

BiblioDémences

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

Volume 7, Numéro 6 (juin 2010)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 22

La veille bibliographique est réalisée chaque semaine à partir des revues de sommaires des trois éditions des **Current Contents Connect**, éditées par Thomson Scientific : 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/13471>

Les bulletins sont archivés sur les pages du Centre de Documentation de l'ISPED : http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx

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)

Mots-clés



1. David R, Zeitzer J, Friedman L, Noda A, O'Hara R, Robert P, Yesavage JA. **Non-pharmacologic management of sleep disturbance in Alzheimer's disease**. Journal of Nutrition Health & Aging 2010 14(3):203-206.

Adresse de l'auteur référent: Yesavage, Ja, Palo Alto Va Hlth Care Syst 151y, 3801 Miranda Ave, Palo Alto, CA 94304 USA. yesavage@stanford.edu

Analyse critique: Prise en charge non pharmacologique des troubles du sommeil dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Objectif : Revue de la littérature des traitements non pharmacologique existant pour la prise en charge des troubles du sommeil dans la maladie d'Alzheimer.

Méthodes d'évaluation du sommeil : il existe des méthodes subjectives ou objectives ayant chacune des avantages et désavantages. Méthodes subjectives : l'évaluation clinique, les sessions de sommeil, les échelles du sommeil ; chez les patients atteints de MA, ces méthodes sont dépendantes de la capacité du patient ou de l'aidant à évaluer son sommeil. Méthodes objectives : la polysomnographie considérée comme gold standard or le changement d'environnement chez le patient MA peut entraîner des épisodes d'agitation ; l'actigraphie évalue si le sommeil est fragmenté, elle est généralement bien tolérée chez les patients MA et les données peuvent être collectées pendant plusieurs nuits, mais c'est une mesure indirecte du sommeil car les données sont dérivées du mouvement et non de l'activité physiologique du cerveau.

Critères diagnostiques : le groupe de travail NIMH a publié des critères, les trois principaux nécessaires étant : 1) le patient (ou observé par l'aidant) se plaint d'insomnie et/ou de phases d'endormissement excessives dans la journée 2) la polysomnographie, l'actigraphie ou l'observation des phases du sommeil structurée démontrent des altérations du cycle sommeil/réveil avec au moins deux parmi les quatre suivants : i) augmentation des réveils après le début du sommeil ; ii) baisse du temps total de sommeil avec réduction d'un quart du sommeil nocturne comparé à avant la maladie ; iii) Augmentation des siestes durant la journée ; iv) désynchronisation du rythme sommeil/réveil. 3) les altérations du sommeil sont associées à un diagnostic de MA.

Traitements 1) Pharmacologiques : i) Traitements sédatifs et hypnotiques : les benzodiazépines et les antipsychotiques peuvent augmenter les siestes en journée ou causer des rebonds d'insomnie. Le traitement le plus récent disponible benzodiazépine-like « Z-drugs » a peu d'effets secondaires mais son efficacité chez les patients MA est limitée ; ii) Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : les résultats sont divergents : insomnies et cauchemars dans certains travaux alors que des essais cliniques montrent un bon sommeil ; iii) mélatonine : n'a pas montré d'amélioration des cycles du sommeil chez les patients MA dans deux essais cliniques randomisés récents. 2) Non pharmacologiques : i) Hygiène du sommeil : prise en charge des comportements et des conditions environnementales pouvant avoir de l'influence sur le sommeil; ii) Restriction du temps de sommeil : cette approche thérapeutique n'a jamais été testée chez les patients MA ; iii) Thérapie cognitive comportementale pour l'insomnie : thérapie cognitive centrée sur l'évolution des croyances erronées, des cognitions inadaptées et des pensées intrusives, qui interfèrent avec le sommeil ; iv) Thérapie par la lumière vive ; v) Pression continue positive des voies aériennes . Les traitements non pharmacologique tendent à être relativement bénéfiques pour les patients MA, la tolérance est bonne et il y a peu d'effets secondaires, ils peuvent de plus être associés entre eux.

Commentaires

Cette revue de la littérature permet de faire une synthèse des différents traitements non pharmacologiques existant pour la prise en charge des troubles du sommeil chez les patients MA, mais il existe trop peu de littérature pour apporter une preuve de leur efficacité. Elle permet de plus de faire une synthèse sur les méthodes d'évaluation et les critères diagnostiques des troubles du sommeil chez les patients MA. Il est quand même dommage qu'il n'y est dans cette article aucune description de la méthode qui a été utilisée pour réalisée cette revue de la littérature !

Analysé par Aline Badr, CM Saint Dizier et Fleur Delva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MA; Sommeil;

2. DeBette S, Beiser A, DeCarli C, Au R, Himali JJ, Kelly-Hayes M, Romero JR, Kase CS, Wolf PA, Seshadri S. **Association of MRI Markers of Vascular Brain Injury With Incident Stroke, Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Mortality The Framingham Offspring Study.** Stroke 2010 41(4):600-606.

Adresse de l'auteur référent: DeBette, S, Boston Univ, Dept Neurol, Sch Med, B601,72 E Concord St, Boston, MA 02118 USA. sdebette@bu.edu

Analyse critique: Association entre marqueurs IRM de lésion vasculaire cérébrale et incidence d'accidents vasculaires cérébraux, de troubles cognitifs légers, de démence et de décès : l'étude des descendants de Framingham

Synthèse

Une charge élevée en hyper-signaux de la substance blanche (HSB) observés à l'IRM a été associée à un risque plus élevé d'accidents vasculaires cérébraux (AVC), de démence (toutes causes, et/ou de type Alzheimer et/ou vasculaire selon les études) et de décès, principalement chez le sujet âgé. Les études chez les sujets plus jeunes sont rares. Peu d'études ont différencié les HSB des infarcti cérébraux, alors que ces deux types de lésions, signes de pathologie cérébro-vasculaire, pourraient résulter de mécanismes physiopathologiques différents.

Les auteurs ont étudié l'association entre le volume des HSB et des infarcti cérébraux avec le risque d'AVC, de démence et de décès chez 2229 sujets de la cohorte des descendants de la Framingham Heart Study (âgés de 62 ans en moyenne) qui ont eu une évaluation neuropsychologique et une IRM (entre 1999 et 2005). Chez 1694 sujets qui ont eu une deuxième évaluation cognitive (entre 2005 et 2007), l'incidence de Mild Cognitive Impairment (MCI) a été étudiée. La durée moyenne de suivi était comprise entre 5,5 et 6,5 ans, en fonction de l'évènement considéré.

A l'inclusion, il y avait 38 sujets reportant une histoire d'AVC, six cas de démence et 534 MCI (dont 283 amnésiques) (N=2229). Au cours du suivi, 32 cas d'AVC (N=2177), 11 cas de démence (N=2013), 93 MCI (N=1134) et 97 décès (N=2208) ont été observés.

Les volumes d'HSB et d'infarcti cérébraux étaient associés à l'incidence d'AVC après ajustement sur l'âge et les facteurs vasculaire. Ils étaient aussi associés à l'incidence de la démence indépendamment de l'incidence d'AVC. Seul le volume d'HSB était associé au risque de MCI amnésique, mais uniquement chez les sujets de plus de 60 ans.

De même, seul le volume d'HSB était associé au risque de décès, notamment vasculaire, et ce même après ajustement sur l'incidence d'AVC ou de démence, bien que l'association était diminuée en intensité.

Commentaires

C'est la première étude à explorer la relation entre HSB et démence chez des sujets relativement jeunes (de là à parler de « middle-aged » à 62 ans de moyenne, les auteurs forcent un peu le trait...). Elle confirme une association significative entre charge en HSB et risque de démence qui semble indépendante de l'incidence d'AVC, ce qui suggère que d'autres mécanismes que l'athérosclérose et la maladie cérébro-vasculaire pourraient être impliqués. L'angiopathie amyloïde ou la dégénérescence wallérienne ont déjà été évoquées comme mécanismes potentiels.

Toutefois, il est dommage que ce résultat ne repose que sur 11 cas incidents de démence, ce qui est logique au vu de l'âge des sujets. Un effectif plus grand aurait permis de gagner en confiance sur la reproductibilité des résultats. Un détail : on ne comprend pas comment les cas incidents de démence ont été diagnostiqués parmi les 319 sujets qui n'ont pas eu deux évaluations cognitives.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés: IRM; AVC;

3. Gill TM, Gahbauer EA, Han L, Allore HG. **Trajectories of Disability in the Last Year of Life**. New England Journal of Medicine 2010;362(13):1173-1180.

Adresse de l'auteur référent: Gill, Tm, Yale Univ, Sch Med, Adler Geriatr Ctr, Dept Internal Med, 874 Howard Ave, New Haven, CT 06510 USA. thomas.gill@yale.edu

Analyse critique: Les trajectoires d'incapacité dans la dernière année de vie

Synthèse

Méthodes : 383 sujets décédés d'une étude populationnelle US sur initialement 754 sujets âgés, avec suivi tous les 18 mois et suivi téléphonique mensuel pendant plus de dix ans. Cinq « états conduisant au décès » ont été définis a priori sur la base des certificats de décès et des visites de suivi. Quatre Activités de la Vie Courante (ADL) étaient utilisées pour définir l'incapacité.

Résultats : Cinq trajectoires d'évolution ont été identifiées : sans incapacité (17 %), incapacité catastrophique (trois derniers mois) (20 %), incapacité accélérée (17 %), incapacité progressive (24 %), et incapacité sévère persistante (22%). La fragilité est le plus fréquent état conduisant au DC (28 %), suivie des déficiences d'organe (21 %), cancer (19 %), autres causes (15 %), démence sévère (14 %) et mort subite (3 %). Deux états étaient associés à une trajectoire particulière : la démence (68 % des déments étaient en incapacité persistante sévère) et la mort subite (50 % dans la trajectoire sans incapacité). Les autres causes étaient associées à des trajectoires beaucoup plus hétérogènes avant le décès.

Conclusion : Hormis pour les déments et les sujets victimes de morts subites, difficile de prévoir des trajectoires d'évolution. En revanche, la plupart des sujets non déments, ne présentaient pas d'incapacité aux ADL plusieurs mois avant le décès.

Commentaires

Intéressant papier qui confirme le poids considérable de la démence dans l'incapacité sévère dans l'année précédent le décès et à un niveau de sévérité supérieur à tous les autres états. Les résultats sont somme toute relativement optimistes, car pour la plupart des sujets, l'incapacité sévère ne survient que quelques mois avant le décès : plus de la moitié n'étant pas en incapacité sévère un an avant le décès. En revanche, la plupart sont en incapacité sévère dans le mois qui précède le décès.

Ce travail montre une grande hétérogénéité de trajectoires (excepté pour les déments), en particulier pour des états tels que la fragilité ou les déficiences d'organe, pour lesquels, il est donc difficile de prévoir l'évolution avant le décès. Les auteurs ne discutent pas de possibles ressources individuelles qui pourraient également influencer ces trajectoires.

Cette étude est assez impressionnante avec suivis annuels et un taux de participation exceptionnel de 75 %. Quelques limites méthodologiques toutefois : le choix a priori d'une cause principale de décès parmi parfois plusieurs comorbidités, la non prise en compte de la sévérité de l'état et les limites des données obtenues dans les certificats de décès notamment pour la démence, très probablement très fortement sous-déclarée. Les auteurs ont tenté de compenser ce problème en tenant compte des MMSE obtenus aux différents suivis. L'autre limite méthodologique importante concerne l'utilisation d'une modélisation statistique ne prenant pas en compte les corrélations intra-sujet, pourtant majeures dans des évaluations fonctionnelles mensuelles.

Important travail dans le contexte actuel, notamment à l'heure de la création du cinquième risque de la sécurité sociale pour la prise en charge de la dépendance en France.

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Trajectoires d'incapacité; ADL; Activités de la vie courante;

4. Hayden KM, Norton MC, Darcey D, Ostbye T, Zandi PP, Breitner JCS, Welsh-Bohmer KA, Cache Cty Study I. **Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD The Cache County Study**. *Neurology* 2010 74(19):1524-1530.

Adresse de l'auteur référent: Hayden, Km, Duke Univ, Med Ctr, Joseph & Kathleen Bryan Adrc, Dept Psychiat & Behav Sci, 2200 W Main St, Suite A-200, Durham, NC 27705 USA. khayden@duke.edu

Analyse critique: L'exposition professionnelle aux pesticides augmente le risque de maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Contexte : Les pesticides agissent par une action inhibitrice de l'acétylcholinestérase au niveau synaptique. Les auteurs s'interrogent donc sur l'effet qu'ils pourraient avoir sur le système nerveux. L'objectif est d'évaluer l'effet de l'exposition professionnelle aux pesticides sur le risque de démence et de maladie d'Alzheimer chez des personnes âgées résidant dans le secteur agricole.

Méthodes : Les habitants du comté de Cache dans l'Utah (États-Unis) âgés de 65 ans et plus en 1995 ont été invités à participer à l'étude (*Cache County Study*). Lors de la visite initiale, les participants ont répondu à un questionnaire détaillé concernant leurs activités professionnelles. Pour chaque activité pratiquée pendant au moins cinq ans, l'exposition aux pesticides a été évaluée par plusieurs questions portant sur le type de pesticides, ainsi que la fréquence et la durée d'utilisation. Par ailleurs, l'état cognitif a été évalué lors de la visite initiale et 3, 7 et 10 ans après. Le diagnostic de démence et de maladie d'Alzheimer (MA) était fait par consensus selon les critères du DSM-III-R.

Résultats : Parmi les 3084 participants à l'analyse, 18,5 % disent avoir été en contact avec des pesticides. Après ajustement sur l'âge, le sexe, l'éducation, l'apoE4 et le score initial au 3MS, les résultats montrent une augmentation du risque de démence chez les personnes exposées aux pesticides (RR=1,38, p=0,008). Ce risque est similaire si l'on limite l'analyse seulement à la MA (RR=1,42, p=0,02). Les auteurs ont également réalisé ces analyses en distinguant plus précisément deux types de pesticides. Ils trouvent une association entre le risque de MA et l'exposition aux organophosphorés (RR=1,53, p=0,03) et l'association est presque significative pour les organochlorés (RR=1,49, p=0,06).

Conclusion : Cette étude suggère donc que l'exposition aux pesticides peut avoir des effets néfastes à long terme sur le système nerveux, augmentant ainsi le risque de démence de 38 % et plus particulièrement le risque de maladie d'Alzheimer de 42 %.

Commentaires

De plus en plus d'études s'intéressent à l'association entre exposition aux pesticides et MA. Cependant, à ce jour il n'y a eu que quelques études cas-témoins et seulement deux études de cohorte. Cette étude présente l'avantage d'avoir un large échantillon. De plus, la durée de suivi est assez longue puisque les participants ont été suivis en moyenne pendant 7,2 ans.

Par ailleurs, les auteurs soulignent la difficulté d'évaluer l'exposition aux pesticides. Les méthodes d'évaluation varient d'une étude à l'autre allant du simple autoquestionnaire envoyé par email à l'entretien structuré administré en face à face. Dans cette étude, les auteurs ont donc souhaité accorder une attention particulière à l'évaluation de l'exposition aux pesticides grâce à l'utilisation d'un questionnaire très détaillé.

Cependant, toutes les informations recueillies n'ont pas été exploitées. En effet, il serait intéressant dans de prochaines études de pouvoir prendre en compte plus précisément des critères tels que la durée, la fréquence et l'intensité de l'exposition. De plus, l'étude spécifique des différents types de pesticides devra être approfondie.

Enfin, les auteurs soulignent l'intérêt que pourraient avoir des études toxicologiques afin de préciser les mécanismes biologiques responsables de cette augmentation du risque de démence chez les personnes exposées aux pesticides.

Analysé par Fanny Matharan, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MA; Pesticides;

5. Jellinger KA, Attems J. **Prevalence of dementia disorders in the oldest-old: an autopsy study.** Acta Neuropathologica 2010 119(4):421-433.

Adresse de l'auteur référent: Jellinger, Ka, Inst Clin Neurobiol, Kenyongasse 18, A-1070 Vienna, Austria. kurt.jellinger@univie.ac.at

Analyse critique: Prévalence de la démence chez les sujets très âgés : étude à partir d'une série d'autopsies.

Synthèse

Si la prévalence et l'incidence des démences augmentent de façon exponentielle avec l'âge, en particulier entre 65 et 85 ans, au-delà de 90 ans, les choses sont moins claires en raison du faible nombre de sujets très âgés inclus dans la plupart des études épidémiologiques. Les auteurs ont analysé rétrospectivement, à partir d'autopsies (examen macroscopique + immunohistochimique) réalisées chez 1100 sujets déments (âgés de 60 à 103 ans, MMSE < 20, âge moyen du décès = 83,3 +/- 5,6 ; antécédents d'hypertension artérielle (ATCD d'HTA) et/ou diabète chez 90 % ; ATCD d'AVC chez 75 % d'entre eux), répartis en quatre tranches d'âge par décennie (60-69 ans(n=78) ; 70-79 ans(n=241) ; 80-89 ans(n=536) ; +90 ans(n =255)), l'évolution de la prévalence des différentes étiologies des syndromes démentiels en fonction de l'âge, en particulier au-delà de 90 ans. Ils ont également à travers une étude prospective menée parallèlement chez 220 sujets (âgés de 85-103 ans, 82,8 % de déments), suivis pendant sept ans avec un suivi tous les six mois (clinique, bilan neuropsychologique, imagerie cérébrale) puis réalisation d'une autopsie en post-mortem, cherché à analyser la relation entre sévérité des lésions d'angiopathie amyloïde cérébrale et survenue d'une maladie d'Alzheimer. Sur l'ensemble des autopsies, les auteurs retrouvent une maladie d'Alzheimer dans 82,9 % des cas, une démence vasculaire dans 10,8 % des cas, une démence mixte dans 5,5 %, Démence à corps de Lewy (DCL) dans 9,7 % et 5,7 % de démences en rapport avec d'autres étiologies (autres pathologies neurodégénératives, post traumatisme crânien, etc.). En fonction de l'âge, les résultats suggèrent une augmentation de la prévalence de la maladie d'Alzheimer entre 60 et 89 ans (32,2 % à 45,1 % avec 44,3 % dans la 8^e décennie et 45,1 % dans la 9^e) puis une diminution progressive au-delà de 90 ans (39,2 %), une diminution progressive de la prévalence des démences vasculaires à partir de 60 ans (15,6 % à 9,4 % après 90 ans), et surtout, une augmentation de la prévalence des démences mixtes chez les plus de 90ans (7,8 % à 32,9 %), la proportion de DCL reste inchangée, celle des autres types de démence diminuent avec l'âge.

Les résultats de l'étude prospective retrouvent une association significative entre lésions sévères d'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) et maladie d'Alzheimer ; Toutefois, 10 % des sujets déments présentant des lésions sévères d'AAC ne présentaient pas de maladie d'Alzheimer. Les auteurs concluent que l'AAC pourrait constituer un facteur de risque indépendant de déclin des fonctions cognitives.

Commentaires

Il s'agit d'une étude intéressante et utile, d'autant que peu d'études épidémiologiques ont jusqu'à présent, inclus un effectif aussi important de sujets de plus de 90 ans. D'autre part, compte tenu du vieillissement actuel de la population et des projections démographiques de l'INSEE, la proportion de sujets âgés de plus de 65 ans pourrait atteindre 64,5 millions en 2040. De plus, d'après les résultats de l'étude PAQUID, l'incidence de la démence qui est d'environ 220 000 nouveaux cas par an actuellement pourrait passer d'ici 2020 à plus de 300 000 nouveaux cas/an dont 70 000 chez les plus de 90 ans.

Les résultats de cette analyse incitent donc à renforcer les mesures de prévention avec entre autres, un contrôle optimal des facteurs de risque vasculaire afin de retarder l'entrée dans la maladie, à un dépistage précoce de la démence (actuellement sous diagnostiquée notamment chez les plus de 85 ans), et à une prise en charge thérapeutique précoce et adaptée afin à terme, d'essayer de faire reculer la prévalence des pathologies démentielles, qui constituent un problème majeur de santé publique.

Analysé par Sandrine Cerda, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence; Prévalence; Autopsie;

6. Kunik ME, Snow AL, Davila JA, McNeese T, Steele AB, Balasubramanyam V, Doody R, Schulz PE, Kalavar JS, Walder A, Morgan RO. **Consequences of Aggressive Behavior in Patients With Dementia**. Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences 2010 22(1):40-47.

Adresse de l'auteur référent: Kunik, ME, Houston Ctr Qual Care & Utilizat Studies, Michael E Debakey Vamc 152,2002 Holcombe, Houston, TX 77030 USA. mkunik@bcm.tmc.edu

Analyse critique: Les conséquences d'un comportement agressif chez les patients souffrant de démence

Synthèse

Beaucoup d'études transversales se sont intéressées aux conséquences des comportements d'agressivité chez les personnes souffrant de démence : institutionnalisation, blessure envers soi-même ou autrui, utilisation de moyens de contention chimique ou physique. Toutefois, le lien entre les comportements agressifs et ces variables n'est pas clairement déterminé.

L'objectif principal de cette étude était de comparer les complications (cf. ci-dessous) de sujets déments développant et ne développent pas des comportements agressifs, en réalisant un suivi longitudinal prospectif sur deux ans d'une cohorte de patients souffrant de démence et vivant à domicile (sélectionné sur la base de données des anciens vétérans américains).

Les complications étudiées étaient : Le placement en institution, les blessures, l'utilisation de moyens de contention (physique et chimique), et l'utilisation des services de santé. Chez les patients dits « agressifs », une comparaison entre les périodes pré et post agressivité a été effectuée.

Résultats : Sur 215 patients, 88 ont présenté un épisode d'agressivité sur les deux ans de suivi. Le taux d'institutionnalisation était plus important chez les patients ayant présenté ce comportement. Les auteurs n'ont pas relevé de différence entre les patients non agressifs et les patients agressifs avant la survenue du comportement pour les différentes variables. Ils ont constaté une augmentation significative de l'utilisation de médicaments anxiolytiques et antipsychotiques et du nombre de blessures après la survenue d'un comportement agressif. A l'inverse aucune augmentation de l'utilisation de moyens de contention ou du taux de recours aux services de santé n'a été mise en évidence.

Conclusions : Les comportements d'agressivité chez les patients souffrant de démence sont fréquents. Cette agressivité semble avoir des conséquences directes sur le placement en institution, sur l'utilisation de médicaments ainsi que sur les blessures que les patients occasionnent à eux-mêmes ou à autrui.

Commentaires

Le plan de l'étude qui est une étude de cohorte avec un suivi sur deux ans est adapté à l'objectif et permet ainsi de bien différencier la période précédant la survenue du comportement d'agressivité de la période suivant l'apparition de l'agressivité. Elle ne s'arrête pas à la comparaison entre des patients avec des comportements d'agressivité et des patients dits non agressifs. De plus, les auteurs se sont intéressés à des patients nouvellement diagnostiqués, vivant toujours au domicile. Cependant, on peut souligner le manque d'hypothèses posées a priori pour cette étude analytique.

De plus, il est dommage que les auteurs n'aient pas systématiquement pris en compte dans leurs analyses les facteurs de confusions qu'ils ont pourtant enregistré (âge à l'entrée dans l'étude, sexe, origine ethnique et sévérité de la démence), d'autant plus que la sévérité de la démence était différente dans les 2 groupes (patients avec comportement d'agressivité vs sans, la démence étant plus sévère en moyenne dans le premier groupe).

Par ailleurs, d'autres facteurs de confusions non enregistrés, n'ont pas été contrôlés, notamment : les prises en charges dont bénéficient les patients pendant la durée de l'étude (aides au domicile, groupe d'aides aux aidants, atelier de stimulation...). On peut également remarquer que la population étudiée était hétérogène avec l'inclusion de différents types de démence (démence vasculaire, démence induite par une substance, démence alcoolique, démence liée à un traumatisme et maladie d'Alzheimer).

Enfin, comme le soulignent les auteurs, les résultats ne sont pas généralisables puisque la population de référence reste très ciblée et essentiellement masculine.

Analysé par Anne Blanchard, CM La Roche S/Y

Mots-clés: Démence; Agressivité;

7. Lafont S, Marin-Lamellet C, Paire-Ficout L, Thomas-Anterion C, Laurent B, Fabrigoule C. **The Wechsler Digit Symbol Substitution Test as the Best Indicator of the Risk of Impaired Driving in Alzheimer Disease and Normal Aging.** Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2010 29(2):154-163.
Adresse de l'auteur référent: Lafont, S, Univ Lyon 1, Inst Veille Sanit, Umr T9405, Inrets, 25 Ave Francois Mitterrand, Case 24, Fr-69675 Bron, France. sylviane.lafont@inrets.fr

Analyse critique: Le test des Codes de la WAIS, le meilleur indicateur du risque d'une conduite automobile dangereuse, chez les patients atteints de la Maladie d'Alzheimer et (MA) les sujets âgés normaux.

Synthèse

Les études montrent que le diagnostic de démence MA à lui seul ne suffit pas pour décider d'un arrêt de la conduite automobile pour le patient. Par ailleurs, il est difficile de se fier aux seules informations rapportées par l'aidant ou la famille, qui souvent souhaite sauvegarder l'autonomie du patient. Cette étude a pour but d'identifier des tests cognitifs simples faciles à utiliser en médecine générale, associés à une conduite automobile dangereuse chez les sujets âgés déments et non déments.

L'habileté à la conduite des sujets a été évaluée, pendant 45 minutes, sur un trajet déterminé sur route, en présence d'un évaluateur-chercheur et d'un instructeur de la conduite. Trois types de mesures ont été recueillies : 1- un score de pénalités établi par le chercheur comprenant trois sous-scores : exploration du champ visuel (ex : contrôle dans le rétroviseur), planification (ex : échec dans l'utilisation des panneaux), régulation du trafic (ex : stop, feux rouge) ; 2- un score établi par l'instructeur qui correspond au nombre d'interventions de l'instructeur pour la sécurité (sur freins, volant, ou accélérateur) ; 3- un score global de jugement de la conduite établi par l'instructeur.

Par ailleurs, afin de prédire une conduite dangereuse, un indicateur composite a été construit. Un conducteur a été considéré comme dangereux si pour au moins un des trois scores (pénalités, interventions, jugement « conduite dangereuse » par l'instructeur), sa performance était située dans le 10ème percentile de la distribution des scores des sujets.

L'évaluation cognitive était constituée de tests papier-crayon (MMS, Benton, Isaacs, Zazzo, DSST), et de tests informatisés évaluant différents processus d'inhibition (Go/nogo, Stroop, Stop signal), des temps de réaction de choix (simples/multiples), le test de Finger tapping, et un test d'attention divisée.

20 patients MA débutants, âgés de 65 à 85 ans (MMS : 26.6) et 20 sujets contrôles non déments appariés sur l'âge, sexe et niveau d'études, ainsi que 36 sujets âgés non déments/non appariés, ont été sélectionnés, la plupart conducteurs entre 3000 à 20000 kms/an.

Les résultats mettent en évidence un risque de conduite dangereuse 27 fois plus important chez les patients MA comparés aux sujets âgés non déments, lorsque l'indicateur composite de mauvaise conduite est considéré. Par contre, le statut démence ne reste plus associé à une conduite dangereuse dans le modèle d'analyse multivariée, tandis que les variables cognitives telles que le test des Codes (DSST) reste très significativement associé et à une moindre mesure, le test Stroop.

Les auteurs concluent que le test des Codes est le meilleur indicateur du risque de mauvaise conduite chez les sujets âgés, avec ou sans démence MA et pourrait donc être proposé aux médecins généralistes comme outil de dépistage d'une conduite dangereuse.

Commentaires

Cette étude porte sur un sujet très sensible et qui concerne la pratique des médecins : la question de l'arrêt de la conduite automobile chez un patient dément.

Les auteurs proposent le test des Codes, avec un score seuil de 29, qui serait le meilleur compromis entre sensibilité/spécificité du test pour dépister une conduite dangereuse.

Si l'intérêt de l'étude est incontestable et l'évaluation de la conduite automobile en situation écologique très bien explorée, on relève toutefois des limites à ces résultats.

La taille du groupe des patients est petite et la constitution du groupe des sujets contrôles n'est pas claire (sujets appariés + sujets additionnels non appariés). Les résultats reposent sur un échantillon de sujets très majoritairement masculin.

Ces résultats intéressants pourraient être considérés comme préliminaires et mériteraient d'être confirmés sur un échantillon de plus grande taille.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Conduite automobile; MA; WAIS; Test;

8. Serrano-Pozo A, William CM, Ferrer I, Uro-Coste E, Delisle MB, Maurage CA, Hock C, Nitsch RM, Masliah E, Growdon JH, Frosch MP, Hyman BT. **Beneficial effect of human anti-amyloid-beta active immunization on neurite morphology and tau pathology.** Brain 2010 133:1312-1327.

Adresse de l'auteur référent: Hyman, Bt, Bldg 114,16th St 2009, Charlestown, MA 02129 USA.
bhyman@partners.org

Analyse critique: Effet bénéfique de l'immunisation anti-amyloïde humaine sur la morphologie de neurites et la pathologie tau

Synthèse

Les auteurs ont étudié l'effet de la vaccination anti-amyloïde AN 1792 en post mortem sur les régions hippocampiques de cinq patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) comparé à 13 sujets MA non traités. Il s'agissait de mesurer l'effet de la vaccination sur les lésions amyloïdes mais aussi non amyloïdes : dystrophies neuritiques et dégénérescence neurofibrillaire (DNF), des lésions neuropathologiques critiques de la MA et en lien avec la pathologie amyloïde. La pathologie amyloïde pourrait déclencher la séquence d'évènements qui conduisent à ces lésions. Il n'est pas impossible qu'ensuite ces lésions s'autonomisent de l'amyloïde, auquel cas agir seulement sur l'amyloïde n'aurait pas d'intérêt si l'intervention arrive trop tard.

Comme attendu, la densité de plaques amyloïdes était inférieure chez les patients immunisés par rapport aux non immunisés, mais surtout les dépôts diffus, alors que les plaques plus « denses », comprenant plus d'amyloïde insoluble sont relativement moins bien éliminées. La morphologie des neurites paraissait aussi améliorée, indépendamment de leur proximité des plaques, comme cela avait été montré chez l'animal (mais pas encore chez l'homme).

Enfin, une diminution de la phosphorylation de tau a été mise en évidence, par contre d'autres marqueurs importants de la densité de DNF n'étaient pas différents entre sujets immunisés et non immunisés.

Commentaires

Cette étude (difficile à lire pour les non initiés à la neuropathologie et à toutes ses techniques de marquage) apporte des données intéressantes sur les bénéfices potentiels de l'immunisation anti-amyloïde. En effet, il semble que cette vaccination n'entraîne pas seulement l'élimination des plaques amyloïdes mais semble avoir aussi des bénéfices sur d'autres lésions cruciales de la MA. Si les anti-amyloïdes sont capables de modifier les lésions non amyloïdes, cela conforte l'idée que les lésions amyloïdes jouent un rôle, au moins partiel, dans leur développement.

Cependant, et c'est bien là tout le problème, ces modifications que les auteurs reconnaissent comme « subtiles » sont-elles susceptibles de changer le cours de la maladie ? C'est peut-être aussi une question de timing d'administration ? La question n'est pas évoquée dans l'article.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Amyloïdes; Immunothérapie; MA;

9. Wallin AK, Blennow K, Zetterberg H, Londos E, Minthon L, Hansson O. **CSF biomarkers predict a more malignant outcome in Alzheimer disease**. *Neurology* 2010 74(19):1531-1537.

Adresse de l'auteur référent: Wallin, Ak, Malmo Univ Hosp, Neuropsychiat Clin, Se-20502 Malmo, Sweden. asa.k.wallin@skane.se

Analyse critique: Les biomarqueurs du LCR prédisent une issue plus grave dans la maladie d'Alzheimer
Synthèse

Objectif : étudier si un pattern de biomarqueurs du LCR (T-tau, P-tau et A β 42) peut prédire la progression de la fonction cognitive, la réponse au traitement par les inhibiteurs de la cholinestérase (IChE) et la mortalité dans la maladie d'Alzheimer (MA)

Méthodes : 151 patients MA, étude prospective longitudinale ouverte évaluant les patients en routine clinique pendant trois ans. A l'inclusion : évaluation cognitive, clinique et ponction lombaire (T-tau, P-tau et A β 42) avant la mise en place d'un traitement par IChE. Patients suivis deux mois après la mise en place du traitement puis tous les six mois pendant trois ans avec le MMSE.

Résultats : à l'inclusion : âge moyen 75,8 ans (\pm 6,3), 69 % de femmes, niveau d'éducation 9,2 ans (\pm 3,2), durée de la maladie 2,8 ans (\pm 2,0) score moyen MMSE : 21,7 (\pm 4,5). Trois clusters ont été identifiés à partir des biomarqueurs du LCR : cluster 1 : 87 patients avec quantité d' A β 42 faible et quantité de T-Tau et P-Tau relativement basses ; cluster 2 : 52 patients avec des quantités intermédiaires de biomarqueurs ; cluster 3 : 12 patients avec quantité d' A β 42 faible et quantité de T-Tau et P-Tau très élevées ; Les trois clusters diffèrent sur les quantités de T-Tau et P-Tau mais pas sur A β 42, sur le score au MMSE et à l'ADAS-cog à l'inclusion - les patients du troisième cluster ayant des performances aux tests cognitifs plus mauvaises. La variation du score au MMSE deux mois après la mise en place du traitement était significativement différente entre les clusters après ajustement sur l'âge, le sexe, l'APOE4 et le MMSE à l'inclusion ; les patients du cluster 3 ayant des performances plus mauvaises comparés aux patients des clusters 1 et 2. La détérioration cognitive à long terme des patients du cluster 3 était significativement plus mauvaise comparée à celle des patients du cluster 1 mais pas à celle des patients du cluster 2 après ajustement. Les patients du cluster 3 avaient une augmentation significative du risque de décès à 5 ans comparés aux patients du cluster 1 et du cluster 2 après ajustement.

Commentaires

Cette étude confirme l'intérêt de l'interprétation combinée de trois biomarqueurs par rapport à l'étude de chacun d'eux isolément. Trois points importants méritent d'être soulignés. Premièrement, à l'inclusion les performances aux tests cognitifs des patients du cluster 3 sont plus mauvaises ce qui confirme les résultats d'une étude transversale (Van der Vlies, *Neurology* 2009). Ainsi les patients ayant des quantités plus élevées de Tau dans le LCR auraient dès le début de la maladie une atteinte cognitive plus importante.

Deuxièmement, les patients ayant des quantités de T-Tau et P-Tau élevées ont un plus mauvais pronostic que les autres patients, une des hypothèses sous jacente pourrait être que l'intensité de la maladie est liée à la pathologie Tau.

Enfin, la réponse au traitement était plus mauvaise pour les patients du cluster 3, si cela se confirme l'analyse des biomarqueurs du LCR sera importante lors de la prise en charge thérapeutique des patients. Il est toutefois nécessaire de confirmer ces analyses sur un échantillon de patients plus importants seulement 12 patients étant compris dans le cluster 3.

Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Biomarqueurs; LCR; Pronostic; MA;

10. Wolk DA, Dickerson BC, Weiner M, Aiello M, Aisen P, Albert MS, et al. **Apolipoprotein E (APOE) genotype has dissociable effects on memory and attentional-executive network function in Alzheimer's disease.** Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2010 107(22):10256-61.

Adresse de l'auteur référent: Department of Neurology, University of Pennsylvania, Philadelphia, PA 19104, USA. david.wolk@uphs.upenn.edu

Analyse critique: Le gène de l'apolipoprotéine E module le phénotype cognitif et neuroanatomique des patients atteints de maladie d'Alzheimer

Synthèse

L'objet de cette étude est de déterminer si les patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) porteurs et non porteurs de l'apolipoprotéine E (APOE) $\epsilon 4$ se différencient en termes d'altération cognitive et de pattern d'atrophie corticale.

Méthodes. Avec la base de données ADNI ("Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative") accessible sur internet (<http://www.loni.ucla.edu/ADNI>), les auteurs ont comparé 67 patients MA porteurs de l'APOE $\epsilon 4$ [âge = 74,9 (9,2) ; % homme = 58,2, MMSE = 23,5 (1,9)] et 24 patients non porteurs [âge = 74,3 (7,3) ; % homme = 54,2, MMSE = 23,1 (1,9)] sur une batterie de tests neuropsychologiques évaluant la mémoire (15 mots de Rey, empan verbal), l'attention et les fonctions exécutives (Trail Making Test A et B, fluence catégorielle) et le langage (dénomination de Boston). Par ailleurs, des mesures de l'épaisseur corticale furent générées à partir de données IRM (T1).

Résultats. Alors que les patients MA porteurs de l'APOE $\epsilon 4$ ont des performances inférieures de rappel différé, les patients non porteurs ont des performances inférieures dans les tests attentionnel/exécutif (TMT A et B) et de langage (dénomination de Boston). Les patients porteurs de l'APOE $\epsilon 4$ ont une diminution de l'épaisseur du lobe temporal médian et du volume hippocampique, diminution corrélée à leur déficit de mémoire. Les patients MA non porteurs présentent une diminution plus globale de l'épaisseur corticale, notamment du lobe pariétal supérieur, du precuneus et du gyrus angulaire (performances au TMT corrélées à l'atrophie du gyrus angulaire). Conclusion. L'allèle APOE $\epsilon 4$ module le phénotype cognitif et neuroanatomique des patients MA.

Commentaires

A l'instar d'autres variables telles que l'âge ou le niveau d'éducation, cette étude suggère que l'APOE pourrait moduler l'expression des déficits des patients dans certains domaines spécifiques de la cognition. Les auteurs montrent, par ailleurs, de façon très convaincante que cette variable module également les patterns d'atrophie corticale associés à ces atteintes.

Cette étude remarquable souligne la nécessité de ne pas concevoir l'APOE uniquement en termes de facteur de risque modulant la probabilité de démence, mais aussi en tant que variable susceptible de moduler l'expression clinique de la maladie.

Analysé par Xavier Millet, CMRR Aquitaine

Mots-clés: ApoE; Cognition; IRM; Démence;

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

La nouvelle adresse de la base vous sera communiquée sous peu.

1. Apostolova LG, Morra JH, Green AE, Hwang KS, Avedissian C, Woo E, Cummings JL, Toga AW, Jack CR, Weiner MW, Thompson PM. **Automated 3D mapping of baseline and 12-month associations between three verbal memory measures and hippocampal atrophy in 490 ADNI subjects.** Neuroimage 2010;51(1):488-499.

Analysé par: Julien Dumurgier, CMRR Paris Nord Ile-de-France

Mots-clés: Volumétrie hippocampique; Mémoire; IRM; MCI; MA ;

2. Arnold SE, Lee EB, Moberg PJ, Stutzbach L, Kazi H, Hanms LY, Lee VMY, Trojanowski JQ. **Olfactory Epithelium Amyloid-beta and Paired Helical Filament-tau Pathology in Alzheimer Disease.** Annals of Neurology 2010;67(4):462-469.

Analysé par: Catherine Thomas Antérion, CMRR St Etienne

Mots-clés: Amyloïdes; AD; Filaments hélicoïdaux- tau;

3. den Heijer T, van der Lijn F, Koudstaal PJ, Hofman A, van der Lugt A, Krestin GP, Niessen WJ, Breteler MMB. **A 10-year follow-up of hippocampal volume on magnetic resonance imaging in early dementia and cognitive decline.** Brain 2010;133:1163-1172.

Analysé par: Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Volumétrie hippocampique; Déclin cognitif; Démence;

4. Frank L, Howard K, Jones R, Lacey L, Leibman C, Lleo A, Mannix S, Mucha L, McLaughlin T, Zarit S. **A Qualitative Assessment of the Concept of Dependence in Alzheimer's Disease.** American Journal of Alzheimers Disease and Other Dementias 2010;25(3):239-247.

Analysé par: Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MA; Dépendance; Evaluation;

5. Jedenius E, Wimo A, Stromqvist J, Jonsson L, Andreasen N. **The cost of diagnosing dementia in a community setting.** International Journal of Geriatric Psychiatry 2010;25(5):476-482.

Analysé par: Thomas Lavaud, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MA; Coût;

6. Jetten J, Haslam C, Pugliese C, Tonks J, Haslam SA. **Declining autobiographical memory and the loss of identity: Effects on well-being.** Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology 2010;32(4):408-416.

Analysé par: Muriel Wagner-Kahn, CM Saint Nicolas de Port

Mots-clés: Mémoire; Qualité de vie; Perte d'identité;

7. Milne A. **Dementia screening and early diagnosis: The case for and against.** Health Risk & Society 2010;12(1):65-76.

Analysé par: Julien Zirnhelt, CM de Chambéry

Mots-clés: Dépistage; Diagnostic; Démences;

8. Prokopov AF. **A Case of Recovery From Dementia Following Rejuvenative Treatment.** Rejuvenation Research 2010;13(2-3):217-219.

Analysé par: Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence; Guérison;

9. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, B, Consortia CGE. **Genome-wide Analysis of Genetic Loci Associated With Alzheimer Disease.** Jama-Journal of the American Medical Association 2010;303(18):1832-1840.

Analysé par: Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: GWAS; Génétique;

10. Wimo A, Winblad B, Jonsson L. **The worldwide societal costs of dementia: Estimates for 2009.** *Alzheimers & Dementia* 2010;6(2):98-103.

Analysé par: Claudine Berr, CMRR Languedoc-Roussillon

Mots-clés: Coût; Démence;

11. Wray LO, Shulan MD, Toseland RW, Freeman KE, Vasquez BE, Gao J. **The Effect of Telephone Support Groups on Costs of Care for Veterans With Dementia.** *Gerontologist* 2010 Epub.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence; Vétérans; Support téléphonique; Prise en charge; Coût;

12. Zuliani G, Cavalieri M, Galvani M, Volpato S, Cherubini A, Bandinelli S, Corsi AM, Lauretani F, Guralnik JM, Fellin R, Ferrucci L. **Relationship Between Low Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol and Dementia in the Elderly. The InChianti Study.** *Journals of Gerontology Series a-Biological Sciences and Medical Sciences* 2010;65(5):559-564.

Analysé par: Catherine Féart, CMRR Aquitaine

Mots-clés: HDL; Cholestérol; Démence; InCHIANTI; Italie;