc 2008 Base;56(12):2261-6.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Obésité, Facteurs de risque

3. Mittelman MS, Brodaty H, Wallen AS, Burns A. **A three-country randomized controlled trial of a psychosocial intervention for caregivers combined with pharmacological treatment for patients with Alzheimer disease: effects on caregiver depression.** Am J Geriatr Psychiatry 2008 Base;16(11):893-904.

Analysé par Thomas Lavaud, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Aidant, Dépression, Coût

4. Zhu CW, Leibman C, McLaughlin T, Scarmeas N, Albert M, Brandt J, Blacker D, Sano M, Stern Y. **The effects of patient function and dependence on costs of care in Alzheimer's disease.** J Am Geriatr Soc 2008 Base;56(8):1497-1503.

Analysé par Thomas Lavaud, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Maladie d'Alzheimer, Dépendance, Coût