

BiblioDémences

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

Volume 6, Numéro 10 (octobre 2009)

Nombre de références retenues pour ce numéro :15

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

La base de données BiblioDem enrichie chaque mois des informations présentées dans les bulletins est disponible sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.citeulike.org/group/10455/library>

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

Mots-clés. Chaque référence a été indexée, les termes retenus (sans accent) permettent d'interroger la base de données cumulative BiblioDem.

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. Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. **Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease.** *Neurology* 2009 73(9):674-680.

Adresse de l'auteur référent: RICHARD, F, UNIV LILLE NORD FRANCE, INSERM, UMR 744, INST PASTEUR, 1 RUE CALMETTE, F-59019 LILLE, France. florence.richard@pasteur-lille.fr

Analyse critique: Le traitement des facteurs de risque vasculaire est associé à un déclin cognitif plus lent de la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Justification : Les facteurs de risque vasculaires (FDRV) classiques tels que l'hypertension artérielle (HTA), les dyslipidémies, le diabète, le tabagisme, et la présence d'une pathologie athérosclérotique ont tous été associés à un risque plus élevé de développer une maladie d'Alzheimer (MA). L'hypertension artérielle et l'angor ont été également associés à un déclin cognitif plus rapide chez des patients atteints par la MA.

Objectifs : L'objectif de cette étude consistait à déterminer si le traitement des FDRV était associé ou non à une progression plus lente du déclin cognitif chez des malades Alzheimer indemnes de pathologie cérébro-vasculaire (PCV).

Méthodes : 301 patients présentant l'ensemble des critères suivants ont été inclus dans cette étude : inscrits sur le registre informatisé de la consultation mémoire du CHU de Lille, première consultation entre 1997 et 2003 (inclus), suivi régulier tous les 6 à 12 mois, dernière visite précédant la date du 1er Janvier 2007, au moins 2 MMSE réalisés au moins à 6 mois d'intervalle, diagnostic de MA selon les critères NINCDS-ADRDA. A la première visite, l'ensemble des FDRV était recherché par l'interrogatoire des antécédents, l'examen clinique et des examens complémentaires biologiques et radiologiques (TDM ou IRM cérébrale). Chaque FDRV était considéré comme traité si le patient recevait un traitement spécifique. Les patients ont été divisés en 3 groupes : 1) patients avec aucun FDRV traité (n = 72), 2) patients avec quelques FDRV traités (n = 119), et 3) patients avec tous les FDRV traités (n = 89). Le déclin cognitif moyen annuel était déterminé par la différence entre MMSE initial et MMSE final divisée par le temps de suivi exprimé en années. L'analyse statistique a porté sur une comparaison des différents paramètres étudiés entre les 3 groupes.

Résultats : Le MMS moyen à la première visite était identique entre les 3 groupes. Après ajustement des facteurs confondants, le déclin cognitif évalué par le MMSE au cours de la période d'étude différait entre les 3 groupes ($p < 0.0001$). Le déclin était plus lent dans le groupe de malades avec tous les FDRV traités que dans le groupe avec aucun FDRV traité ($p < 0.002$). L'analyse individuelle des FDRV montrait que seul le traitement des dyslipidémies était significativement associé à un déclin cognitif plus lent ($p = 0.003$), et que le non traitement d'une athérosclérose était associé à un déclin cognitif plus rapide ($p = 0.02$), alors même que le traitement de l'athérosclérose ne modifiait en rien l'évolution cognitive.

Commentaires

Article qui ne trompe pas le lecteur car tout est dit ou presque dans le titre. Pour autant, cet article, facile à lire, parvient à intéresser le lecteur, tant par les résultats obtenus que par la qualité du travail méthodologique. Même si cette étude est rétrospective et observationnelle, elle apporte une contribution importante dans la recherche de cibles de prise en charge ayant un effet "disease-modifying" dans la maladie d'Alzheimer.

Dans la rédaction de cet article, les auteurs ont pris soin de détailler avec précision la méthodologie de cette étude, et plus particulièrement l'ensemble de l'analyse statistique, de lecture plus difficile pour un non statisticien, de façon à éclairer la compréhension et la valeur scientifique des résultats obtenus. Ainsi, grâce à la qualité du registre lillois de malades suivis en consultation mémoire, les auteurs parviennent à montrer un lien statistique significatif entre la mise en place d'un traitement de tous les FDRV et un déclin cognitif plus lent. Avant que le lecteur n'ait eu le temps de clamer que "lien" n'équivalait pas à "cause", les auteurs s'empressaient d'écrire que cette étude ne permettait, en aucun cas, de démontrer le rôle direct du traitement de tous les FDRV chez les patients Alzheimer (sans PCV) dans l'observation d'un déclin cognitif plus lent. La conclusion reste toutefois sans surprise quant aux perspectives d'une telle étude, les auteurs indiquant la nécessité de réaliser des essais thérapeutiques contrôlés randomisés pour confirmer le lien statistique observé.

Analysé par Nadir Kadri, CMMR Haute-Normandie

Mots-clés: MA; Déclin cognitif; Risques vasculaires; Hypertension;

2. Drijgers RL, Aalten P, Winogrodzka A, Verhey FRJ, Leentjens AFG. **Pharmacological Treatment of Apathy in Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review.** *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2009 28(1):13-22.

Adresse de l'auteur référent: LEENTJENS, AFG, MAASTRICHT UNIV, MED CTR, DEPT PSYCHIAT, POB 5800, NL-6202 AZ MAASTRICHT, NETHERLANDS. a.leentjens@np.unimaas.nl

Analyse critique: Traitements pharmacologiques de l'apathie dans les pathologies neurodégénératives: Revue systématique de la littérature

Synthèse

L'objectif de cette revue de la littérature était d'évaluer l'efficacité des traitements pharmacologiques de l'apathie chez les patients souffrant d'une pathologie neurodégénérative.

La méthode est celle d'une revue systématique de la littérature concernant les études évaluant les effets des traitements pharmacologiques à partir des données accessibles via Pubmed. Les articles ont été sélectionnés en fonction des titres et abstracts et les critères d'inclusion demandaient que les études concernent des patients souffrant d'une pathologie neurodégénérative avec pour objectif d'évaluer les effets d'un traitement pharmacologique. L'apathie devait être considérée en tant que résultat principal et secondaire. Les études ont été classifiées en fonction du niveau de preuve suivant les niveaux d'évidence des « Evidence Based Medicine » (Oxford Centre 2001).

Les résultats de la recherche ont permis d'inclure 35 études : 2 méta-analyses, 13 essais contrôlés randomisés (RCTs), 14 études ouvertes, 5 séries de cas et un « case report ». 24 études évaluaient les effets d'inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase, 5 ceux du méthylphénidate et 6 portaient sur d'autres traitements. La plupart des essais contrôlés randomisés concernant les Inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase montraient une amélioration légère mais significative de la symptomatologie apathique.

Les auteurs concluent de cette revue que même si certaines médications semblent prometteuses, les données actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à l'efficacité des traitements pharmacologiques étudiés sur l'apathie chez les patients présentant une pathologie neurodégénérative. De larges études contrôlées randomisées évaluant les effets de traitements sur l'apathie comme objectif principal s'avèrent nécessaires.

Commentaires

Cette revue est la première, à notre connaissance, à recenser les études avec pour objectif principal ou secondaire d'évaluer les effets des traitements pharmacologiques de l'apathie dans les pathologies neurodégénératives. Si la méthodologie utilisée s'avère très rigoureuse dans ce travail, les résultats ne permettent pas de conclure à l'intérêt certain d'une ou plusieurs médications dans cette indication. Seule une RCT se proposait d'étudier les effets d'un traitement médicamenteux sur l'apathie comme objectif primaire. Si les résultats retrouvés peuvent dans certains cas avoir été en faveur d'un intérêt modéré des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, des extraits Ginkgo biloba ou encore du méthylphénidate, il apparaît indispensable de conduire de plus vastes études comparatives contrôlées randomisées ayant pour objectif principal d'évaluer l'intérêt de médications dans le traitement de l'apathie chez les patients souffrant d'une pathologie neurodégénérative. Les limites de ce travail sont des conséquences directes du type « revue » dans la mesure où les conclusions sont nécessairement dépendantes de la qualité des études incluses et de leurs biais éventuels. Ainsi, les outils d'évaluation de l'apathie varient selon les études et les critères d'efficacité demandent à être précisés. De plus, les études considérées ne précisent pas nécessairement la sévérité de l'atteinte neurodégénérative alors que la relation entre apathie et sévérité des troubles cognitifs apparaît établie et l'influence réciproque doit donc être prise en compte pour estimer l'efficacité d'un traitement. De même, étudier l'efficacité d'un traitement pharmacologique dans l'apathie chez les patients présentant une pathologie neurodégénérative demande de prendre en considération les autres symptômes neuropsychiatriques. Cette revue souligne donc le manque de données concernant les traitements médicamenteux efficaces dans le traitement de l'apathie dans les troubles neurodégénératifs et l'importance d'études ayant ce sujet pour objectif principal.

Analysé par Emanuel Mulin, CMRR Nice

Mots-clés: Apathie;Pathologies neurodegeneratives;Traitement;Revue de la litterature;

3. Hakansson K, Rovio S, Helkala EL, Vilksa AR, Winblad B, Soininen H, Nissinen A, Mohammed AH, Kivipelto M. **Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study - art. no. b2462.** British Medical Journal 2009 339:B2462-B2462.

Adresse de l'auteur référent: KIVIPELTO, M, KAROLINSKA INST, KI ALZHEIMERS DIS RES CTR, DEPT NVS, S-14186 HUDDINGE, SWEDEN Mia.Kivipelto@ki.se

Analyse critique : Association entre le statut marital en milieu de vie et les fonctions cognitives après 65 ans: étude de cohorte en population.

Synthèse

Cette étude a pour objectif d'analyser la relation entre le statut marital en milieu de vie et les fonctions cognitives environ 21 ans plus tard. Le statut marital de 30 000 sujets, âgés de 30 à 59 ans, a initialement été recueilli dans 4 études en population réalisées en Finlande. Après 21 ans en moyenne, un échantillon de 1449 survivants a été revu. Les performances cognitives ont été évaluées et un screening de la démence a été réalisé en 3 étapes. Une démence a été diagnostiquée chez 61 sujets et un MCI chez 82 sujets.

Les auteurs ont analysé séparément le risque de MCI, le risque de "déficit cognitif" (=MCI ou démence) et le risque de démence type Alzheimer. Les sujets sans partenaire en milieu de vie ont 2 fois plus de risque de MCI et de "déficit cognitif", particulièrement les veufs avec un risque multiplié par 3. Le risque le plus augmenté concerne les sujets sans partenaire, ni en milieu de vie ni plus tard (risque multiplié par 3) ; le risque est plus modérément augmenté (OR=1.6, à la limite de la significativité) pour les sujets en couple en milieu de vie et sans partenaire plus tard. Les analyses de sous-groupes montrent :

- 1) Que les risques semblent plus augmentés chez les hommes que chez les femmes ;
- 2) Que parmi les sujets sans partenaires, les risques semblent plus augmentés chez les veufs ;
- 3) Que l'augmentation de risque chez les veufs et divorcés semblent plus importante chez les porteurs de l'Apoε4.

Commentaires

Cette étude présente l'avantage de s'intéresser au statut marital de nombreuses années avant le déclin cognitif. Plusieurs explications de l'association mise en évidence sont proposées par les auteurs.

1) Premièrement, le statut marital pourrait avoir un effet en renforçant la réserve cognitive. Néanmoins il est difficile d'individualiser un effet propre du statut marital d'un effet lié à d'autres facteurs, activités et relations sociales ou d'habitudes de vie notamment ; cet article ne prend malheureusement pas en compte ces facteurs et ne permet donc pas de trancher.

2) Une autre explication proposée par les auteurs, plutôt qu'un effet bénéfique d'une vie à deux, est un effet délétère du veuvage (effet "biologique" lié au stress du veuvage). Cette hypothèse reste à démontrer car les études précédentes ayant analysé le statut marital ne pointent pas les veufs comme particulièrement à risque. Les auteurs émettent également une hypothèse de vulnérabilité génétique (Apoε4+) ; là encore, il faut rester très prudent car cette hypothèse est faite à partir de résultats d'analyses de sous-groupes comparant des risques avec de très larges intervalles de confiance, sans qu'une interaction ne soit réellement testée.

Néanmoins, en pratique, le statut marital est très facile à recueillir par un médecin généraliste et pourrait permettre d'identifier des personnes à plus grand risque d'évoluer vers une démence, afin de leur proposer suffisamment tôt des stratégies préventives et notamment de les inciter à développer des activités sociales.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Statut marital;Fonctions cognitives;

4. Iacono D, Markesbery WR, Gross M, Pletnikova O, Rudow G, Zandi P, Troncoso JC. **The Nun Study Clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life.** *Neurology* 2009 73(9):665-673.

Adresse de l'auteur référent: TRONCOSO, JC, JOHNS HOPKINS UNIV, SCH MED, DEPT PATHOL, DIV NEUROPATHOL, ROSS BLDG 558,720 RUTLAND AVE, BALTIMORE, MD 21205 USA. troncoso@jhmi.edu

Analyse critique: Maladie d'Alzheimer cliniquement silencieuse, hypertrophie neuronale et capacités linguistiques à l'adolescence.

Synthèse

La *Nun study* est une étude de cohorte prospective de 678 sœurs de la congrégation de Notre Dame ayant accepté d'être suivies et de donner leur cerveau à leur décès.

Les auteurs ont comparé la taille des neurones de la zone CA1 de l'hippocampe de dix sujets présentant une maladie d'Alzheimer clinique et histologique (AD), de cinq sujets MCI, de dix sujets cliniquement normaux avec lésions de maladie d'Alzheimer (ASYMAD) et de treize sujets normaux sur le plan clinique et histologique (C).

La taille des neurones est significativement plus élevée dans le groupe ASYMAD par rapport aux autres groupes, et plus basse chez les sujets AD. Cette hypertrophie du corps neuronal et du noyau serait une compensation de la pathologie Alzheimer permettant au sujet de résister à la maladie, notamment par la présence de réseaux neuronaux plus développés avec un nombre de synapse plus important.

Les performances linguistiques des sœurs au moment de leurs vœux, notamment dans la densité des idées exprimées, sont également liées à la taille des corps neuronaux traduisant le développement de capacité de réserve.

Commentaires.

Ces travaux sont un argument supplémentaire pour la théorie des capacités de réserve permettant la compensation des lésions dans la maladie d'Alzheimer. Ils montrent une fois de plus tout l'intérêt qu'il y a à constituer des cohortes avec don de cerveau, mais aussi la difficulté et le temps mis pour obtenir 38 cerveaux parmi les 678 sujets. La faible taille de l'échantillon incite d'ailleurs à la prudence.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MA;Nun Study;Hypertrophie neuronale;Adolescence;

5. Jonsson L, Wimo A. **The Cost of Dementia in Europe A Review of the Evidence, and Methodological Considerations.** *Pharmacoeconomics* 2009 27(5):391-403.

Adresse de l'auteur référent: JONSSON, L, I3 INNOVUS, KLARABERGSGATAN 90,HUS D, S-11164 STOCKHOLM, SWEDEN. Linus.jonsson@i3innovus.com

Analyse critique: Le coût de la démence en Europe, Une revue de la littérature et considérations méthodologiques.

Synthèse

L'objet de cet article est de réaliser une synthèse des estimations du coût de la démence, en particulier de la Maladie d'Alzheimer, dans 9 pays européens (Belgique, France, Allemagne, Italie, Espagne, Royaume-Uni, Danemark, Suède et Finlande) et une région : la Scandinavie.

Les auteurs rappellent dans un premier temps que la qualité et l'exhaustivité dans la prise en compte des coûts ne suffisent pas à obtenir une estimation correcte du coût de la démence. La progression de la maladie implique une détérioration de la cognition, des capacités physiques et psychologiques pouvant par ailleurs être compensée par des traitements ralentissant cette progression. Une estimation du coût de la démence s'établit sur un horizon temporel suffisamment long et doit tenir compte de la sévérité de la maladie. 16 articles sont sélectionnés pour cette analyse, dont deux français. Les coûts sont convertis en euros (année 2005) selon la parité de pouvoir d'achat. 12 études portent sur des malades Alzheimer. Les coûts sont stratifiés selon le MMSE pour 12 études également.

Toutes les études montrent une relation forte entre la sévérité de la maladie et les coûts des soins. Les coûts pris en compte relèvent du secteur médical (14/16 études), du secteur médico-social (15/16) et de l'aide informelle (12/16). Le détail des résultats montre que le coût moyen par patient et par an s'élève à 28000€, estimation de coût allant de 6400€ pour la France à 64400€ pour le Royaume-Uni. La part de l'aide informelle dans le total des coûts va de 8% pour la Belgique à 81% pour l'Espagne. Les analyses pour la France montrent un coût des soins médicaux de 2200€ pour Souëtre (4900€ pour Rigaud), 1946€ pour le secteur médico-social (4151€ pour Rigaud), et une part de l'aide informelle de 36% pour Souëtre et 61 % pour Rigaud.

Conclusion : La démence, et en particulier la Maladie d'Alzheimer, a aujourd'hui un impact économique très lourd. Ce poids risque de prendre une proportion considérable dans les prochaines années du fait de l'augmentation de la part des personnes âgées dans les différents pays européens.

Commentaires

Cet article permet de présenter une bonne synthèse des estimations du coût de la démence dans différents pays européens. Il permet en particulier de mettre en valeur l'importance de l'aide informelle dans la prise en charge des malades déments.

Ces résultats doivent néanmoins être considérés avec précaution. La prise en charge d'une personne âgée varie d'un pays à l'autre, dépendant du système de financement, de l'organisation des soins et du volume des ressources utilisées. Des problèmes se posent également au niveau méthodologique. La valorisation de l'aide informelle en est le meilleur exemple (valorisation par le coût de remplacement ? par le PIB par tête ? par le taux de salaire moyen ?).

Les auteurs recommandent d'ailleurs l'utilisation d'un instrument valide (en l'occurrence la RUD) pour évaluer le temps passé par l'aidant.

Analysé par Thomas Lavaud, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Demence;Coût;Europe;Revue de la littérature;

6. Papaliagkas VT, Anogianakis G, Tsolaki MN, Koliakos G, Kimiskidis VK. **Progression of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: Improved Diagnostic Value of the Combined Use of N200 Latency and beta-Amyloid(1-42) Levels.** Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2009 28(1):30-35.

Adresse de l'auteur référant: PAPALIAGKAS, VT, ARISTOTLE UNIV THESSALONIKI, FAC MED, DEPT EXPT PHYSIOL, GR-54124 THESSALONIKI, GREECE. vpapal@auth.gr

Analyse critique: Intérêt diagnostique de l'association des potentiels évoqués auditifs (PEA) tardifs (onde N200) et de la concentration des biomarqueurs du LCR β amyloïde 1-42) dans la progression du MCI vers la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Évaluer si l'association de la réalisation de potentiels évoqués auditifs (PEA), (en particulier l'onde N200) et de l'analyse de la concentration des biomarqueurs du LCR (β amyloïde 1-42) chez des patients présentant un MCI permet de déterminer ceux qui vont évoluer vers la maladie d'Alzheimer au bout d'1 an.

Méthode : Une ponction lombaire et des PEA tardifs ont été réalisés chez 53 patients présentant un MCI (selon les critères définis par PETERSEN (1999)). L'évaluation initiale de ces patients comportait également leur histoire médicale, un examen neurologique, psychiatrique et un MMS. Au bout de 11 mois, un bilan neuropsychologique et des PEA ont été refaits. Parmi les 53 patients, 20 ont bénéficié d'une deuxième ponction lombaire lors de l'évaluation finale. Au cours de la période de suivi d'1 an, 5 patients ont présenté une maladie d'Alzheimer. Quatre de ces patients ont eu une deuxième ponction lombaire.

Résultats : les patients qui présentaient un MCI ayant évolué vers une maladie d'Alzheimer avaient un taux de β amyloïde (1-42) dans le LCR significativement moins élevé. La valeur seuil de 472 pg/ ml de β amyloïde permettait de différencier les deux populations avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 77,1 %. Pour les PEA tardifs, seule l'onde N200 était significativement différente entre le groupe MCI stable et MCI évoluant vers une maladie d'Alzheimer. La valeur seuil de 287 ms permettait de différencier les deux populations avec une sensibilité de 100 % et une spécificité de 91 %.

Lorsque les auteurs combinaient la mesure de la N200 et de la concentration en β amyloïde, ils différenciaient les 2 populations (MCI stable et MCI évoluant vers une maladie d'Alzheimer) avec une sensibilité et une spécificité de 100 %. Aucune différence significative n'a été retrouvée pour les valeurs de β amyloïde dans le LCR ni pour la latence de N200, mesurées lors de l'évaluation initiale et finale (entre 6 et 22 mois).

Commentaires

Étude intéressante qui montre, pour la première fois, que l'association de deux critères, l'un biologique, et l'autre électrophysiologique pourrait permettre de différencier les patients MCI qui vont rester stables de ceux qui vont évoluer vers la maladie d'Alzheimer. Des études précédentes ont montré l'intérêt de chacun des 2 critères isolés.

La réalisation de ces 2 examens permettrait de faire le diagnostic de maladie d'Alzheimer avec certitude à un stade précoce. Cependant, dans cette étude, le nombre de patients ayant développé une maladie d'Alzheimer est faible (5, seulement) et l'étude est de trop courte durée. Une étude à plus large échelle et sur une durée plus longue est donc nécessaire.

L'utilisation de ces critères permettrait de mieux définir la population MCI, de sélectionner ceux qui vont évoluer vers une maladie d'Alzheimer pour mettre en route des essais thérapeutiques.

La réalisation de PEA tardifs comme la N200 pourrait permettre de mieux comprendre les processus cognitifs impliqués au tout début de la maladie d'Alzheimer et du MCI qui va rester stable.

Analysé par Pascale Homeyer, CMRR

Mots-clés: LCR;Potentiels evoques auditifs tardifs;MA;

7. Peters R, Beckett N, Geneva M, Tzekova M, Lu FH, Poulter R, Gainsborough N, Williams B, De Vernejoul MC, Fletcher A, Bulpitt C. **Sociodemographic and lifestyle risk factors for incident dementia and cognitive decline in the HYVET***. Age and Ageing 2009;38(5):521-527.

Adresse de l'auteur référant: PETERS, R, UNIV LONDON IMPERIAL COLL SCI TECHNOL & MED, FAC MED, EXHIBIT RD, LONDON W12 0NN, ENGLAND. r.peters@imperial.ac.uk

Analyse critique: Caractéristiques sociodémographiques, mode de vie et facteurs de risque de démence et de déclin cognitif dans l'étude HYVET

Synthèse

Contexte. L'étude HYVET (HYpertension in the Very Elderly Trial) est un essai contrôlé randomisé contre placebo dont l'objectif principal était d'investiguer les effets bénéfiques-risques d'un traitement antihypertenseur chez des sujets très âgés (80 ans et +) souffrant d'hypertension. Le résultat principal est que le traitement a été associé à une diminution significative de l'hypertension, de la mortalité, des AVC et des accidents cardiaques (Beckett et al. New England J Med, 2008) et dans une moindre mesure, à une diminution du risque de démence incidente (Peters et al. Lancet Neurol, 2008). Les auteurs se sont intéressés cette fois à l'impact des facteurs sociodémographiques et du mode de vie sur le déclin cognitif et le risque de démence incidente.

Méthodes. 3336 sujets, non déments à l'inclusion, ayant une évaluation des performances cognitives par le MMSE à l'inclusion et au cours du suivi. Les cas incidents de démence ont été identifiés par un comité d'experts selon les critères du DSM-IV. Les variables sociodémographiques d'intérêt retenues étaient le sexe, le mode de vie, le niveau d'étude, la consommation de tabac, d'alcool, et de médicaments, et l'indice de masse corporelle (IMC).

Résultats. 263 cas incidents de démence ont été identifiés. Le fait de vivre seul et le niveau d'étude étaient associés à une diminution de 29 et 41% du risque de démence, respectivement. Un IMC élevé (≥ 30) était associé à une augmentation du risque de démence de 65% alors qu'un IMC faible (< 18.5) et la prise de Piracétam multipliaient le risque de démence par 2. Il n'y avait pas d'association entre le sexe, la consommation de tabac ou d'alcool et le risque de démence. Des résultats similaires étaient observés sur l'évolution des performances au MMSE.

Conclusion. Les auteurs concluent qu'un IMC bas ou au contraire élevé, ainsi que le niveau d'étude sont des facteurs majeurs du risque de démence, et que d'autres études chez des sujets très âgés seront nécessaires pour confirmer ces résultats.

Commentaires

Le principal intérêt de cette étude est qu'elle focalise sur des sujets de 80 ans et +. Malheureusement, la durée de suivi n'est pas indiquée et les résultats ne sont pas très originaux ; l'effet du niveau d'étude étant largement connu ! Parfois même, les résultats sont contradictoires avec les données de la littérature. Par exemple, le fait de vivre seul est habituellement considéré comme facteur de risque de démence, et non l'inverse comme ici.

Les auteurs soulignent que leur population d'étude est probablement en « bonne santé » (mais, hypertendue !) et que le fait de vivre seul est « le reflet d'une certaine autonomie qui s'avère protectrice ». Par ailleurs, des données récentes (Fitzpatrick et al, Arch Neurol, 2009) montrent que les sujets (65 ans et +) obèses en fin de vie sont significativement moins à risque de démence ; alors qu'on imagine facilement que les sujets ayant un IMC bas sont plus fragilisés et à risque de démence.

J'ajouterai que les sujets de cet âge sont probablement poly-pathologiques, mais, par ailleurs, aussi « particuliers » puisqu'ils sont encore vivants bien que déjà très âgés... un biais de survie ne peut pas être écarté ici, et aurait dû être mentionné en discussion.

Analysé par Catherine Féart, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Demence;Mode de vie;Etude HYVET;

8. Seidenberg M, Guidotti L, Nielson KA, Woodard JL, Durgerian S, Antuono P, Zhang Q, Rao SM. **Semantic memory activation in individuals at risk for developing Alzheimer disease.** *Neurology* 2009 73(8):612-620.

Adresse de l'auteur référent: RAO, SM, CLEVELAND CLIN, NEUROL INST, SCHEY CTR COGNIT NEUROIMAGING, 9500 EUCLID AVE U10, CLEVELAND, OH 44195 USA. raos2@ccf.org

Analyse critique: Activation de la mémoire sémantique chez des sujets à risque de développer la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

L'objet de cette étude est d'évaluer si les individus à risque de MA, définis par la présence d'une copie de l'apolipoprotéine E (APOE) $\epsilon 4$ ou d'une histoire familiale (HF) de la MA ont des modifications des patterns d'activité cérébrale, au cours d'une épreuve de mémoire sémantique.

Méthodes. Trois groupes de 23 sujets furent constitués sur la base de la présence/absence de l'allèle APOE $\epsilon 4$ et d'une HF de 1er degré de la MA : groupe 1 (présence APOE $\epsilon 4$ et HF) ; groupe 2 (présence HF) ; groupe 3 (contrôle : absence APOE $\epsilon 4$ et HF). Les groupes sont équivalents sur les critères d'âge, de sexe et de niveau d'études. Dans la tâche de mémoire sémantique, les participants devaient indiquer si le nom de la personne présentée était celui d'une personne célèbre ou non-familière. Une analyse de l'étendue spatiale de l'activation cérébrale fut réalisée (par soustraction) afin de générer des cartes de régions d'intérêt. La densité de substance grise (mesure de l'atrophie corticale) fut également évaluée en morphométrie voxel-à-voxel.

Résultats. Les groupes ont des performances équivalentes aux tests neuropsychologiques, y compris dans le test de mémoire sémantique. L'analyse morphométrique ne révèle pas de différence de densité de substance grise, donc d'atrophie corticale entre les groupes. Les groupes 1 et 2 « à risque » ont des activations cérébrales plus marquées pour les visages célèbres que pour les visages non familiers, notamment du precuneus postérieur bilatéral, de la jonction temporo-pariétale bilatérale et du cortex préfrontal bilatéral. L'étendue spatiale et l'amplitude de l'activation cérébrale sont plus importantes pour le groupe 1 composé des sujets porteurs d'une copie de l'allèle APOE $\epsilon 4$. En revanche, le groupe contrôle manifeste une activation cérébrale plus importante pour les visages non-familiers que pour les visages célèbres.

Conclusion. Les facteurs de risque associés à la maladie exercent une forte influence sur les patterns d'activation cérébrale, y compris dans les épreuves de mémoire qui ne sont pas coûteuses sur le plan cognitif.

Commentaires

Cette étude a la particularité de montrer l'existence de patterns d'activation cérébrale différenciés pour les individus à risque de MA dans des tâches cognitives qui requièrent peu d'effort cognitif. Étant donné que les groupes ont des niveaux de performance très élevés (90% de réponses correctes) et équivalents dans cette tâche, ces résultats s'inscrivent dans le champ très large des études ayant illustré l'existence de phénomènes de compensation cérébrale dans le vieillissement normal.

Selon cette hypothèse, l'augmentation de l'activité cérébrale pour les individus à risque de MA serait une réponse compensatoire du cerveau leur permettant de normaliser leurs performances cognitives.

Cette activation cérébrale plus importante et spécifique aux visages célèbres peut refléter la nécessité accrue des sujets à risque de mobiliser des ressources cognitives pour reconnaître des visages, pourtant connus, qui deviennent de moins en moins familiers.

Analysé par Xavier Millet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Memoire semantique;Imagerie;Compensation;

9. Thawani SP, Schupf N, Louis ED. **Essential tremor is associated with dementia Prospective population-based study in New York.** *Neurology* 2009 73(8):621-625.

Adresse de l'auteur référent: LOUIS, ED, NEUROL INST, UNIT 198, 710 W 168TH ST, NEW YORK, NY 10032 USA. EDL2@columbia.edu

Analyse critique: Le Tremblement Essentiel (TE) est associé à la démence.

Synthèse

Objectif. Étudier les relations entre tremblement essentiel (TE), MCI et démence dans une étude de cohorte populationnelle New-Yorkaise.

Méthode. 2285 participants de la WHICAP II study, suivis tous les 18 mois. Le TE était évalué par une épreuve de copie de 5 figures et le *Trail Making Test*. Le TE était confirmé par un neurologue, qui posait également le diagnostic de maladie de Parkinson (critère d'exclusion) et de démence (selon le DSM-III-R). Une batterie complète de tests neurophysiologiques était administrée (mémoire, abstraction, langage, capacités visuospatiales, orientation), permettant entre autres de définir les MCI (amnésiques et non-amnésiques).

Résultats. A l'inclusion, 5.4% des sujets avaient un TE (n=124), 229 étaient déments et 452 étaient classés MCI (dont environ la moitié MCI-a). Le TE était associé à la démence prévalente (OR = 1.84, p=0.01) (ajusté sur l'âge, le niveau d'éducation et la race), mais pas au MCI. Sur les données d'incidence avec un suivi moyen de près de 4 ans et 188 démences incidentes, le TE était associé à un sur-risque de démence (HR=1.64, p=0.055), risque plus marqué après exclusion des MCI (HR=2.07, p=0.01).

Commentaires

Cette étude en population confirme les résultats de la seule étude de cohorte populationnelle (espagnole) ayant mis en évidence une association entre tremblement essentiel et risque de démence, avec des résultats très similaires en termes de risques. Plusieurs mécanismes pourraient expliquer une telle association : la démence à corps de Lewy, la maladie de Parkinson, les mécanismes cérébro-vasculaires et même spécifiquement la maladie d'Alzheimer.

Une étude d'autopsie sur des personnes avec TE a mis en évidence davantage de plaques et de DNF. La littérature actuelle ne permet donc pas de trancher sur la relation causale entre TE et démence. Des études complémentaires sont donc nécessaires, mais les auteurs concluent sur le fait que le TE ne doit pas être considéré comme une conséquence normale du vieillissement et qu'en présence d'un tel tremblement, la question du fonctionnement cognitif du patient doit être explorée.

À noter que dans l'étude espagnole, l'association avec la démence était observée uniquement chez les sujets avec début de TE tardif (résultat non confirmé dans l'étude New-yorkaise, l'âge de survenue du trouble n'étant pas disponible). L'absence de relation avec le MCI n'est pas discutée ; étant justifiée par l'hétérogénéité du groupe MCI. Une possible chronologie dans l'apparition du TE dans le processus démentiel aurait pu être discutée, me semble-t-il.

Du point de vue méthodologique, le plan d'analyses est parfois discutable. Les auteurs donnent des risques non ajustés dont l'intérêt me semble limité, même pas sur l'âge pourtant facteur de confusion majeur dans cette association. Ils n'ajustent jamais sur le sexe, n'ajustent que sur très peu de facteurs (âge, éducation et race), malgré la richesse des données de la cohorte. Au lieu d'ajuster sur certains facteurs (ex. la dépression), les auteurs réalisent des sous analyses en excluant les sujets concernés. Enfin, d'autres analyses sont présentées stratifiées sans justification d'interaction.

Tremblement essentiel et démence, une relation restant à confirmer et à expliquer...

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Tremblement essentiel; Démence;

10. van der Roest HG, Meiland FJ, Comijs HC, Derksen E, Jansen AP, van Hout HP, Jonker C, Drees RM. **What do community-dwelling people with dementia need? A survey of those who are known to care and welfare services.** Int Psychogeriatr 2009;21(5):949-65.

Adresse de l'auteur référant: Department of Psychiatry/Alzheimer Center, EMGO Institute for Health and Care Research, VU University Medical Center/GGZ inGeest, Amsterdam, The Netherlands. hg.vanderroest@vumc.nl

Analyse critique: De quoi ont besoin les déments vivant à domicile ? Une enquête concernant ceux bénéficiant de soins et de services sociaux.

Synthèse

Le but de l'étude était de déterminer les besoins couverts et non couverts de patients déments modérés à sévères et de leurs aidants sur de nombreux domaines investigués par la Camberwell Assessment of Need for the Elderly (CANE).

L'étude s'est déroulée dans 2 régions hollandaises. Les dyades étaient recrutées via divers réseaux en ville et à l'hôpital. L'échantillon final de personnes interrogées était de 236 déments et 322 aidants. Outre des données socio-démographiques, la CANE a permis de mener un entretien semi-structuré auprès des patients, aidants sur des domaines tels que la mémoire, la continence, la mobilité, les médicaments, la détresse psychologique, l'information... Les personnes étaient interrogées sur les difficultés éprouvées dans chacun des domaines. Par exemple, le domaine alimentation comprend les courses alimentaires, la préparation, capacité à faire un repas équilibré. Les besoins sont définis par l'expression d'un sentiment négatif ayant un impact sur la qualité de vie. Les besoins couverts sont définis par un besoin pour lequel une réponse adaptée permet d'éviter un impact négatif sur la qualité de vie. Les besoins non couverts sont définis lorsqu'une personne n'a pas de réponse, de soutien à un problème exprimé dans un des domaines. La CANE intègre également l'aide formelle et informelle reçue et désirée.

Les aidants exprimaient plus de besoins (couverts et non couverts) que les patients. Les besoins non couverts les plus exposés par les patients concernaient le soutien pour les problèmes de mémoire, l'information relative à la maladie, les traitements et soins disponibles, la compagnie et la détresse psychologique. Les aidants rapportaient surtout des besoins non couverts pour la mémoire, les activités quotidiennes et la compagnie. Dans un tiers des domaines, les patients voulaient plus d'aide professionnelle contre 71% des domaines pour les aidants (surtout dans le domaine de la mémoire et des activités quotidiennes). Il n'y avait pas de lien entre la sévérité de la démence et les besoins rapportés par les patients contrairement aux besoins rapportés par les aidants.

Une proportion élevée de besoins (exprimés par l'aidant) non couverts était liée au profil suivant : démence sévère non Alzheimer pour le patient, l'aidant est une femme vivant avec le malade, plutôt jeune, avec un fardeau élevé et de faibles revenus. L'une des principales raisons des besoins non couverts était le manque d'information concernant les services disponibles. Lorsqu'ils étaient connus, les services étaient soit refusés soit jugés inutiles.

Commentaires

Les entretiens étaient dirigés par des étudiants ce qui pouvait induire un biais de sous détection des problèmes. Néanmoins, la recherche sur les besoins et les attentes des personnes concernées par la démence est plutôt rare et s'est développée principalement au travers de petits échantillons.

Même si la notion de besoin est subjective et est influencée par la connaissance de l'existence des services pouvant y répondre, ce type d'étude tente de faire avancer la connaissance sur les attentes des malades et de leurs proches.

Le non recours aux aides professionnelles pour des besoins exprimés est multifactoriel et peut s'expliquer par des raisons d'accès à l'information, mais aussi des raisons financières, psychologiques, l'absence de services ou de refus systématique de toute aide.

Enfin, les auteurs suggèrent que le développement de nouvelles technologies serait une alternative utile au regard du manque de soutien et d'information des aidants.

Analysé par Clément Pimouquet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Demence;Services sociaux;Soins a domicile;

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

La base est interrogeable à cette adresse : <http://www.citeulike.org/group/10455/library>.

1. Bickel H, Kurz A. **Education, Occupation, and Dementia: The Bavarian School Sisters Study.** Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2009 Base;27(6):548-556.

Analysé par: Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Demence;Etude;Profession;

2. Crane PK, Gibbons LE, Arani K, Nguyen V, Rhoads K, McCurry SM, Launer L, Masaki K, White L. **Midlife Use of Written Japanese and Protection From Late Life Dementia.** Epidemiology 2009 base;20(5):766-774.

Analysé par: Fanny Matharan, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence;Réserve cognitive;Langue japonnaise;

3. Gerardin E, Chetelat G, Chupin M, Cuingnet R, Desgranges B, Kim HS, Niethammer M, Dubois B, Lehericy S, Garnero L, Eustache F, Colliot O, Alzheimer's Dis Neuroimaging I. **Multidimensional classification of hippocampal shape features discriminates Alzheimer's disease and mild cognitive impairment from normal aging.** Neuroimage 2009 base;47(4):1476-1486.

Analysé par: Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MA;Hippocampe;Diagnostiquer;

4. Greenberg DL, Keane MM, Ryan L, Verfaellie M. **Impaired Category Fluency in Medial Temporal Lobe Amnesia: The Role of Episodic Memory.** Journal of Neuroscience 2009 base;29(35):10900-10908.

Analysé par: Catherine Thomas-Antérion, CMRR St Etienne

Mots-clés: Amnésie;Fluence catégorielle;Mémoire;

5. van Vliet P, Westendorp RGJ, Eikelenboom P, Comijs HC, Frolich M, Bakker E, van der Flier W, van Exel E. **Parental history of Alzheimer disease associated with lower plasma apolipoprotein E levels.** Neurology 2009 base;73(9):681-687.

Analysé par: Luc Letenneur CMRR Aquitaine

Mots-clés: MA;Genetique;APoE;