

BiblioDémences

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

Volume 9, Numéro 3 (mars 2012)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 17

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.

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



BiblioDem, la base de données cumulative est disponible : <http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>

Mots-clés. Chaque référence a été indexée, les termes retenus permettent d'interroger la base **BiblioDem.** (<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>)

Les articles et analyses présentant un intérêt pour la **cohorte Memento** sont signalisés comme tels.

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

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

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

Analyse critique (titre traduit, synthèse, commentaires)



Intérêt pour Memento

Analysé par (lecteur de l'article)

Mots-clés

1. Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, Hosokai Y, Kanno S, Hasegawa T, Sugeno N, Konno M, Suzuki K, Takahashi S, Fukuda H, Aoki M, Itoyama Y, Mori E, Takeda A. **Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease: a 3 year longitudinal study.** Brain 2012 135(Pt 1):161-9.

Analyse critique: L'hyposmie sévère est un signe prodromal de la démence parkinsonienne : résultat d'une étude longitudinale de trois ans

Synthèse

La démence dans la maladie de Parkinson (MP) est quasiment inévitable puisque les dernières études longitudinales rapportent que 80 % des patients MP vont développer une telle atteinte cognitive au bout de vingt ans d'évolution. Cependant il reste difficile de prédire la survenue de ces troubles. Ces auteurs japonais, qui avaient déjà mis en évidence un lien entre l'hyposmie dans la MP et un hypométabolisme cortical, ont voulu montrer grâce à une étude longitudinale sur trois ans, que les troubles de l'olfaction dans la MP étaient prédictifs de l'évolution vers une démence. Pour cela ils ont fait passer à 44 patients MP indemnes de démence des tests d'identification des odeurs, une exploration neuropsychologique centrée sur la mémoire et les capacités visuospatiales, une TEP au 18FDG et une IRM. Les patients qui avaient à l'inclusion en moyenne cinq ans d'évolution, ont refait les tests trois ans après. Les résultats ont montré que les patients avec une hyposmie sévère dès le bilan initial présentaient un déclin cognitif plus sévère au bout de trois ans de suivi comparativement aux patients sans atteinte olfactive initiale. Ainsi 10 patients sur les 44 (22,7 %) développèrent une démence au bout de trois ans de suivi et tous présentaient une hyposmie sévère initiale. L'incidence de la démence à trois ans était de 0% chez les patients sans hyposmie initiale et de 41,7 % chez les patients avec hyposmie sévère. L'atteinte motrice était plus marquée elle aussi chez les patients ayant évolué vers une démence que chez les autres, sans qu'il n'y ait de phénotype (forme tremblante ou akinéto-rigide) spécifique retrouvé. L'analyse de régression identifia l'hyposmie sévère et l'atteinte visuospatiale comme deux facteurs de risque indépendants de développement d'une démence parkinsonienne à trois ans. Ainsi la baisse de 1 DS (2,8) du score d'identification des odeurs était associée à un risque de démence multiplié par 18,7 alors que la baisse de 1 DS (2,8) d'un score composite visuospatial était associée à un risque multiplié par 3,7. Par ailleurs, les auteurs ont montré que les patients MP avec hyposmie sévère initiale présentaient déjà un profil métabolique cérébral anormal proche de celui des patients avec démence et une atrophie focalisée notamment des amygdales et des structures limbiques.

Commentaires

Les patients avec MP ne se ressemblent pas et nous avons tous l'expérience clinique que certains patients présentent plus rapidement que d'autres des troubles cognitifs initialement sous-corticaux qui vont conduire à une démence parkinsonienne. Cette étude est intéressante car elle confirme ce que les études de neuroanatomie avaient déjà montré : le bulbe olfactif, le système limbique et les amygdales appartiennent au même allocortex et sont intimement reliés par un réseau complexe de neurones. L'hyposmie, témoin de l'accumulation pathologique de corps de Lewy dans le noyau antérieur du bulbe olfactif, signe donc l'atteinte de l'allocortex qui va continuer à se propager. Il sera intéressant de confirmer ces résultats à plus grande échelle. En attendant, intéressons-nous aux nez de nos patients...

Analysé par Aurélie Poujois, CMRR St-Etienne

Mots-clés: Hyposmie, Démence, Parkinson

2. Biquand S, Zittel B. **Care giving and nursing, work conditions and humanitude(R)**. Work 2012;41(0):1828-31.

Analyse critique: Soins infirmiers, conditions de travail et *Humanitude*[®]

Synthèse

Justification de l'étude : l'allongement de la durée de vie dans les sociétés occidentales accentue l'hospitalisation des personnes âgées, notamment les patients atteints de démence comme la maladie d'Alzheimer. Ces patients ont des difficultés à manifester leur désarroi auprès des soignants, et des cas de mauvais traitement ont été signalés à plusieurs reprises. Objectif : Les auteurs se proposent d'évaluer les effets du concept *d'Humanitude*[®] en menant des enquêtes dans des hôpitaux et institutions gériatriques. Le concept de *l'Humanitude*[®] est un concept commercial développé par Gineste et Pélissier, il souligne le rôle du regard, du toucher, du parler dans la relation de soins avec les personnes âgées dépendantes. Plus précisément, il s'agissait d'évaluer les aspects ergonomiques et psychosociaux du travail en analysant l'écart existant entre la logique de soins et la logique de l'organisation hospitalière, et son impact sur les conditions de travail et le bien-être psychologique des employés. Méthodes : il s'agit essentiellement de méthodes d'analyse de l'ergonomie au travail : analyse de documents, entretiens individuels ou en groupes, observation des conditions de travail.

Résultats et conclusions : les auteurs ont relevé trois niveaux de dysfonctionnements : Insatisfaction au travail : celle-ci s'observe dans un système tendant à plus *d'humanitude*[®] tandis que les changements organisationnels pour plus de productivité et de réductions des coûts sont la règle. Ainsi, les plaintes relevées ne sont pas liées à l'effort physique, mais incriminent des problèmes d'organisation et des facteurs psychosociaux. Hiérarchie et organisation spatiale : celles-ci sont organisées selon trois cercles : les infirmiers, les aides-soignants et le personnel non soignant (ménage, hygiène, restauration). Il a été constaté un manque de temps pour les considérations d'ordre non médical dans la transmission des consignes. Organisation dissociée du travail : les auteurs ont observé une carence dans l'anticipation du travail et une absence de coordination. Différents services seraient susceptibles de coopérer, mais le cadre de leur coopération n'est pas défini et organisé. En conclusion, intégrer les activités médicales et non-médicales au sein d'une conception élargie de la prestation de soins, comme préconisé par la philosophie de *l'Humanitude*[®], exige une certaine organisation.

Commentaires

Les auteurs de cette étude ont identifié des dysfonctionnements réels visant à appliquer pleinement le concept *d'Humanitude*[®]. Ils ne se limitent pas à faire un constat mais ils proposent des solutions pour l'amélioration de la prise en charge de cette catégorie de personnes. Ce que cette étude aborde également c'est non seulement les défaillances du système affectant le bien-être des patients mais aussi la souffrance au travail du personnel soignant et non soignant. De ce point de vue, il est important de noter que les employés ne manquent ni de motivation ni de formation, ils manquent de temps pour mener à bien toutes les tâches qui leur ont été assignées. Ce qu'on peut néanmoins déplorer dans ce travail et qui le rend critiquable c'est l'absence de données géographiques, le nombre d'établissements, leur statut socio-économique, et le nombre de dossiers consultés et de personnes interrogées. Sans ces éléments, il est difficile d'apprécier l'ampleur du problème au niveau national. Notamment, il est difficile d'apprécier les disparités selon les régions, les départements et les conditions socio-économiques.

Analysé par Hassan Mecheri, CH d'Agde

Mots-clés: Soins infirmiers, Conditions de travail, *Humanitude*[®]

3. Brodaty H, Seeher K, Gibson L. **Dementia time to death: a systematic literature review on survival time and years of life lost in people with dementia.** Int Psychogeriatr 2012 1-12.

Analyse critique: Revue systématique de la littérature sur la durée de survie et le nombre d'années de vie perdues dans la démence.

Synthèse

L'objectif de cette revue de la littérature est de déterminer la durée de survie après le diagnostic de démence et le nombre d'années de vie perdues dans plusieurs sous échantillons catégorisés selon l'âge au diagnostic, le sexe, le type de démence, la sévérité de la démence et l'effet du temps.

Les auteurs ont inclus 42 études pour lesquelles la moyenne ou médiane de survie était fournie à partir du diagnostic ou d'un autre point de départ mais alors avec les informations suffisantes pour permettre de calculer la survie à partir du diagnostic. Le nombre d'années de vie perdues a été calculé à partir de *l'Human Life-Table Database* en prenant la table qui se rapportait au pays où l'étude était réalisée. Le pourcentage de patients qui décédaient au cours du suivi variait considérablement selon les études de 10 à 100 %.

A l'aide de figures explicites, les auteurs décrivent ensuite selon les différents sous échantillons l'âge au moment du diagnostic de démence, la durée de survie à partir du diagnostic et le nombre d'années de vies perdues pour chaque étude. Ainsi par exemple, chez des sujets ayant une démence à début précoce, la durée de survie variait de 1,3 an dans un échantillon de patients atteints d'une démence frontotemporale avec une maladie du motoneurone à 7,9 ans dans un autre échantillon de patients.

Ce qui était comparable à ce qui était retrouvé chez des sujets avec une démence plus tardive où la durée de survie variait de 1,8 an dans un échantillon d'hommes âgés de 85 ans à 7,2 ans dans un échantillon de sujets de 74 ans.

Commentaires

Cette revue de la littérature est très intéressante et très bien illustrée permettant de bien visualiser pour chaque étude incluse l'âge au moment du diagnostic de démence, la durée de survie à partir du diagnostic et le nombre d'années de vies perdues pour chaque étude.

Toutefois énormément de données sont fournies et il est difficile d'en retirer un message résumé.

Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence, Survie, Revue de la littérature

4. Chaufan C, Hollister B, Nazareno J, Fox P. **Medical ideology as a double-edged sword: The politics of cure and care in the making of Alzheimer's disease.** Soc Sci Med 2011 Epub.

Analyse critique: L'idéologie médicale est une épée à double tranchant : la politique du soin et de l'aide dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Dans cette revue de la littérature, les auteurs présentent l'historique de l'émergence de la maladie d'Alzheimer (MA) comme problème majeur de santé publique aux Etats Unis, lié au vieillissement de la population notamment avec les travaux de Katzmann, faisant passer la MA du statut de maladie rare de la cinquantaine à la maladie du grand âge englobant l'ancienne sénilité.

La création de l'*Alzheimer and Related Disorders Association* (ARDRA) a été un moment clé de ce développement, et les familles de malades ont été avec les médecins les fers de lances du développement d'une idéologie médicale hégémonique.

Cette idéologie, bien que critiquée reste triomphante aux Etats Unis, laissant de côté les interactions complexes entre biologie, psychologie et environnement social.

Commentaires

L'opposition des concepts est probablement utile sur le plan historique et didactique, d'autant qu'elle est bien décrite et documentée. Mais dans la réalité les deux approches sont complémentaires et non exclusives.

Le Plan Alzheimer français est finalement assez équilibré entre ces deux approches, surtout si les médecins s'approprient (dans le bon sens du mot) l'expérience des MAIA. Article à lire pour tous ceux qui s'intéressent au Plan Alzheimer.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Plan Alzheimer, Alzheimer, France

5. Chételat G, Villemagne VL, Villain N, Jones G, Ellis KA, Ames D, Martins RN, Masters CL, Rowe CC. **Accelerated cortical atrophy in cognitively normal elderly with high beta-amyloid deposition.** Neurology 2012 Epub.

Analyse critique: Atrophie corticale accélérée chez des sujets âgés normaux ayant une charge amyloïde élevée

Synthèse

Environ un tiers des personnes âgées sans trouble cognitif présente une rétention de PiB comparable à celle observée dans la maladie d'Alzheimer. Si une charge amyloïde élevée est prédictive d'une atrophie corticale accélérée et d'un déclin cognitif dans un contexte de MCI, sa signification chez les sujets normaux reste incertaine. Pour trancher cette question, ce travail de Gaël Chételat compare l'évolution de l'atrophie corticale chez des sujets âgés normaux ayant une charge amyloïde normale (PiB-) ou élevée (PiB+) au point de départ. Soixante-quatorze sujets se sont ainsi soumis à une TEP au PiB à T0 et à une IRM encéphalique à T0 et T+18 mois. Le taux annuel d'atrophie corticale était significativement supérieur dans le groupe PiB+ (20/74) comparé au groupe PiB- (50/74) dans plusieurs régions corticales, notamment dans le cortex cingulaire et temporal latéral. Dans toutes les régions d'intérêt sauf le cortex frontal, le taux d'atrophie était significativement corrélé à la rétention de PiB néocorticale. En limitant l'analyse aux 20 sujets PiB+, seul le cortex temporal médian restait fortement corrélé à la rétention de PiB. L'atrophie dans les régions d'intérêt était corrélée avec le déclin d'un score composite de mémoire épisodique. Ces résultats montrent qu'une charge amyloïde élevée est un facteur pronostique d'atrophie corticale accélérée chez des sujets âgés normaux. Plaidant en faveur du caractère pathogène des dépôts amyloïdes, ils renforcent l'hypothèse de la cascade et incitent à considérer que les sujets normaux PiB+ sont au stade présymptomatique de la maladie d'Alzheimer.

Commentaires

Si l'étude semble indiscutable d'un point de vue méthodologique, les conclusions formulées par les auteurs méritent d'être pondérées. D'abord un certain nombre de sujets PiB+ ne présentent pas d'atrophie significative au cours des 18 mois, remettant en cause le caractère obligatoirement pathogène de la pathologie amyloïde. Ces sujets moins vulnérables mériteraient d'être suivis à plus long terme et leurs caractéristiques (présence de marqueurs de lésion neuronale en TEP-FDG ou dans le LCS à T0) comparées à celles des patients qui s'aggravent. Ensuite les corrélations entre charge amyloïde néocorticale et atrophie régionale sont finalement peu convaincantes puisqu'elles ne survivent pas lorsque seul le groupe PiB+ est considéré. Une interprétation de type « tout-ou-rien » (la présence de la pathologie amyloïde importe plus que sa densité) peut donc se substituer au caractère « dose-dépendant » vendu par les auteurs. L'hippocampe constitue une exception remarquable puisque son taux d'atrophie est bien corrélé à la charge amyloïde dans le groupe PiB+ mais est identique dans les groupes PiB+ et PiB-, paradoxe non relevé par les auteurs.

Au total, cette étude prospective de neuroimagerie ajoute une pièce attendue au puzzle de l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer en montrant que la pathologie amyloïde est un facteur de risque d'atrophie corticale et de déclin cognitif chez des sujets normaux. L'absence de marqueur de lésion neuronale à T0, la corrélation discutable entre charge amyloïde et taux d'atrophie et l'hétérogénéité des résultats chez les sujets PiB+ n'en font pas pour autant une démonstration in vivo de l'hypothèse de la cascade amyloïde.

Analysé par Thibault Lebouvier, CMRR Nantes

Mots-clés: Atrophie corticale accélérée, IRM, TEP, PIB

6. Howard R, McShane R, Lindesay J, et al. **Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease**. N Engl J Med 2012;366(10):893-903.

6 bis 10. Schneider LS. **Discontinuing donepezil or starting memantine for Alzheimer's disease**. N Engl J Med 2012;366(10):957-9.

Analyse critique: Donepezil et mémantine dans la maladie d'Alzheimer (MA) modérée à sévère.

Synthèse des deux articles

Trois objectifs : 1) Tester si continuer un traitement par donepezil pendant un an comparé à un arrêt de traitement chez des sujets qui s'aggravent alors qu'ils sont sous donepezil est plus efficace sur le plan cognitif et fonctionnel ;

2) Tester si dans ce même contexte passer à un traitement par mémantine comparé à un arrêt de traitement est plus efficace sur le plan cognitif et fonctionnel ;

3) Tester si l'association donepezil mémantine dans ce même contexte est plus efficace que l'arrêt du donepezil, ou le traitement par une des molécules.

Méthodes : Essai clinique randomisé multicentrique, en double insu, contrôlé avec un placebo sur 52 semaines. Sont inclus des patients MA modérée ou sévère (MMSE entre 5 et 13), sous donepezil depuis au moins trois mois. Les patients étaient randomisés dans un des quatre groupes suivants : 1) Donepezil + mémantine ; 2) Donepezil placebo + mémantine ; 3) Donepezil + mémantine placebo ; 4) Donepezil placebo + mémantine placebo. Les critères de jugement principaux étaient : le score au MMSE et le score à la *Bristol Activities of Daily Living Scale* remplie par l'aidant (BADLS). Etait considéré comme cliniquement significative une différence de 1,4 point pour le MMSE et de 3,5 points pour la BADL selon une estimation préalable des mêmes auteurs.

Résultats : 295 patients inclus : 73 dans le groupe donepezil + mémantine (58 avec suivi complet) ; 76 dans le groupe donepezil placebo + mémantine (51 avec suivi complet) ; 73 dans le groupe donepezil + mémantine placebo (54 avec suivi complet) ; et 73 dans le groupe donepezil placebo + mémantine placebo (55 avec suivi complet). Les patients qui continuaient le donepezil comparés à ceux qui l'arrêtaient avaient un gain de 1,9 point aux MMSE en moyenne et un gain de 3,0 points à la BADLS. Les patients sous mémantine comparé à ceux sous placebo avaient un gain de 1,2 points au MMSE et un gain de 1,5 points à la BADLS. L'association donepezil plus mémantine n'apportait pas de bénéfice supplémentaire à l'utilisation de l'un ou l'autre de ces médicaments. Parmi les critères secondaires, la mémantine est plus active sur les troubles du comportement évalués par la NPI que le donepezil et le placebo.

Commentaires

Cet essai est très important car il a été réalisé sur commande du NICE en Angleterre, financé par le MRC, indépendamment de l'Industrie pharmaceutique. Il répond à trois questions fondamentales que se posent les cliniciens et récemment l'HAS en France : est-il efficace de poursuivre un traitement par donepezil quand ce traitement paraît inefficace au bout de trois à six mois de prescription : la réponse est oui. Est-il efficace de passer à la mémantine dans le même contexte : la réponse est oui. L'association des deux traitements apporte-t-elle un bénéfice supplémentaire : la réponse est non. Le bénéfice des traitements n'est pas une amélioration de l'état cognitif ou fonctionnel des malades, mais une diminution du déclin moyen. Comme pour tous les essais dans la démence avec suivi à long terme des patients le problème majeur de cet essai est le nombre de sujets ayant arrêté le traitement ou le suivi.

Analysé par Fleur Delva et Jean-François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Donepezil, Mémantine, Alzheimer, DOMINO

7. Hyman BT, Phelps CH, Beach TG, et al. **National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease.** *Alzheimers Dement* 2012 8(1):1-13.

Analyse critique: Critères de diagnostic neuropathologique de la MA (Aging-Alzheimer's Association).

Synthèse

Des critères consensuels concernant le diagnostic neuropathologique de la MA rédigés par des experts américains, suisses et français sont désormais disponibles et remplacent la version précédente datant de 1997. Dans ceux-ci, un antécédent clinique de démence était nécessaire. Depuis 1997, il est apparu qu'il existait des stades précoce et pré-clinique de la maladie et même qu'il n'était pas rare de noter l'existence de lésions dans le cerveau de sujets très âgés mais cognitivement intègres au moment de leur décès. Le diagnostic « de changement neuropathologique » repose sur la visualisation de dégénérescences neurofibrillaires (DNF) et de plaques séniles. Il convient alors d'établir trois paramètres : A(myloïde), B(raak), C(cerad) ce qui permet d'obtenir un score ABC. La présence de Béta amyloïde est assurée par des méthodes immunohistochimiques (A). L'examen immunohistochimique permet aussi de visualiser dans les DNF, les protéines tau et phospho-tau. Les DNF s'observent précocement le plus souvent dans le cortex limbique, leur répartition varie toutefois selon le stade de la maladie, et elles peuvent être observées dans les cortex associatifs, les NGC (noyaux gris centraux) et le tronc cérébral (y compris pour leur propre compte en tout début de maladie). Les six stades de Braak et Braak proposés dans les critères de 1997 peuvent être regroupés en quatre et permettent de suivre leur répartition dans le temps (B). Les plaques séniles sont composées de dépôts de protéine Abéta amyloïde dont la structure précise peut être difficile à décrire et ce d'autant plus que différents types de plaques sont observables dans différentes régions cérébrales. Le composant principal (plaque neuritique) doit être identifié avec la thioflavine (ou Bielschowsky modifié) comme recommandé par le protocole CERAD (C). Un résultat A0B0C0 correspond à l'absence de plaques amyloïdes, de DNF et de plaques neuritiques. Pour analyser le score ABC, il convient enfin de distinguer s'il s'agit d'un prélèvement chirurgical limité ou d'une autopsie. Dans ces cas, le critère C est particulièrement important. Enfin, la combinaison des critères A,B,C permet de tempérer le niveau de changement neuropathologique en absent, léger, intermédiaire ou élevé, en général assez bien corrélé avec le CDR des sujets à des exceptions près, le stade léger pouvant notamment s'observer chez des sujets avec un état cognitif inchangé ou avec des difficultés légères. D'autre part, il convient de préciser si d'autres lésions sont associées : Corps de Lewy, lésions vasculaires, sclérose hippocampique, grains argyrophiles et TDP-43 et leurs critères de recherche et de cotation sont également détaillés. Il est rappelé que les co-morbidités sont fréquentes notamment dans les maladies du sujet âgé. Il est impossible à l'examen anatomopathologique d'attribuer à telle ou telle lésion, tel ou tel symptôme.

Commentaires

Cet article ne doit pas intéresser que les férus d'anatomo-pathologie mais bien tous les cliniciens. Il pose les questions actuelles concernant la physiopathologie de la maladie notamment le rôle respectif des DNF et de la pathologie amyloïde ne privilégiant ni l'un ni l'autre. Dans un avenir proche, des études enrichies par des données génétiques seront possibles. Les critères devront être adaptés lorsque des traitements modifieront l'évolution naturelle de la maladie. Les trois principales avancées sont le diagnostic neuropathologique en dehors de tout diagnostic clinique obligé, la recherche des co-morbidités et la classification ABC qui semble opérationnelle.

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, CMRR St Etienne

Mots-clés: Diagnostic, Critères, Neuropathologie, Alzheimer

8. Mazereeuw G, Lanctot KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. **Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis.** Neurobiol Aging 2012 Epub.

Analyse critique: Effets des acides gras omega 3 sur les performances cognitives : une méta-analyse

Synthèse

Les déficiences en omega 3 et autres acides gras polyinsaturés ont été associées aux démences de type Alzheimer mais aussi aux déficits cognitifs sans démence de façon très hétérogène. Les études transversales ont mis plus spécifiquement en avant qu'il existait chez les sujets Alzheimer des déficits en un acide gras oméga 3 : le DHA. Certaines études prospectives ont montré une diminution du taux de déclin cognitif chez les sujets qui consomment le plus d'oméga 3. Les essais cliniques sur la consommation des oméga 3 en prévention du déclin cognitif sont peu probants. Cette méta-analyse regroupe les études d'interventions qui ont porté sur un traitement comprenant des oméga 3 en lien avec des domaines neuropsychologiques chez trois types de sujets : des sujets âgés sans atteintes cognitives, avec une atteinte cognitive mais non déments et chez des sujets Alzheimer. Les domaines cognitifs considérés ici sont les fonctions cognitives globales (MMSE), la mémoire composite, le rappel immédiat, le rappel différé, la mémoire de reconnaissance, la mémoire de travail et les fonctions exécutives ainsi que l'attention et la vitesse d'exécution. Ils ont identifié 10 essais cliniques randomisés contre placebo éligibles. Des méta-analyses ont été menées pour chacun des groupes de sujets précédemment cités puis dans un sous-groupe où ils ont reclassé les individus avec un MMSE ≥ 26 comme « hautement fonctionnels ». Ils n'ont pas rapporté d'effet bénéfique du traitement avec oméga 3 sur les performances cognitives globales dans aucun des groupes de sujets. Ils n'ont pas vu d'effets non plus pour les domaines cognitifs dans la population totale. Ils rapportent seulement un effet significatif dans le groupe des sujets avec atteinte cognitive mais non déments pour le rappel immédiat et la vitesse d'attention et d'exécution. Chez les sujets « hautement fonctionnels » ils ont observé un effet protecteur pour le rappel verbal différé mais non résistant à l'ajustement sur le biais de publication.

Commentaires

Cette méta-analyse menée de façon rigoureuse a isolé un nombre modeste d'essais cliniques peu probants ce qui laissait présager de nouveaux résultats hétérogènes. Les auteurs ont mené des analyses sur des sous domaines spécifiques de la mémoire réduisant encore les effectifs car le nombre de domaines évalués varient en fonction des essais. Ils ont seulement mis en avant qu'une intervention sur la prise d'oméga 3 et la concentration sérique en DHA qui en découle pourrait avoir un effet sur le déclin cognitif chez les sujets avec des atteintes cognitives mais non déments. Les auteurs discutent le fait que les essais cliniques retenus portent sur des doses très élevées de DHA par rapport aux recommandations. Ces doses représentent des changements majeurs ponctuels alors qu'il serait plus plausible qu'un maintien d'une concentration sérique optimale en DHA au long terme permettrait d'observer un meilleur effet sur les fonctions cognitives. Il est aussi rapporté que peu d'essais ont recueilli le génotype de l'ApoE- $\epsilon 4$ qui modulerait la réponse à la prise d'oméga 3 de façon majeure.

Les auteurs n'ont pas discuté le fait que d'autres acides gras oméga 3 tels le DHA n'ont pas été intégrés dans les traitements alors qu'ils pourraient également intervenir dans le maintien des fonctions cognitives. L'échec jusqu'à présent constaté de l'approche par un seul nutriment comme les oméga 3 dans la prévention du déclin cognitif, mène aussi à penser qu'il faudrait s'orienter sur des approches plus globales en nutrition qui tiennent compte de l'effet combiné des nutriments.

Analysé par Benjamin Allès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Omega 3 , Cognition, Déficit cognitif, Meta-analyse

9. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, Cha RH, Pankratz VS, Boeve BF, Tangalos EG, Ivnik RJ, Rocca WA, Petersen RC. **The incidence of MCI differs by subtype and is higher in men: The Mayo Clinic Study of Aging.** *Neurology* 2012 78(5):342-51.

Analyse critique: L'incidence du MCI est différente selon les sous-types de MCI et est plus élevée chez les hommes.

Synthèse

Les données sont issues d'une cohorte populationnelle de sujets âgés de 70 à 89 ans et résidant à *Olmsted County* (USA). Neuf tests neuropsychologiques ont été passés aux sujets, et les sujets sont classés normaux ou pas à ces tests à l'aide des données normées de *Mayo's Older American Normative Studies*.

Le diagnostic de MCI était posé si le sujet présentait une plainte mnésique, au moins un domaine cognitif atteint, des activités fonctionnelles normales et pas de démence. Après l'inclusion, les sujets ont été revus cinq fois, à 15 mois d'intervalle à chaque fois.

Les analyses ont porté sur les 1450 sujets normaux initialement. Un total de 296 cas incidents de MCI sur 4512,9 personnes-année (suivi médian de 3,4 ans) a été relevé, soit un taux de 6,36 pour 100 personnes-année.

Le taux d'incidence augmentait avec l'âge, et diminuait en fonction du nombre d'années d'éducation. Il était plus élevé chez les hommes, et pour le MCI de type amnésique (domaine de la mémoire atteint) par rapport au type non-amnésique. Dans cette cohorte, un taux de réversion de 12,3 % par an était constaté.

Commentaires

Il s'agit d'une étude bien menée (qui a pour auteur Petersen le « créateur » du MCI) qui a pour principal avantage d'être issue d'une étude populationnelle et non clinique, ce qui est peu fréquent pour les études d'incidence portant sur le MCI. De plus, les sujets ont été revus souvent avec un intervalle entre deux visites relativement court.

Un point faible à noter : il n'y a aucune précision dans la partie méthode sur les 9 tests neuropsychologiques passés. Cela manque car les résultats montrant que l'incidence du MCI amnésique est plus élevée que l'incidence du MCI non amnésique n'ont de sens que s'il n'y a pas un domaine plus recherché qu'un autre...

Peu de travaux portent sur l'incidence du MCI mais étudier les facteurs prédictifs de l'incidence du MCI n'a de sens que si le MCI est bien un état intermédiaire entre un sujet normal et un sujet dément, ce qui n'est à l'heure actuelle toujours pas sûr... Pour preuve, un taux de réversion vers la « normalité » dans ce papier deux fois plus important que le taux de conversion vers le stade MCI !

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI, Incidence

10. von Kaanel R, Mausbach BT, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE, Mills PJ, Patterson TL, Ziegler MG, Roepke SK, Chattillion EA, Allison M, Grant I. **Sleep in spousal Alzheimer caregivers: a longitudinal study with a focus on the effects of major patient transitions on sleep.** Sleep 2012 35(2):247-55.

Analyse critique: Etude du sommeil chez les aidants dont le conjoint est atteint de la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Introduction : La santé mentale et physique, incluant le sommeil, des aidants d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer (MA) peut être impactée par les événements de vie majeurs (placement en institution, décès). L'objectif de cette étude était d'étudier l'évolution du sommeil des aidants et de mesurer l'impact de ces événements de vie.

Méthodes : Les conjoints aidants et les non-aidants mariés (appariés sur âge et sexe) sont issus de la « Alzheimer's Caregiver Study » (Université de Californie, San Diego). Les participants avaient un suivi annuel à domicile sur une période de trois ans, ainsi qu'un bref entretien téléphonique trimestriel. Si le conjoint de l'aidant avait été placé en institution ou bien était décédé (transition), une évaluation post-transition était effectuée 3, 15 et 27 mois après. Les facteurs socio-démographiques, les données de santé, la consommation d'alcool, l'activité physique, le fardeau de la maladie, les symptômes dépressifs (CES-D), les cytokines (IL-6, TNF- α) et le sommeil (via le Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI, mesure subjective) et une actigraphie sur 72h, mesure objective) étaient recueillies. Un modèle mixte à effets aléatoires a été réalisé pour étudier le rôle des principales variables d'intérêt (notamment aidant oui/non et événement de transition) sur 5 mesures du sommeil : score PSQI, les temps de sommeil nocturne, réveil nocturne, sommeil diurne et le pourcentage de sommeil nocturne. Résultats : Au total, 109 aidants et 48 non-aidants ont été analysés (âge moyen : 75 ans, 68 % de femmes). Les conjoints étaient aidants depuis 4,5 années en moyenne. A l'inclusion, les aidants et les non-aidants différaient significativement pour l'activité physique, les symptômes dépressifs et le PSQI, mais pas pour les mesures de l'actigraphie ni les cytokines. Au cours du suivi, 30 placements en institution et 19 décès sont survenus. Après ajustement, il n'y avait de différence significative sur l'évolution des cinq mesures du sommeil entre les aidants et les non-aidants, le placement en institution et la mesure des cytokines. Le fardeau et les symptômes dépressifs n'étaient associés qu'à la mesure subjective du sommeil. Le décès augmentait le temps de réveil nocturne (+23min, $p=0,002$), le sommeil diurne (+29min, $p=0,003$) et diminuait le pourcentage de sommeil nocturne (-3,2 %, $p=0,009$). Discussion et conclusion des auteurs : L'étude n'a pas mis en évidence de différence dans l'évolution du sommeil entre les aidants et les non-aidants. Cependant, les aidants dont le conjoint décédait présentaient une augmentation des troubles de leur sommeil.

Commentaires

Ce travail présente de nombreuses qualités : présentation très claire tout au long de l'article, nombreux résultats, méthodologie adéquate et bien détaillée. La mesure objective du sommeil est un des points forts de cette étude.

On peut cependant pointer plusieurs limites : (i) de nombreux tests d'interactions sont présentés (dont la plupart à la limite de la significativité), réalisés ad hoc et sans sens clinique clair, (ii) l'absence d'effet du placement en institution peut être expliqué par le fait qu'une partie des aidants puisse avoir un sentiment de « soulagement » et une autre partie de « culpabilité », (iii) l'effet du décès du conjoint sur le sommeil n'est peut-être pas lié au fait d'être un aidant. Au final, il s'agit d'un article très intéressant, plaisant à lire et riche en informations.

Analysé par Vincent Bouteloup, CIC-EC7 de Bordeaux

Mots-clés: Sommeil, Actigraphie, Aidants, Cytokines, Pittsburg Sleep Quality Index

11. Ward A, Arrighi HM, Michels S, Cedarbaum JM. **Mild cognitive impairment: Disparity of incidence and prevalence estimates.** *Alzheimers Dement* 2012 8(1):14-21.

Analyse critique: Mild cognitive impairment : disparités dans les estimations de prévalence et d'incidence

Synthèse

Il s'agit d'une revue de la littérature visant à identifier les sources de variations dans l'estimation de l'incidence et de la prévalence du MCI, basé sur plusieurs définitions du MCI. Ont été sélectionnés 42 articles originaux de 1984 à 2008, 35 pour la prévalence et 13 pour l'incidence (6 présentent à la fois des résultats de prévalence et d'incidence).

Prévalence

Les auteurs montrent que la médiane de la prévalence varie selon la définition choisie : 15,6 % pour age-associated memory impairment (AAMI) ; 20,6 % pour cognitive impairment no dementia (CIND) ; 26,4 % pour MCI ; 4,9 % pour amnesic MCI. Mais au-delà de cette variation selon la définition, la variation est également importante à l'intérieur de chaque définition. Les estimations pour MCI et CIND sont plus faibles en Italie vs USA. Les prévalences de MCI et CIND augmentent avec l'âge mais pas d'augmentation avec l'âge pour les études utilisant AAMI ou aMCI comme définition.

Incidence

Les taux d'incidence sont plus faibles pour aMCI que MCI, mais là aussi restent très variables dans chaque catégorie : de 21,5 à 71,3 pour 100 personnes-année pour le MCI.

La relation avec l'âge n'est pas claire : sur 5 études présentent des données par âge, 3 concluent à une absence d'augmentation avec l'âge et 2 à une augmentation avec l'âge.

Commentaires

Ce papier met effectivement en avant de grandes disparités dans l'estimation des prévalences et incidences Ce qui n'est pas un scoop quand on étudie un concept très hétérogène pour lequel, même s'il existe des définitions, ces dernières ne sont pas basées sur des critères opérationnels. En l'absence de critères stricts, les critères utilisés sont en outre "adaptés" en fonction des données disponibles de chaque étude.

Les auteurs listent en discussion les différentes sources de variation, ce qui permet de prendre un peu de recul sur des estimations, quelles qu'elles soient.

Cette absence de définition précise du MCI, qui recouvre des populations très hétérogènes, pose un problème certes pour les estimations mais aussi pour la recherche étiologique. Le concept de MA prodromal permettra peut-être d'avancer ; mais ce dernier, basé sur des biomarqueurs dont le recueil est invasif, est difficilement envisageable au niveau populationnel.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI, Incidence, Prévalence

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

<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.

1. Biffi A, Shulman JM, Jagiella JM, Cortellini L, Ayres AM, Schwab K, Brown DL, Silliman SL, Selim M, Worrall BB, Meschia JF, Slowik A, De Jager PL, Greenberg SM, Schneider JA, Bennett DA, Rosand J. **Genetic variation at CR1 increases risk of cerebral amyloid angiopathy**. Neurology 2012;78(5):334-41.

Analysé par Cécilia Maubaret, CMRR Aquitaine

Mots-clés: CR1, Angiopathie amyloïde cérébrale

2. Landau SM, Marks SM, Mormino EC, Rabinovici GD, Oh H, O'Neil JP, Wilson RS, Jagust WJ. **Association of Lifetime Cognitive Engagement and Low beta-Amyloid Deposition**. Arch Neurol 2012 Epub.

Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Amyloïde, Cognition, PETPIB

3. Norton MC, Dew J, Smith H, Fauth E, Piercy KW, Breitner JC, Tschanz J, Wengreen H, Welsh-Bohmer K. **Lifestyle Behavior Pattern Is Associated with Different levels of Risk for Incident Dementia and Alzheimer's Disease: The Cache County Study**. J Am Geriatr Soc 2012 Epub.

Analysé par Arlette Edjolo, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Cache County, Démence, Habitudes de vie, Comportements

4. Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, Hofman A, Niessen WJ, Krestin GP, Breteler MM, Vernooij MW. **Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: The Rotterdam Scan Study**. Neurology 2012;78(5):326-33.

Analysé par Bérénice BRECHAT, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Microbleeds cérébraux, Cognition, Rotterdam Scan Study

5. Sole B, Martinez-Aran A, Torrent C, Bonnin CM, Reinares M, Popovic D, Sanchez-Moreno J, Vieta E. **Are bipolar II patients cognitively impaired? A systematic review**. Psychol Med 2011;41(9):1791-803.

Analysé par Renaud DAVID, CMRR Nice

Mots-clés: Troubles bipolaires, Fonctions cognitives, Mémoire