

## BiblioDémences

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

Volume 8, Numéro 3 (mars 2011)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 22

**La veille bibliographique** est réalisée chaque semaine à partir de la base de données bibliographique PubMed/MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) qui répertorie la littérature scientifique internationale.

L'équation de recherche utilisée est : ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer"[All Fields]) OR ("alzheimer disease"[MeSH Terms] OR ("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimer's"[All Fields]) OR ("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields]) OR "mild cognitive impairment"[All Fields] OR ("memory disorders"[MeSH Terms] OR ("memory"[All Fields] AND "disorders"[All Fields]) OR "memory disorders"[All Fields])

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

**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](http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx)

**Mots-clés.** Chaque référence a été indexée, les termes retenus permettent d'interroger la base de données cumulative *BiblioDem* bientôt disponible sur le site de l'ISPED.

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

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

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

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

**Mots-clés**



1. Devanand DP, Pelton GH, Cunqueiro K, Sackeim HA, Marder K. **A 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot discontinuation trial following response to haloperidol treatment of psychosis and agitation in Alzheimer's disease.** Int J Geriatr Psychiatry 2010

**Analyse critique:** Essai clinique randomisé, contrôlé en double aveugle d'une durée de 6 mois évaluant l'intérêt de l'arrêt de l'halopéridol pour le traitement des psychoses et de l'agitation au cours de la Maladie d'Alzheimer

### **Synthèse**

Les auteurs ont réalisé l'inclusion de patients ambulatoires, âgés de 50 à 95 ans, atteints de la Maladie d'Alzheimer (MA : critères DSM-IV et NINCDS-ADRDA) et présentant des symptômes de psychose ou d'agitation (échelles CUSPAD, BPRS, CERAD) et non traités par médicaments antipsychotiques lors du dernier mois. Après inclusion, 44 patients ont dans un premier temps été traités, pendant 20 semaines, par halopéridol à la dose quotidienne de 0,5 à 5 mg (Phase A). Parmi eux, 22 patients ont répondu à ce traitement par halopéridol. La réponse à l'halopéridol a été objectivée par la réduction d'au moins 50 % de trois symptômes cibles et une amélioration du score CGI-C (Clinical Global Impression-Change) pour les domaines de l'agitation et de la psychose. Les rechutes, quant à elles, ont été définies par une altération de 50 % des symptômes cibles ou du score CGI-C. Dans un deuxième temps (Phase B), sur ces 22 patients, 20 ont été randomisés en deux groupes de 10 patients (soit arrêt, soit continuation du traitement par halopéridol) pour un suivi de 24 semaines. 40 % des patients ayant continué le traitement par halopéridol ont rechuté, versus 80 % des patients ayant arrêté ce même traitement ( $\chi^2 = 3.3$ ,  $p = 0.07$ ). En analyse de survie, le délai de rechute est plus court dans le bras placebo que dans le bras halopéridol ( $\chi^2 = 4.1$ ,  $p = 0.04$ ).

### **Commentaires**

Chez les patients atteints de la MA, présentant des symptômes de psychose ou d'agitation et répondeurs à un traitement antipsychotique, l'augmentation du risque de rechute après arrêt du traitement neuroleptique doit être mise en balance avec l'apparition d'effets indésirables, parfois graves voire létaux, liés à la continuation de ce type de traitement. Dans ce contexte, cette étude montre une tendance à l'augmentation du risque de rechutes (troubles du comportement, agitation, agressivité) chez des patients pour lesquels un arrêt des neuroleptiques a été réalisé.

Des travaux antérieurs ont montré de façon contradictoire qu'une fenêtre thérapeutique antipsychotique n'augmentait pas de façon significative le risque de rechute chez de tels patients, mais il faut préciser que la réelle nécessité du traitement antipsychotique prescrit initialement n'avait pas été évaluée aussi rigoureusement que dans cette étude. En effet, l'intérêt majeur de cet essai clinique évaluant l'impact d'une désescalade neuroleptique chez des patients atteints de la MA réside dans le fait que les auteurs ont préalablement recruté des patients répondeurs aux neuroleptiques, donc légitimement traités.

En revanche, le design innovant de cette étude nécessite d'être répliqué sur des essais cliniques à beaucoup plus grande échelle (dans cette étude, uniquement 10 patients par bras !) pour obtenir des résultats statistiquement significatifs.

L'objectif sera de pouvoir conclure sur la balance bénéfique/risque d'un arrêt du traitement par neuroleptique après prise en charge d'un épisode psychotique ou de l'agitation chez les patients atteints de la MA.

**Analysé par Philippe Cestac, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Halopéridol; MA; Psychose;

2. Godefroy O, Azouvi P, Robert P, Roussel M, LeGall D, Meulemans T. **Dysexecutive syndrome: diagnostic criteria and validation study**. Ann Neurol 2010; 68(6):855-64.

**Analyse critique:** Syndrome dysexécutif : critères diagnostiques et étude de validation

### **Synthèse**

Les déficits des fonctions exécutives figurent parmi les troubles neuropsychologiques les plus fréquemment rencontrés. Malgré cet état de fait, définir un syndrome dysexécutif est loin d'être aisé et de toute évidence, la définition de ce syndrome de même que les outils utilisés pour l'objectiver, sont le fruit d'un choix plus ou moins arbitraire de la part des professionnels amenés à l'évaluer chez un patient.

Avec l'objectif de proposer des critères de diagnostic et de les valider, un groupe d'experts français autour du GREFEX (pour Groupe de REflexion sur l'Évaluation des Fonctions Exécutives) s'est constitué et a mené une étude multicentrique auprès de 461 patients âgés de 16 à 90 ans présentant diverses conditions pathologiques telles que traumatismes crâniens, accident vasculaire cérébral, mild cognitive impairment, maladie d'Alzheimer, sclérose en plaques, et maladie de Parkinson. Les troubles exécutifs aussi bien comportementaux que cognitifs ont été appréhendés respectivement au moyen d'un hétéro-questionnaire (Behavioral Dysexecutive Syndrome Inventory) et d'une batterie de sept épreuves neuropsychologiques : Trail Making test, Stroop, Card Sorting test modifié, fluence verbale (animaux + lettre F), test des six éléments, test de Brixton, épreuve de double tâche.

La validité de ces critères a été évaluée au regard de leur capacité à discriminer les cas des témoins et à prédire les restrictions fonctionnelles dans la vie quotidienne. Les critères retenus pour définir syndrome dysexécutif comportemental et syndrome dysexécutif cognitif sont synthétisés dans le **tableau ci-après**.

Globalement, sur les 461 patients évalués, 60 % présentaient un syndrome dysexécutif, 26% présentaient les deux syndromes (comportemental et cognitif) à la fois, 34 % en présentaient au moins un.

Les deux syndromes permettaient de discriminer correctement les cas des témoins et prédisaient la perte d'autonomie. Les meilleures valeurs de spécificité étaient obtenues avec une définition du syndrome dysexécutif établie par la présence de trois critères positifs ou plus.

### **Commentaires**

Nous ne pouvons que recommander la lecture de cet article à toutes les personnes qui manipulent des tests cognitifs dans leur pratique quotidienne. Il résume le travail remarquable du GREFEX qui a nécessité plus de 5 ans de recueil et d'analyse de données et a impliqué 21 centres en France.

Ce travail est mis à la disposition aussi bien des chercheurs que des cliniciens qui pourront s'y référer pour établir la présence de troubles qui rappelons-le sont - plus encore que les troubles de la mémoire - les troubles les plus fréquemment rencontrés, toutes pathologies neuro-psychiatriques confondues.

**Analysé par Hélène Amieva, CMRR d'Aquitaine**

**Mots-clés:** Syndrome dysexécutif;

---

**Syndrome dysexécutif comportemental****Syndrome dysexécutif cognitif**

---

***Eléments hautement suggestifs :***

Hypoactivité globale avec apathie et/ou aboulie  
Hyperactivité globale avec distractibilité et/ou instabilité psychomotrice  
Comportement stéréotypé et persévératif  
Dépendance à l'environnement (comportement d'imitation et d'utilisation)

***Eléments en faveur :***

Trouble du contrôle émotionnel (apathie, euphorie, labilité émotionnelle)  
Trouble des comportements sociaux  
Trouble de la sexualité, de l'oralité, ou du contrôle urinaire  
Confabulations spontanées, paramnésies  
Anosognosie / anosodiaphorie

***Eléments hautement suggestifs :***

Déficits d'inhibition  
Troubles de la génération / détection de règles  
Troubles du maintien et de l'alternance de sets cognitifs  
Déficits de génération d'informations

***Eléments en faveur :***

Difficultés de planification  
Difficultés d'initiation d'une réponse  
Difficultés de coordination d'une double tâche  
Déficits des processus de recherche stratégique en mémoire épisodique  
Trouble de la théorie de l'esprit et de la métacognition

**Critères définissant syndrome dysexécutif comportemental et  
syndrome dysexécutif cognitif**

3. Josephs KA, Jr., Whitwell JL, Weigand SD, Senjem ML, Boeve BF, Knopman DS, Smith GE, Ivnik RJ, Jack CR, Jr., Petersen RC. **Predicting functional decline in behavioural variant frontotemporal dementia.** Brain 2011

**Analyse critique:** Prédiction du déclin fonctionnel dans la variante comportementale de la dégénérescence fronto-temporale (DFTc).

### **Synthèse**

Le mode évolutif de la DFTc est mal connu. Le groupe de la Mayo Clinic a repris dans ce travail colossal (article de fond à lire absolument) 86 dossiers de malades. Sont analysés les effets de l'âge, du sexe (44 % sont des hommes), du niveau d'éducation, du statut génétique, du statut ApoE (24 % des sujets ont un allèle ApoE 4), des scores aux MMS, NPI et à la CDR (CDR-SB, sum of boxes) sur le déclin. Les sujets ont réalisé un bilan des fonctions exécutives, du langage, de la mémoire et des fonctions visuospatiales. Le travail est centré sur l'atteinte anatomique (79 dossiers sont analysables). Les auteurs distinguent pour 34 sujets, une atrophie fronto-temporo-pariétale, 14 sujets, une atrophie temporale, 13 sujets une atrophie fronto-temporale, 18 sujets une atrophie frontale. L'âge au moment du diagnostic est en moyenne de 56 ans (le retard moyen diagnostic est de 4 ans). Les sujets ont été suivis en moyenne huit ans. Les antécédents familiaux sont retrouvés dans 42 % des cas. Seize sujets (de neuf familles) ont une mutation MAPT et quatre (trois familles) une mutation PGRN. Les sujets qui ont une mutation MAPT ont préférentiellement et significativement une atrophie temporale. Les scores moyens sont au MMS de 25, au NPI de huit (max 23), à la CDR-SB de 4 (max 18). La majorité des sujets (45 %) perd en moyenne deux points à la CDR-SB par an, 26 % ne perdent qu'un point, 11 % sont des « déclineurs rapides » en perdant plus de six points et 9 % restent stables. La rapidité du déclin fonctionnel est corrélée à l'âge (plus le début est tardif, plus l'évolution est rapide) mais ni au sexe, ni au niveau d'éducation. La rapidité du déclin fonctionnel est corrélée à l'importance du déclin cognitif dans les tests (scores composites) évaluant les fonctions exécutives, le langage et les fonctions visuospatiales (dont certains sont influencés par les fonctions exécutives notamment la planification). Le déclin fonctionnel est inversement corrélé à trois items du NPI : l'agitation (et agressivité), la désinhibition et les troubles du sommeil : plus les sujets ont ce type de troubles, plus ils déclinent lentement ! Enfin (et surtout) la pente de déclin fonctionnel est corrélée à la forme anatomique : la forme « frontale » puis la forme « frontotemporale » étant les plus péjoratives ; la forme « temporale » et enfin la forme frontotemporopariétale étant d'évolution fonctionnelle moins rapide.

### **Commentaires**

Il est évident dans la pratique des cliniciens que la rapidité d'évolution des sujets DFTc est très variable. Ce travail participe à mieux repérer les phénotypes de la maladie et surtout ses formes anatomiques. Il faut souligner (comme les auteurs) que parmi les sujets ayant une forme fronto-temporo-pariétale, un certain nombre ont probablement des lésions de maladie d'Alzheimer (dont on sait que l'évolution est plus lente). Il est également remarquable que les maladies en lien avec une mutation MAPT soient « le plus souvent » (64 % des cas) des formes temporales et par conséquent des maladies évoluant moins vite. Il est intéressant actuellement pour le clinicien de repérer les antécédents familiaux (42 % dans cette série) et ce d'autant plus que les phénotypes et l'évolution semblent être différents, ainsi que le profil cognitif et comportemental, et les sites anatomiques concernés. Il est peu probable que l'importance des troubles du comportement (agitation, désinhibition, sommeil) « protège » les sujets et vraisemblable qu'ils relèvent de certaines localisations anatomiques. Enfin la CDR-SB semble être un outil pertinent pour suivre le déclin. Tous ces résultats peuvent aider à accompagner ses sujets (suivis plus ou moins rapprochés) et bien sûr à construire dans l'avenir des essais thérapeutiques.

**Analysé par Catherine Thomas-Antérion, CMRR St Etienne**

**Mots-clés:** Dégénérescence fronto-temporale; DFTc; Cognition;

4. Martin M, Clare L, Altgassen AM, Cameron MH, Zehnder F. **Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment.** Cochrane Database Syst Rev 2011 1:CD006220.

**Analyse critique:** Interventions cognitives chez les sujets âgés sains et chez les sujets avec troubles cognitifs légers. Revue.

### **Synthèse**

L'article est une revue systématique de la littérature en vue d'une méta-analyse, portant sur les effets d'une intervention cognitive dans les domaines de la mémoire, de l'attention, de la vitesse de traitement de l'information, et des fonctions exécutives, intervention réalisée chez les sujets âgés sains et les sujets avec troubles cognitifs légers (MCI) selon la définition de Petersen. Seules les études contrôlées-randomisées, publiées entre 1970 et 2007, ont été sélectionnées. Les mots clés pour la recherche dans les bases de données étaient : « stimulation cognitive », « réhabilitation cognitive », « entraînement cognitif », « réentraînement cognitif », « soutien cognitif » ainsi que d'autres mots clés centrés sur la mémoire (ex : « fonction mnésique » ou « réhabilitation de la mémoire » etc.). Après classement selon un critère de qualité de la randomisation, 36 études ont été retenues (2229 sujets/ 69.9 âge moyen), dont 33 portant sur les sujets âgés sains et 3 sur les patients MCI. Les interventions cognitives variaient beaucoup dans leur modalités d'application : entre 6 et 135 heures d'entraînement cognitif sur des périodes allant de 1 jour à un an. La plupart des interventions étaient collectives (groupes) mais dans quelques études, l'entraînement cognitif était individuel ou auto-appliqué (manuel). Deux types de groupe contrôle étaient retrouvés : sans aucune intervention ou avec intervention alternative (contrôles actifs), autre que cognitive (ex : groupe de discussion, relaxation, aérobic). Au regard des critères cognitifs de jugement, la présence d'au moins deux études portant sur une même aptitude cognitive (ex : rappel de noms/visage immédiat et différé, mémoire visuo-spatiale, paires associées, mémoire à court terme, rappel immédiat, rappel différé) était requise pour la méta-analyse. Ainsi 24 études ont été sélectionnées, toutes portant sur des entraînements de la mémoire, les autres domaines (attention, vitesse, fonctions exécutives) n'ayant pas suffisamment de données. Les résultats montrent que les entraînements de la mémoire ont un effet significatif sur le rappel immédiat et différé d'un matériel verbal chez les sujets âgés sains. Toutefois, cet effet n'est pas spécifique car pas plus important qu'une intervention alternative non cognitive. Ce même pattern est observé chez les patients présentant un MCI. Les auteurs discutent sur le fait que l'hétérogénéité des populations et la qualité des interventions aient pu influencer les résultats. Ils supposent que des entraînements cognitifs plus intensifs et sur des périodes plus longues pourraient avoir un effet significatif et spécifique sur la cognition. Ils préconisent par ailleurs pour les recherches futures, une approche plus standardisée, des procédures moins hétérogènes et des analyses réalisées sur données individuelles plutôt que sur données agrégées.

### **Commentaires**

Beaucoup d'études d'intervention ont été exclues de la méta analyse (120) pour critères non satisfaits, par exemple les études positives de S.Willis chez le sujet âgé sans trouble cognitif et les études de S. Belleville chez les sujets MCI. Néanmoins une grande hétérogénéité des interventions et des procédures appliquées dans les études poolées demeure et limite la méta analyse. Cette revue de la littérature tend à montrer, chez le sujet âgé non dément, un effet positif mais non spécifique d'une intervention, qu'elle soit de nature cognitive ou non cognitive (activité sociale, psychocorporelle ou physique), sur la mémoire épisodique.

**Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** MCI; Intervention cognitive; Revue de la littérature;

5. Martyr A, Clare L, Nelis SM, Roberts JL, Robinson JU, Roth I, Markova IS, Woods RT, Whitaker CJ, Morris RG. **Dissociation between implicit and explicit manifestations of awareness in early stage dementia: evidence from the emotional Stroop effect for dementia-related words.** International Journal of Geriatric Psychiatry 2011 26(1):92-99.

**Analyse critique:** Dissociation entre les manifestations implicites et explicites de la conscience de la maladie aux stades précoces de démence : mise en évidence par l'effet Stroop-émotionnel avec des mots sur le thème de la démence

### **Synthèse**

Montrer l'existence d'une différence de traitement des mots neutres ou en lien avec la démence dans une tâche de Stroop émotionnel pourrait éclairer le degré de conscience vis à vis de la maladie des patients atteints de démence. Le travail a utilisé la procédure classique du test de Stroop auprès de 79 sujets à la phase légère d'une maladie d'Alzheimer, vasculaire ou mixte, comparés à leurs aidants. Le recrutement était multicentrique, les patients avaient un score MMS supérieur à 18. Le degré de conscience explicite de la maladie des patients a été évalué à travers une analyse d'entretiens, et comparé au degré implicite révélé par la différence de temps de réaction aux mots neutres ou illustrant le thème de la démence qui témoigne d'une interférence émotionnelle. Un index de score au Stroop émotionnel a été calculé avec le rapport temps mots reliés - temps de base/ temps mots neutres - temps de base, qui reflète l'intensité du ralentissement de lecture pour les mots en lien avec le thème de la démence, corrigé par le temps de base. Le nombre d'erreurs produites corrigées et non corrigées est relevé. Les comparaisons sont réalisées entre patients et aidants, pour les deux sortes de mots et selon le nombre d'erreurs corrigées et non corrigées commises. L'absence d'effet de l'ordre de présentation des mots neutres ou appartenant au thème de la démence a été vérifiée. Le degré de conscience explicite de la maladie était apprécié à partir, d'entretiens avec les sujets sur leurs activités quotidiennes, la connaissance et la compréhension du diagnostic, son impact sur eux et leur vision de l'avenir, selon une échelle en 5 points. Puis ces scores explicite et implicite de conscience de la maladie sont comparés. Les résultats montrent un allongement significatif du temps de dénomination de la couleur de l'encre chez les déments pour tous les mots et significativement plus d'erreurs non corrigées que pour les aidants. Un effet d'interférence significative est noté pour les mots reliés au thème de la maladie par rapport aux mots neutres, tant chez les patients que leurs aidants, avec la même intensité dans les deux groupes. Chez les patients, cet effet n'est corrélé à leur score MMS que pour les mots illustrant la démence : cet effet Stroop émotionnel évoluerait donc en parallèle à la gravité de la maladie. L'absence de corrélation significative des scores au Stroop émotionnel et aux entretiens cliniques, est en faveur d'une dissociation des processus explicites et implicites de la conscience de la maladie chez les patients atteints de démence.

### **Commentaires**

Une des limites de ce travail concerne l'hétérogénéité des diagnostics dans le groupe de patients : maladie d'Alzheimer, démence vasculaire et mixte, sans analyse comparée de ces sous-groupes. La cotation des entretiens, assez globale, est peu standardisée ; les scores des aidants non mentionnés, ne sont pas comparés à l'effet Stroop-émotionnel observé chez eux, ni à ceux des patients correspondants, ce qui aurait fourni une appréciation relative de la conscience explicite des patients. Les aidants vivant ou non avec les patients ne sont pas comparés entre eux. Hormis ces quelques remarques, il faut souligner que cet article présente une méthode objective et originale de mise en évidence des processus implicites de conscience de la maladie. Elle offre une perspective intéressante pour évaluer les stratégies adaptatives des patients selon le degré de préservation de cette conscience implicite de leurs troubles.

**Analysé par Thérèse Jonveaux, CMRR Nancy**

**Mots-clés:** Démence; Stroop; Conscience de la maladie;

6. Nichols LO, Martindale-Adams J, Burns R, Graney MJ, Zuber J. **Translation of a Dementia Caregiver Support Program in a Health Care System--REACH VA.** Arch Intern Med 2011 171(4):353-9.

**Analyse critique:** Application pratique d'un programme de soutien à l'aidant dans un système de soins.

### **Synthèse**

En 2006, Belle et al (Ann Intern Med, 2006) ont publié les résultats très encourageants d'un essai contrôlé randomisé (REACH II). Ce programme court (six mois) et intensif à destination d'aidants de malades d'Alzheimer (neuf visites à domicile, trois contacts téléphoniques et cinq conférences téléphoniques) entraînait une amélioration de la qualité de vie et de l'état dépressif des aidants.

Dans l'article présent, les auteurs ont testé l'application du programme en *pratique* dans le cadre de 24 centres de soins médicaux (dans 15 Etats) pour les anciens combattants. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient les mêmes que dans REACH II (aidant fournissant au moins quatre heures quotidiennes dans les six derniers mois et présentant des comportements de stress caractérisés), les patients devaient être limités dans au moins une activité de la vie quotidienne ou deux activités instrumentales. L'intervention incluait de l'éducation, du soutien dans cinq domaines spécifiques (la sécurité, le soutien social, les problèmes comportementaux, la dépression et la santé de l'aidant) ; les intervenants étaient principalement des travailleurs sociaux, psychologues ou infirmières. Les patients étant militaires, 93 % des aidants étaient des femmes et 80 % des épouses. 127 aidants ont été enrôlés et 29 n'ont pas pu être suivis à six mois (pour cause d'institutionnalisation, indisponibilité ou refus). À l'inclusion, 86 % des aidants déclaraient être épuisés, 56 % se sentaient éloignés de leurs proches et 53 % se sentaient seuls. À six mois, les aidants présentaient une amélioration significative au niveau de la dépression, du fardeau, de l'impact de la dépression dans la vie quotidienne et des frustrations (comportements d'agressivité verbale ou physique). Par ailleurs, une diminution presque significative ( $p=0,06$ ) de presque deux heures par jour de présence effective était observée. Il n'y avait cependant pas de diminution du temps passé à prendre en charge le patient à six mois ( $p=0,13$ ). Les trois éléments de l'intervention étaient bien reçus avec un attrait prononcé pour les visites à domicile.

### **Commentaires**

La mise en application d'un programme ayant fait ses preuves dans le cadre d'un essai dans la pratique présente des contraintes particulières concernant notamment les professionnels (formation motivation...). L'intervention semble résister à ses contraintes notamment le turnover important des intervenants psychologues au cours des six mois. Les résultats de cette étude sont d'autant plus encourageants qu'ils confirment les résultats de l'essai REACH II et concernent une autre population de malades a priori difficiles (anciens combattants).

Le programme REACH est exclusivement basé sur la recherche d'autonomisation des aidants par l'éducation. L'effet de l'intervention pourrait donc perdurer à plus long terme, mais cela doit être évidemment prouvé.

On peut néanmoins regretter l'absence de comparaison de l'efficacité de l'intervention entre REACH II et REACH VA même si les populations différaient (hispaniques, noirs américains et blancs dans REACH II et anciens combattants dans REACH VA).

**Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Aidants; REACH II;



7. Robinson L, Gemski A, Abley C, Bond J, Keady J, Campbell S, Samsi K, Manthorpe J. **The transition to dementia - individual and family experiences of receiving a diagnosis: a review.** Int Psychogeriatr 2011 1-18.

**Analyse critique:** Le passage à la démence, expériences individuelles et familiales à l'annonce du diagnostic : une revue

### **Synthèse**

**Objectif :** En partant de données empiriques issues d'une revue précédente (Bamford & al. (2004)), les auteurs ont pour but d'étudier le vécu des patients et des familles durant le temps de passage entre le fait d'être une personne souffrant de difficultés cognitives et l'annonce du diagnostic de démence.

**Méthodes :** Reprenant la méthodologie et les mots-clés utilisés dans la recherche de Bamford & al., en y ajoutant des termes tels que « MCI » ou « Déficit cognitif modéré », les auteurs s'intéressent aux articles publiés depuis la précédente revue et sélectionnés, entre autres, à partir des principaux moteurs de recherche. Sur 941 articles évalués, 35 seulement sont finalement retenus : ils rapportent les points de vue et les expériences de personnes démentes et des membres de leurs familles (habituellement décrits comme aidants ou soignants).

**Résultats :** La majorité des personnes démentes (92 %) sont pour une annonce du diagnostic, mais 62% d'entre elles préfèrent des explications « générales », du type « problèmes de mémoire » ou « démence », plutôt qu'un diagnostic spécifique tel que « maladie d'Alzheimer ». Du côté de la famille et des aidants, la majorité d'entre eux sont en faveur de l'annonce du diagnostic, mais dans une proportion plus faible que les déments. Il semble y avoir une diversité considérable de points de vue selon les pays. Les raisons *pour* et *contre* l'annonce du diagnostic sont identiques à celles qui ont été relevées par Bamford & al. Du côté du *pour* sont invoqués le droit de savoir, la confirmation des soupçons et une meilleure compréhension, l'opportunité d'une planification des soins, le fait de pouvoir se focaliser sur les capacités plutôt que sur les incapacités de la personne démente, des adaptations plus positives dans la famille et dans les relations conjugales. Du côté du *contre* sont invoqués le risque de causer un bouleversement émotionnel, le souvenir d'une expérience stressante antérieure, le rejet par la famille et les amis, la crainte d'une stigmatisation sociale, la peur de donner des idées de suicide au malade.

**Conclusions :** Même si l'article a de nombreuses limites, il aboutit, néanmoins, au même constat que celui de la précédente revue de Bamford & al. : Il existe toujours une carence de recherches sur l'observation du processus d'annonce d'une démence. L'article confirme aussi qu'avant de révéler un diagnostic de démence, les professionnels de santé devraient explorer toutes les questions du malade et de sa famille sur ce qu'ils pensent être la cause des difficultés cognitives et identifier tous les problèmes individuels particuliers autour du diagnostic. Il apparaît urgent et nécessaire de savoir identifier à temps les niveaux de détresse émotionnelle et la difficulté à faire face à la maladie, chez les personnes démentes et leurs aidants familiaux, avec une rencontre précoce en vue d'un soutien psychologique spécialisé.

### **Commentaires**

On peut regarder cet article avec un œil très critique, en s'interrogeant sur la possible généralisation des conclusions auxquelles aboutissent les auteurs. Les 35 études retenues sont pratiquement toutes critiquables du point de vue méthodologique et réalisées, pour la plupart, sur des échantillons trop petits. Il n'empêche que leurs analyses confirment largement et prolongent les observations faites lors de la précédente revue de Bamford & al. Il apparaît très clairement que l'annonce du diagnostic doit être envisagée comme un processus complexe, qui se prépare et se déroule au sein d'un contexte culturel déterminé, en fonction de l'environnement du patient, des attentes et des besoins de chacun (patient et

famille), avec l'offre d'un soutien psycho-social qui ne s'arrête pas à l'annonce mais débute en deçà et peut se poursuivre bien au-delà. Entendre un diagnostic n'est pas obligatoirement le comprendre, même quand il est délivré par des médecins et des équipes soignantes expérimentées ayant le sentiment d'avoir fourni toutes les informations utiles. Pour que chacun s'en saisisse vraiment il faut laisser le temps de tout un travail psychique où se croisent des cognitions, des émotions, des mécanismes d'ajustement (coping), des variables de personnalité, des représentations, des pratiques culturelles...

Peut-être est-ce parce que l'on commence à comprendre que le processus est des plus complexe qu'il n'existe toujours pas de véritable recherche scientifique menée à grande échelle sur ce sujet, malgré l'urgence qu'il y aurait à le faire.

**Analysé par Jean Bouisson, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Démence; Diagnostic; Revue de la littérature;

8. Schneider LS, Insel PS, Weiner MW. **Treatment with cholinesterase inhibitors and memantine of patients in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.** Arch Neurol 2011 68(1):58-66.

**Analyse critique:** Traitement avec les inhibiteurs de la Cholinestérase (IChE) et la mémantine (MEM) chez les patients participant à l'étude ADNI.

#### **Synthèse**

Les chercheurs de l'étude ADNI ont comparé l'évolution de 141 sujets classés MCI initialement et traités par les IChE, 36 patients traités par l'association MEM-IChE avec 225 sujets non traités. La progression vers la maladie d'Alzheimer était de 42.6% dans le groupe traité par les IChE, de 55,6% dans le groupe traité par IChE-MEM contre 22.3% dans le groupe non traité ( $p=0,003$ ). Ils ont aussi comparé l'évolution de 86 sujets classés Maladie d'Alzheimer légère (MMS 21-26) traités par les IChE seuls avec 73 sujets traités par IChE-MEM.

Le déclin du MMS sur deux ans a été significativement plus marqué dans le groupe traité par l'association IChE-MEM que dans le groupe traité par IChE seuls (environ deux point de plus en deux ans). Les auteurs concluent qu'il n'est pas recommandé d'appliquer les anti-démenciels dans des stades plus légers que ceux pour lesquels ils sont autorisés.

#### **Commentaires**

Un travail important qui confirme qu'un élargissement d'indication de traitement ne peut se faire qu'après des essais randomisés appropriés. Nous devons résister à la tentation de traiter plus tôt les patients tant que la démonstration de l'efficacité n'est pas faite.

Cependant, une autre explication est possible qui devrait faire l'objet d'études complémentaires : les patients traités très tôt pourraient avoir une forme plus évolutive et plus agressive de maladie avec une demande de traitement plus importante.

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

**Mots-clés:** Inhibiteurs de la Cholinestérase; IChE; Mémantine; Etude ADNI;

9. Tomljenovic L. **Aluminum and Alzheimer's Disease: After a Century of Controversy, Is there a Plausible Link?** J Alzheimers Dis 2010

**Analyse critique:** Aluminium et Maladie D'Alzheimer: après un siècle de controverse, y a-t-il un lien plausible ?

### Synthèse

Ce très long papier (22 pages et 317 références) reprend l'ensemble des arguments qui ont pu être rassemblés pour montrer le rôle potentiel de l'aluminium dans la maladie d'Alzheimer (MA).

Il fait d'abord une mise à plat des mécanismes identifiés dans la MA et va montrer point par point comment l'aluminium pourrait être le facteur expliquant la survenue de la MA. Un exposé sur la disponibilité biologique de l'Al précède la démonstration qui s'appuie sur une revue de la littérature et fait une mise à plat des différents effets neurotoxiques de l'aluminium pouvant expliquer son rôle, effets :

- sur la mémoire, la cognition et les fonctions psychomotrices
- sur la neurotransmission et l'activité synaptique
- sur les G-protéines et l'homéostasie du Calcium Ca 2+
- métaboliques et inflammatoires
- sur noyau et ADN
- sur l'amyloïdose

Cette démonstration repose sur des données obtenues dans des études expérimentales, dans des modèles animaux mais aussi dans le cadre du modèle des encéphalopathies liées à la dialyse rénale, situation quasi expérimentale d'exposition à l'aluminium. Les données épidémiologiques sont aussi intégrées à la construction de l'argumentaire

### Commentaires

La présentation de ce papier ne laisse pas de doute, son auteur est convaincu que l'aluminium est la cause de la maladie d'Alzheimer. Il réfute tous les arguments qui ont pu être soulevés pour aller à l'encontre de la plausibilité d'une relation. Il va même jusqu'à nous expliquer que l'expansion de la production d'aluminium a débuté environ 20 ans avant la description du cas index d'Alois Alzheimer et que l'augmentation du nombre de cas a suivi cette expansion. Il ne s'interroge pas sur le fait que seul un essai a été publié sur l'intérêt d'un chélateur dans la MA, sur l'absence de données épidémiologiques concordantes autres que les quelques travaux sur l'aluminium dans l'eau de boisson ; cognition et démence (incluant les travaux de PAQUID). Aucune nouvelle étude épidémiologique n'a été publiée dans les 10 dernières années et rien n'est dit sur l'absence de publication sur les relations entre l'aluminium apporté par l'alimentation (autre que l'eau) et risque de MA ou l'absence de réplication des résultats obtenus en cas-témoin sur les antiperspirants. Toutes les sources de contact avec l'aluminium sont évoqués avec, au passage, un argumentaire très fort contre les vaccinations. Il est difficile de juger, quand on est un épidémiologiste, de la qualité de la présentation de l'ensemble des données biologiques et de discerner au milieu des citations si des travaux plus récents sont vraiment venus clarifier le débat. Il est troublant de voir que quelle que soit la théorie ou l'hypothèse qui est présentée pour expliquer la survenue de la MA une relation avec l'aluminium peut être référencée. Il est en tout cas certain que ce papier ne peut que raviver la polémique qui entoure cette question depuis de nombreuses années.

Pour tous ceux qui voudraient consulter l'expertise sur « Aluminium et santé menée par InVS-Afssa-Afssaps en 2003, ci-dessous le lien pour téléchargement ([http://www.invs.sante.fr/publications/2003/aluminium\\_2003/index.html](http://www.invs.sante.fr/publications/2003/aluminium_2003/index.html)).

**Analysé par Claudine Berr, CMRR Languedoc Roussillon**

**Mots-clés:** MA; Aluminium; Revue de la littérature;

10. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. **Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited.** Ann Neurol 2011 69(1):163-9.

**Analyse critique:** Traitement hormonal substitutif et démence : la théorie de la fenêtre optimale réévaluée.

### **Synthèse**

Plusieurs études épidémiologiques ont montré que les femmes ayant bénéficié d'un traitement hormonal substitutif (THS) avaient un risque de démence réduit de 40 à 50 %. Ces résultats étaient confortés par les résultats issus de modèles animaux montrant que l'administration d'œstrogène avait un effet neuroprotecteur. Toutefois, un essai clinique récent (women health initiative) montrait un excès de risque de démence chez les femmes traitées. Une des critiques de cet essai était que le THS était administré à un âge trop avancé. La théorie de la fenêtre optimale suppose que l'administration d'œstrogène a un effet neuroprotecteur maximal si elle est prise durant la période péri-ménopausique ou post-ménopausique précoce. Les auteurs se proposent d'analyser l'effet de la période de la prise de THS sur le risque de démence.

**Méthodes :** La population d'étude est issue du Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California qui est un programme de surveillance médicale de routine sur San Francisco et Oakland. Ce système couvre plus d'un quart de la population concernée. L'échantillon est constitué des femmes du programme vues entre 1964 et 1973 à l'âge de 40 à 55 ans, vivantes et vues en 1994 et n'ayant pas de démence en 1999 (n=5504). La prise d'un THS à mi-vie est évaluée lors de l'entretien et la prise de THS tardive est évaluée à partir des bases de données informatisées disponibles à partir de 1994. Le diagnostic de démence est évalué par les cliniciens lors des visites de routine durant la période 1999-2008 (sujets âgés de 75 à 84 ans).

**Résultats :** parmi les 5504 femmes, 45 % n'ont jamais été traitées, 25 % traitées à mi-vie, 12 % de façon tardive et 18 % lors de deux périodes. 26 % des femmes ont été diagnostiquées démentes. Comparées aux non utilisatrices, celles traitées à mi-vie avaient un risque plus faible (HR=0.74 [0.58-0.94]) alors que celles traitées tardivement avaient un risque augmenté (HR=1.48 [1.10-1.98]). Celles traitées aux deux périodes n'étaient pas différentes des non traitées (HR=1.02 [0.78-1.34]).

**Discussion :** Ces résultats supportent le fait que l'administration de THS doit se faire en période péri-ménopausique et qu'il doit être limité à quelques années.

### **Commentaires**

Voilà un article bienvenu pour tous ceux qui ont été échaudés par l'essai clinique montrant un excès de risque chez les femmes traitées. Ce résultat apporte en partie une explication, à savoir que la fenêtre de traitement doit se limiter à la période de la ménopause.

Toutefois, cet article ne résout pas tout. Il reste une étude observationnelle, sujet aux biais de confusion. Il est possible que les femmes qui se traitent précocement soient également plus attentives à leur santé, les rendant moins à risque de développer une démence. Cet article montre toutefois que le THS, utilisé pour les symptômes présents lors de la ménopause, n'augmente pas de risque de démence plus tard.

Mais cet article ne peut pas servir de prétexte au traitement systématique des femmes par THS.

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Traitement hormonal substitutif; 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. Adler G, Rottunda SJ. **The driver with dementia: a survey of physician attitudes, knowledge, and practice.** Am J Alzheimers Dis Other Demen 2011;26(1):58-64.

**Analysé par Fanny Matharan, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Conduite automobile; Démence;

2. Chien WT, Lee IY. **Randomized controlled trial of a dementia care programme for families of home-resided older people with dementia.** J Adv Nurs 2010.

**Analysé par Aini Kloul, CMRR Rouen**

**Mots-clés** Démence; Famille; Aidants; Chine;

3. Chytrova G, Ying Z, Gomez-Pinilla F. **Exercise contributes to the effects of DHA dietary supplementation by acting on membrane-related synaptic systems.** Brain Res 2010;1341:32-40.

**Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Activité physique; DHA; Nutrition;

4. Goldfeld KS, Stevenson DG, Hamel MB, Mitchell SL. **Medicare Expenditures Among Nursing Home Residents With Advanced Dementia.** Arch Intern Med 2011.

**Analysé par Thomas Lavaud, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Medicare; Coût de la maladie; Démence;

5. Kerwin DR, Gaussoin SA, Chlebowski RT, Kuller LH, Vitolins M, Coker LH, Kotchen JM, Nicklas BJ, Wassertheil-Smoller S, Hoffmann RG, Espeland MA. **Interaction Between Body Mass Index and Central Adiposity and Risk of Incident Cognitive Impairment and Dementia: Results from the Women's Health Initiative Memory Study.** J Am Geriatr Soc 2011;59(1):107-112.

**Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Indice de Masse Corporelle; IMC; Démence;

6. Mathillas J, Lovheim H, Gustafson Y. **Increasing prevalence of dementia among very old people.** Age Ageing 2011.

**Analysé par Sandrine CERDA, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Démence; Très âgés; Suède;

7. Mollenhauer B, Esselmann H, Roeber S, Schulz-Schaeffer WJ, Trenkwalder C, Bibl M, Steinacker P, Kretschmar HA, Wiltfang J, Otto M. **Different CSF beta-amyloid processing in Alzheimer's and Creutzfeldt-Jakob disease.** J Neural Transm 2011.

**Analysé par Sauvée Mathilde, CMRR Lorrain**

**Mots-clés** Creutzfeldt Jakob; MA; A $\beta$ 1-42; Amyloïdes;

8. Reitz C, Tokuhiro S, Clark LN, Conrad C, Vonsattel JP, Hazrati LN, Palotas A, Lantigua R, Medrano M, I ZJ-V, Vardarajan B, Simkin I, Haines JL, Pericak-Vance MA, Farrer LA, Lee JH, Rogaeva E, George-Hyslop PS, Mayeux R. **SORCS1 alters amyloid precursor protein processing and variants may increase Alzheimer's disease risk.** Ann Neurol 2011;69(1):47-64.

**Analysé par Cécilia Maubaret, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** SORCS1; MA; Amyloïdes;

9. Roe CM, Fagan AM, Williams MM, Ghoshal N, Aeschleman M, Grant EA, Marcus DS, Mintun MA, Holtzman DM, Morris JC. **Improving CSF biomarker accuracy in predicting prevalent and incident Alzheimer disease.** Neurology 2011.

**Analysé par Claire Boutoleau-Bretonnière, CMRR Nantes**

**Mots-clés** Biomarqueurs; MA;

10. Smith ER, Nilforooshan R, Weaving G, Tabet N. **Plasma Fetuin-A is Associated with the Severity of Cognitive Impairment in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease.** J Alzheimers Dis 2011.

**Analysé par Benjamin Allès, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Fétuine-A; Cognition;

11. Villemagne VL, Pike KE, Chetelat G, Ellis KA, Mulligan RS, Bourgeat P, Ackermann U, Jones G, Szeke C, Salvado O, Martins R, O'Keefe G, Mathis CA, Klunk WE, Ames D, Masters CL, Rowe CC. **Longitudinal assessment of Abeta and cognition in aging and Alzheimer disease.** Ann Neurol 2011;69(1):181-92.

**Analysé par Jean Philippe Delabrousse Mayoux CM Bergerac**

**Mots-clés** Amyloïdes; Vieillesse; MA; Cognition;

12. Wilson RS, Weir DR, Leurgans SE, Evans DA, Hebert LE, Langa KM, Plassman BL, Small BJ, Bennett DA. **Sources of variability in estimates of the prevalence of Alzheimer's disease in the United States.** Alzheimers Dement 2011;7(1):74-9.

**Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** Estimation; Prévalence; MA;