

## BiblioDémences

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

Volume 9, Numéro 9 (septembre 2012)

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.

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)



**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](mailto: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. Erratum au bulletin 7-8 2012 page 82** : Ridgway GR, Lehmann M, Barnes J, Rohrer JD, Warren JD, Crutch SJ, Fox NC. Early onset Alzheimer disease clinical variants: Multivariate analyses of cortical thickness. *Neurology* 2012 79(1):80-4.

**La traduction exacte du titre en français est : Variants cliniques de maladie d'Alzheimer à début précoce** : Etude en analyse multivariée de l'épaisseur corticale

En effet, "early-onset" ne signifie généralement pas "stade débutant" mais maladie d'Alzheimer à début précoce donc familiale et héréditaire selon un mode autosomique dominant (cf l'article de Bateman, analysé dans le même numéro 8-9, 2012) en opposition au "late-onset" ou début tardif qui désigne la forme sporadique de la MA.

**2. Ahmed S, de Jager CA, Haigh AM, Garrard P. Logopenic aphasia in Alzheimer's disease: clinical variant or clinical feature?** *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012

**Analyse critique:** L'aphasie logopénique : variant clinique ou présentation clinique particulière de la maladie d'Alzheimer ?

### **Synthèse**

L'aphasie phonologique progressive ou l'aphasie logopénique (APL) est parmi les trois formes d'aphasie primaire progressive (APP), une situation très souvent liée à la maladie d'Alzheimer dont le diagnostic biologique est désormais possible, en clinique. Les modifications structurales ou fonctionnelles concernent les régions corticales postérieures. Le discours des patients logopéniques est souvent intermédiaire entre celui des aphasies progressives non fluentes (erreurs phonologiques et syntaxiques) et de la démence sémantique (difficulté d'accès au lexique), et ce à des degrés divers. L'APL pourrait être un variant de la MA comme l'atrophie corticale postérieure en est un. Les auteurs pour le démontrer suggèrent que les difficultés de langage de l'APL sont différentes de celles que l'on observe dans la MA. Les auteurs ont analysé la description de la scène des cookies de 18 sujets MA au début de la maladie (MMS moyen de 21) et de 18 sujets avec une APL, en utilisant une grille de réponse proposée par Wilson et al. Pour l'ensemble des sujets, la vérification anatomopathologique a confirmé les diagnostics. Tous les sujets ont réalisé l'ensemble de la CAMCOG. La scène des cookies de la BDAE représente une femme faisant la vaisselle, son évier débordant tandis que ses enfants volent des gâteaux dans le placard. Dans cette étude, la description des sujets étaient enregistrées puis retranscrites afin d'en assurer une cotation très stricte, par deux examinateurs indépendants avec une analyse quantitative de la production (AQP). Quatre paramètres sont étudiés (avec chaque fois plusieurs indices) : le débit et les distorsions ou erreurs phonologiques, la complexité syntaxique, le contenu lexical et les troubles de la fluence (dont les pauses) (pour plus de détails, voire la procédure dans : Wilson et al : Connected speech production in three variants of PPA. *Brain* 2010;133:2069-88). Les AQP ne distinguent pas les patients MA au stade léger des contrôles suggérant d'une part que leurs difficultés sont modestes et d'autre part, qu'elles sont hétérogènes ce qui dans une étude de groupe les fait disparaître lors d'une comparaison de moyennes. Six patients MA (30%) n'avaient aucune difficulté. Deux patients MA avaient des troubles de la fluence : un faisait des pauses, l'autre des faux départs. Six patients avaient un trouble isolé de la syntaxe avec une réduction du nombre de mots utilisés comme dans les APP mais des difficultés particulières concernant les noms et les verbes. Trois avaient des difficultés de syntaxe associées à des troubles des fluences ou du lexique. Un seul patient avait un profil de type APL. En conclusion les troubles du langage des patients MA se différencient de ceux des APL, avec peu ou pas de troubles du débit et une préservation du lexique, les troubles de la syntaxe prédominant.

## Commentaires

Comme d'habitude, un article de l'équipe d'Oxford très facile à lire dont on peut admirer la méthodologie. Il faut souligner que le diagnostic des pathologies est un diagnostic de certitude. Il faut remarquer que les auteurs comparent les deux groupes dans une seule tâche et soulignent ainsi qu'une tâche unique n'autorise pas un diagnostic mais que son analyse avec une méthodologie soigneuse permet de distinguer des profils de réponses et est riche d'informations. Elle rappelle l'intérêt d'une tâche de description de scène, en clinique, mais l'extrême difficulté de la cotation. Enfin, il ne faudrait pas croire que la question de différencier le phénotype d'APL de la MA classique est trivial. Comprendre pourquoi tel réseau neuronal est touché par tel processus biologique versus une maladie dans sa forme classique dans plusieurs régions corticales, peut permettre des progrès considérables dans la compréhension des mécanismes intimes de la maladie dans toutes ses variantes.

**Analysé par Catherine Thomas Antérieur, CMRR St Etienne**

**Mots-clés:** Aphasie logopénique, Alzheimer

3. Baker LD, Barsness SM, Borson S, Merriam GR, Friedman SD, Craft S, Vitiello MV. **Effects of Growth Hormone-Releasing Hormone on Cognitive Function in Adults With Mild Cognitive Impairment and Healthy Older Adults: Results of a Controlled Trial.** Arch Neurol 2012 1-10.

**Analyse critique:** Effet de la GHRH sur la fonction cognitive de sujets adultes avec troubles cognitifs légers et sans troubles.

### Synthèse

Il s'agit d'un essai randomisé évaluant l'efficacité, sur l'évolution des fonctions cognitives, d'injections sous cutanée quotidiennes, pendant 20 semaines, de GHRH. La GHRH est une hormone sécrétée par l'hypothalamus qui stimule la sécrétion hypophysaire de l'hormone de croissance (GH), qui elle-même comme son nom l'indique stimule la croissance et la reproduction cellulaire. La GH agit notamment en stimulant la production d'IGF (Insuline Growth Factor) au niveau du foie. Dans cet essai 152 participants (66 MCI amnésiques et 86 participants sans déficit, 55 à 87 ans) ont été inclus et 137 (90,1%) ont complété l'essai. Une batterie cognitive complète a été administrée à l'inclusion et à 10, 20 et 30 semaines (soit 10 semaines après la fin du traitement), afin d'évaluer 1) les fonctions exécutives ; 2) la mémoire verbale ; 3) la mémoire visuelle. A 20 semaines il y a un effet favorable sur l'évolution des fonctions cognitives (index global de cognition) du groupe traité par GHRH, comparativement au placebo. Cet effet est significatif pour les fonctions exécutives. Il y a une tendance pour la mémoire verbale et aucun effet pour la mémoire visuelle. L'effet est le même chez les participants avec et sans déficit cognitif. Cet effet semble médié par l'IGF1 qui est augmentée dans le groupe GHRH. 10 semaines après l'arrêt du traitement seule une tendance à un effet sur les fonctions exécutives persiste.

## Commentaires

Seuls deux essais précédents ont évalué l'effet de la GHRH : 1) un essai chez les AD, avec une forme orale de GHRH, n'ayant pas mis en évidence d'amélioration sur la progression de la maladie ; 2) un essai des mêmes auteurs que le présent papier, chez des adultes sans trouble cognitif, suggérant un effet bénéfique de la GHRH. L'effet n'est significatif que sur fonctions exécutives, et d'amplitude modeste. Malgré la contrainte des injections sous-cutanée, la compliance semble très bonne, près de 99 % d'après les auteurs. Les effets secondaires sont certes minimes ou modérés mais fréquents, 68 % dans le groupe traité contre 36 % dans le groupe placebo.

**Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** GHRH, Cognition

4. Contador I, Fernandez-Calvo B, Palenzuela DL, Migueis S, Ramos F. **Prediction of burden in family caregivers of patients with dementia: A perspective of optimism based on generalized expectancies of control.** Aging Ment Health 2012 16(6):675-82.

**Analyse critique:** Prédiction du fardeau des aidants familiaux de personnes atteintes de démence : une perspective vers l'optimisme basée sur des attentes généralisées de contrôle.

### **Synthèse**

Justification et objectif : Cette étude est basée sur une approche multidimensionnelle de la théorie de l'optimisme et de contrôle personnel de Palenzuela, selon laquelle l'optimisme des personnes dépendrait des attentes de réussite, d'auto-efficacité, et de sentiment de contrôle interne. L'objectif est d'évaluer le rôle modérateur de variables relatives à ces attentes de contrôle entre le stress des aidants et le fardeau ressenti. Méthodes : 130 patients atteints de démence et leur aidant principal ont été inclus dans l'étude, et sont issus de différentes associations de familles de la province de Salamanque en Espagne. Plusieurs variables cliniques relatives aux patients ont été considérées : la sévérité de la démence, le degré de détérioration cognitive et fonctionnelle et les symptômes comportementaux. De plus, une batterie d'évaluation des attentes généralisées de contrôle en 20 items (GEC) a été complétée par les aidants familiaux. Elle mesure notamment les sentiments de réussite, d'auto-efficacité, de contingence, d'impuissance et de chance. Une analyse de régression hiérarchique a été effectuée pour identifier, parmi ces variables, celles qui sont les plus prédictives du fardeau des aidants (mesuré par l'échelle de Zarit). Principaux résultats : Bien que l'ensemble des variables soient associées, en univarié, au fardeau des aidants, lui-même corrélé à de hauts niveaux de symptomatologie anxieuse et dépressive, les variables les plus prédictives d'un fardeau élevé sont les mesures les plus subjectives, tel que le postulait Pearlin et al. (1990). Les croyances en ses capacités personnelles (auto-efficacité) et le sentiment de contrôle interne (contingence) expliquent plus de 32% de la variance du score de fardeau. Conclusion : Les aidants familiaux présentant plus de sentiments d'auto-efficacité et de contrôle interne seraient ainsi moins vulnérables au stress. Ces résultats sont discutés par rapport aux interventions proposées aux aidants.

### **Commentaires**

Les résultats de cette étude sont intéressants du point de vue des perspectives cliniques, notamment en termes de prise en charge. En effet, l'intégration de variables subjectives permet de comprendre les ressentis parfois très différents des aidants et les difficultés des cliniciens à objectiver ce type de problématique. Il apparaît important de prendre en considération les stratégies et capacités de contrôle et de coping des aidants face aux situations stressantes auxquelles ils sont confrontés au quotidien. En effet, elles sont présentées ici comme des variables protectrices permettant de diminuer les situations de stress et de modérer le fardeau ressenti. Les auteurs insistent sur l'importance du sentiment de contrôlabilité des situations par les aidants, plus que sur la sévérité de la démence ou des symptômes psycho-comportementaux, dont l'impact sur le fardeau est plus connu, et pourtant moindre lorsqu'on prend en compte des variables telles que le sentiment d'auto-efficacité ou de contrôle interne. Ces résultats restent néanmoins à répliquer sur un échantillon plus important.

**Article analysé par Valérie Bergua, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Aidants, Démence, Optimisme, Contrôle personnel

5. De Strooper B, Voet T. **Alzheimer's disease: A protective mutation.** Nature 2012 488(7409):38-9.

5 bis. Jonsson T, Atwal JK, Steinberg S, Snaedal J, Jonsson PV, Bjornsson S, Stefansson H, Sulem P, Gudbjartsson D, Maloney J, Hoyte K, Gustafson A, Liu Y, Lu Y, Bhangale T, Graham RR, Huttenlocher J, Bjornsdottir G, Andreassen OA, Jonsson EG, Palotie A, Behrens TW, Magnusson OT, Kong A, Thorsteinsdottir U, Watts RJ, Stefansson K. **A mutation in APP protects against Alzheimer's disease and age-related cognitive decline.** Nature 2012 488(7409):96-9.

### **Analyse critique:**

Maladie d'Alzheimer : Une mutation protectrice

Une mutation de l'APP protège contre la maladie d'Alzheimer et le déclin cognitif lié à l'âge.

### **Synthèse des deux articles**

Les auteurs ont analysé le génome entier de 1795 islandais dont les données médicales, génotypiques et généalogiques sont connues et stockées par la Société deCODE Genetics. A partir de ces données et en les validant dans plusieurs autres populations et cas-témoins, ils ont mis en évidence que la mutation A673T du gène du précurseur de la protéine beta-amyloïde était protectrice de la maladie d'Alzheimer (remplacement de l'adénine par la thymine).

La mutation était présente dans 0,13% des cas et 0,62% des témoins, soit un OR de 5,3. Cette mutation était également associée à de meilleures performances cognitives chez les sujets âgés de plus de 85 ans non déments. Les auteurs en concluent que la mutation serait protectrice de la maladie d'Alzheimer et du vieillissement cérébral. Pour expliquer l'effet protecteur de la mutation, dans le même article, les auteurs ont étudié l'effet de la mutation en culture cellulaire, et ont montré qu'elle était associée à une moindre production de protéine bêta-amyloïde. Or cette mutation est localisée au niveau du site d'action de la bêta-sécrétase.

C'est donc par ce biais que l'effet protecteur se produirait. Il faut noter qu'au contraire, la mutation A673V (remplacement de l'adénine par la valine) est connue pour majorer le risque de maladie d'Alzheimer. Il s'agit de la première mutation protectrice de la MA connue.

### **Commentaires**

Ces résultats sont très importants, même s'ils doivent être confirmés. Ils montrent entre autre que vieillissement cérébral et MA sont bien biologiquement liés, et que la cascade amyloïde joue probablement un rôle majeur dans la survenue de la MA sporadique du sujet âgé.

Il est dommage que la partie épidémiologique soit peu développée, notamment la sélection des échantillons.

*Voir aussi : Jonsson T et al. Nature 2012 JFD; 488(7409): 96-9*

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

**Mots-clés:** Déclin cognitif, Mutation génétique, Alzheimer

6. Givens JL, Selby K, Goldfeld KS, Mitchell SL. **Hospital transfers of nursing home residents with advanced dementia.** J Am Geriatr Soc 2012;60(5):905-9.

**Analyse critique:** Transfert hospitalier des résidents en EHPAD à un stade avancé de démence.

### **Synthèse**

Objectif : Décrire les diagnostics et les facteurs associés à un transfert à l'hôpital de résidents d'EHPAD atteints d'une démence sévère.

Méthodes : Etude prospective de cohorte. Les patients proviennent d'EHPAD des environs de BOSTON, sont âgés de 60 ans et plus et ont désigné une personne de confiance.

Les services d'hospitalisation ou des urgences recueillent tous les trimestres les informations sur la survenue dans les 90 derniers jours de tout évènement médical aigu (pneumonie, épisode fébrile, ou autres maladies aiguës). L'analyse statistique repose essentiellement sur une régression logistique étudiant l'association entre l'hospitalisation (variable dépendante) et l'évènement médical aigu identifié (variable indépendante) ajustée sur les caractéristiques de base de la population étudiée. La période de suivi était de 18 mois.

Principaux résultats : Les infections sont la cause la plus courante d'hospitalisation (44 59 %), le plus souvent respiratoire (30 41 %). Les complications de l'alimentation par sonde représentent 47 % des hospitalisations. L'hospitalisation était significativement liée au fait d'être jeune, au type d'évènement médical aigu (infection), à la présence d'une maladie pulmonaire chronique obstructive et à l'absence de directives anticipées de ne pas réanimer.

Conclusion : La majorité des hospitalisations de résidents atteints de démence avancée sont dues à des infections et à l'absence de directives anticipées de ne pas réanimer. La protocolisation des critères de non hospitalisation semble être le seul facteur modifiable permettant d'éviter l'hospitalisation.

### **Commentaires**

Clair et pragmatique. Plan d'étude (étude de cohorte observationnelle prospective) adapté à l'objectif mais la taille de l'échantillon étudié est petite (n = 323 résidents). Facteur étudié : bien décrit, répond à la question posée, pas de biais de mesure. Facteur de confusion : pris en compte dans l'analyse. Population étudiée : sélection définie au départ (déments sévères en institution), pas d'interaction avec le facteur étudié. Résultats : Synthétiques et bien présentés avec un point à souligner particulièrement : l'absence de directives anticipées.

Conclusions : Il est difficile de limiter les hospitalisations pour les infections le plus souvent respiratoires, par contre il faut se limiter aux bonnes indications des sondes d'alimentations entérales, il faut protocoliser les critères de non hospitalisation.

**Analysé par Jean Laboureux, CMRR Angers**

**Mots-clés:** Démence, Institutionnalisation, Transfert hospitalier

7. Joling KJ, van Marwijk HW, van der Horst HE, Scheltens P, van de Ven PM, Appels BA, van Hout HP. **Effectiveness of family meetings for family caregivers on delaying time to nursing home placement of dementia patients: a randomized trial.** PLoS One 2012 7(8):e42145.

**Analyse critique:** Efficacité des réunions familiales pour retarder l'institutionnalisation de patients déments

### **Synthèse**

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé évaluant les effets préventifs de réunions de famille sur les aidants de patients Alzheimer vivant à domicile. L'objectif des réunions familiales était d'améliorer le soutien émotionnel et matériel de l'aidant ; les sessions (6 dans l'année se déroulant en 1 session individuelle, 4 sessions incluant les autres membres de la famille et amis puis une dernière session individuelle) étaient basées sur les besoins exprimés de l'aidant, les troubles du comportement du malade, la gestion du sentiment de la culpabilité, la motivation à déléguer certaines tâches... Un suivi téléphonique était également proposé à l'initiative de l'aidant.

Cet essai avait déjà fait l'objet d'une publication dans Plos One (et d'une analyse dans bibliodémence en avril 2012) avec comme indicateurs d'intérêt : anxiété, dépression et fardeau de l'aidant.

L'intervention était négative sur tous ces indicateurs. L'essai présent rapporte également une absence d'efficacité sur le délai et le taux d'institutionnalisation des patients.

### **Commentaires**

L'éducation familiale dans la démence ne semble pas efficace sur l'institutionnalisation.

Ce résultat n'est pas surprenant : le délai est certainement trop court (en 18 mois de suivi seulement 21% des patients ont été institutionnalisés).

De plus, moins de la moitié des aidants ont complété l'ensemble de la prise en charge (les 6 sessions). Par ailleurs, la prise en charge « usuelle » aux Pays Bas est de bonne qualité, des programmes de case management étant notamment disponibles sur la zone d'intervention.

**Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Famille, Aidants, Institutionnalisation

8. voir 5 bis



9. Kantarci K, Ferman TJ, Boeve BF, Weigand SD, Przybelski S, Vemuri P, Murray MM, Senjem ML, Smith GE, Knopman DS, Petersen RC, Jack CR, Jr., Parisi JE, Dickson DW. **Focal atrophy on MRI and neuropathologic classification of dementia with Lewy bodies.** *Neurology* 2012 79(6):553-60.

**Analyse critique:** Atrophie focale en IRM et classification neuropathologique de la démence à corps de Lewy.

### **Synthèse**

Cette équipe de la Mayo Clinic a cherché à déterminer l'association existante entre les mesures d'atrophie focale IRM réalisées en antemortem chez des patients suspects de démence à corps de Lewy (DCL) et les données neuropathologiques postmortem basées sur les critères de DCL issus d'un récent consortium international. Cinquante-six patients qui avaient eu une IRM antemortem et présentaient une pathologie avec corps de Lewy ont été identifiés rétrospectivement. L'examen neuropathologique permit de les classer en DCL avec une haute (n=25), intermédiaire (n=22) et faible (n=9) probabilité. Ces patients ont été comparés à un groupe de 27 sujets contrôles indemnes de troubles cognitifs et à un troisième groupe de sujets atteints de maladie d'Alzheimer (MA)(n=33). Une analyse de covariance avec ajustement sur l'âge, le sexe et l'intervalle de temps entre l'IRM et le décès, a été réalisée pour tester l'association entre les données IRM et la neuropathologie. Les résultats démontrent que les patients avec une probabilité forte ou intermédiaire de DCL présentent des volumes hippocampiques et des amygdales normaux par rapport aux contrôles et augmentés comparativement aux sujets MA. Dans les deux structures, les plus petits volumes étaient associés à une dégénérescence neurofibrillaire plus importante. Les DCL de haute probabilité avaient de plus une atrophie de la substance grise mésopontique dorsale comparativement aux deux autres groupes.

### **Commentaires**

Cette étude bien conduite sur le plan méthodologique montre que la mesure de volumes spécifiques de l'encéphale en IRM peut aider à distinguer les patients MA de ceux suspects de DCL. Ainsi l'atrophie des hippocampes, plus volontiers reliée sur le plan neuropathologique à la dégénérescence neurofibrillaire qu'à une pathologie à corps de Lewy, oriente vers une MA alors que l'atrophie de la substance grise mésopontique dorsale se voit préférentiellement chez les DCL. Cette dernière localisation n'est pas surprenante lorsqu'on sait que les pathologies liées aux corps de Lewy débutent par une atteinte du mésencéphale, du pont et des systèmes cholinergiques et dopaminergiques. En pratique, ces calculs de volume sur ces trois régions d'intérêt nécessitent tout de même un logiciel de traitement d'images sophistiqué, difficilement accessible en routine.

**Analysé par Aurélie Poujois, CMRR de Saint-Etienne**

**Mots-clés:** Atrophie focale, IRM, Démence à corps de Lewy



10. Liu J, Wang LN, Tian JZ. **Recognition of dementia in ancient China**. *Neurobiol Aging* 2012 Epub

**Analyse critique:** Identification de la démence dans la Chine ancienne

### **Synthèse**

Ce court texte décrit la façon dont la démence a été présentée dans la médecine chinoise. Les premières descriptions sont consignées dans the *Yellow Emperor's Internal Classic*, livre de médecine chinoise écrit par plusieurs médecins entre 475 avant JC et 220 après JC.

Les pertes de mémoires étaient attribuées à un Qi (l'énergie du corps) se déplaçant dans la mauvaise direction ou une insuffisance du Qi. Durant les dynasties suivantes (Han, Song et Ming), le Qi reste toujours en cause en raison de sa mauvaise circulation dans les viscères, mais le cerveau n'est jamais évoqué.

Wang Qingren (1768-1831) a remarqué l'atrophie du cerveau chez un patient dément et l'explique par une insuffisance du Qi dans le cerveau ; il propose alors que les idées et la mémoire sont produites dans le cerveau plutôt que dans le cœur. Un certain nombre de thérapeutiques traditionnelles chinoises sont présentées pour soigner différents symptômes de la démence (symptômes neuropsychiatriques, troubles vasculaires, ...).

### **Commentaires**

Un article plaisant à lire sur l'identification relativement précoce dans l'histoire du concept de démence, même si les notions de médecine traditionnelle chinoise nous sont encore étrangères. Pour les herboristes amateurs, le tableau 1 regroupe les différentes compositions des médicaments proposés aux sujets déments.

Malheureusement, il ne semble pas y avoir de thérapeutique révolutionnaire venant de la Chine Ancienne !

**Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Chine ancienne, Démence

11. Menn P, Holle R, Kunz S, Donath C, Lauterberg J, Leidl R, Marx P, Mehlig H, Ruckdaschel S, Vollmar HC, Wunder S, Grassel E. **Dementia care in the general practice setting: a cluster randomized trial on the effectiveness and cost impact of three management strategies.** Value Health 2012 15(6):851-9.

**Analyse critique:** Prise en charge de la démence en médecine générale : un essai contrôlé randomisé par cluster

### **Synthèse**

Il s'agit d'un essai contrôlé randomisé où les cabinets de médecins généralistes sont les unités de randomisation. Pour s'assurer que les patients ne différaient pas en fonction des groupes, les généralistes des trois groupes bénéficiaient de deux heures sur la détection des démences : examens biologiques, tests neuropsychologique. Les généralistes des 2 groupes intervention (B et C) recevaient 2h20 d'enseignement sur la prise en charge des démences (traitements médicamenteux et non médicamenteux, conseils à apporter aux aidants...). Les généralistes des groupes B et C devaient suggérer aux aidants de contacter un dispositif de soutien offrant des programmes de psychoéducation et de la surveillance. De plus, les médecins devaient recommander, dès l'inclusion (groupe B) ou après un an (groupe C), l'intervention d'IDE case managers œuvrant au domicile. Les médecins du groupe contrôle (A) ne bénéficiaient que des 2h de formation sur les démences. Les patients inclus devaient avoir un diagnostic de démence léger à modéré et être affiliés à un régime d'assurance maladie. L'indicateur principal était le délai d'institutionnalisation à deux ans. La mortalité, le fonctionnement cognitif (MMSE), le fardeau de l'aidant (BSFC), les ADL et IADL, la qualité de vie des patients (EQ 5D) et les coûts de prise en charge étaient évalués à deux ans. Lorsque le patient était institutionnalisé, il n'était pas évalué. A part le MMSE passé par le généraliste, les autres paramètres étaient évalués par téléphone. 303 généralistes furent randomisés, 202 ont accepté et 127 ont inclus des patients : 171 dans le groupe contrôle, 109 dans le groupe B et 110 dans le groupe C. Entre 62 et 72 % des patients avaient déjà un diagnostic de démence posé avant l'inclusion. A 2 ans, tout est négatif, ainsi qu'à 4 ans pour l'institutionnalisation et la mortalité. A 2 ans et 4 ans respectivement 12 % et 24 % des patients étaient institutionnalisés, 21 % et 35 % étaient morts.

### **Commentaires**

La formation des médecins généralistes ne semble pas apporter de bénéfice sur le pronostic des déments, en particulier sur l'entrée en institution. Néanmoins, des limites méthodologiques importantes doivent être soulignées. Les effets de la randomisation sont imparfaits et la connaissance du groupe de randomisation par les médecins peut avoir influencé l'inclusion : une différence est rapportée au niveau de la dépendance fonctionnelle entre les groupes B et C. De plus, la formation des généralistes (des groupes B et C) sur la prise en charge des démences aurait pu favoriser, influencer leur dépistage (différence de 10% des nouveaux déments entre groupe contrôle et groupe B). Le principal intérêt de cet essai est l'aspect « intervention en vie réelle ». Les généralistes sont formés mais évidemment n'ont aucune contrainte pour appliquer les recommandations : ainsi seuls 15% des aidants des groupes B et C sont entrés en contact avec des groupes de soutien (contre 3% dans le groupe contrôle). Par contre, les aidants des groupes interventions entraient plus fréquemment en contact avec une IDE case manager (68% vs 16%). Une information importante pour ce type d'essai n'est malheureusement pas rapportée à savoir la proportion de médecins appliquant les recommandations dans les groupes interventions.

**Analysé par Clément Pimouquet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Médecine générale

12. Postuma RB, Montplaisir JY, Pelletier A, Dauvilliers Y, Oertel W, Iranzo A, et al. **Environmental risk factors for REM sleep behavior disorder: A multicenter case-control study.** *Neurology* 2012 79(5):428-34.

**Analyse critique:** Facteurs de risque des troubles du comportement en sommeil paradoxal: étude cas-témoins multicentrique

### Synthèse

Introduction: Les troubles du comportement en sommeil paradoxal (REM sleep behavior disorder (RBD)) peuvent être considérés comme des signes précliniques de maladies neurodégénératives liées à la synucléine (maladie de Parkinson (MP), démence à corps de Lewy). Leur implication dans ces maladies est complexe, et les facteurs de risque ont été peu étudiés sur de grands échantillons. Cette étude a pour objectif d'identifier de potentiels facteurs de risque environnementaux et comportementaux des RBD. Méthodes : Les cas ont été recrutés dans 13 centres spécialisés dans le sommeil (10 pays) entre 2008 et 2011. Les cas étaient non déments (MMSE  $\geq$  24 et capacités fonctionnelles préservées), et non parkinsoniens. Les témoins ont été recrutés dans les mêmes centres cliniques et une partie présentait des troubles du sommeil. Les témoins ont été appariés aux cas sur le sexe et l'âge. Les potentiels facteurs de risque recueillis étaient : consommation de café, thé, alcool, tabac, niveau d'étude, exposition aux pesticides (insecticides ou herbicides), antécédents de perte de connaissance traumatique, activité professionnelle, ruralité. L'analyse statistique résidait en un modèle de régression logistique conditionnelle (brut et ajusté sur sexe, âge et centre).

Résultats : Un total de 347 cas (68 ans en moyenne, 19% de femmes) et 347 témoins (66 ans, 24% de femmes) ont été inclus. Après ajustement, les potentiels facteurs de risque étaient : vivre avec quelqu'un (OR=1.79), consommation de tabac (déjà fumé OR=1.43), perte de connaissance (OR=1.59), pesticides (OR=2.23), activité au sein d'une exploitation agricole (OR=1.67). Un nombre d'années d'étude plus important était associé à une diminution du risque (OR=0.90).

Discussion et conclusion des auteurs : Les résultats montrent l'association de certains facteurs de risque connus de la MP, et d'autres de la démence, ce qui est cohérent avec la relation qu'il existe entre ces maladies et les RBD. Cependant, il n'y avait pas de lien entre le café et les RBD (alors que la consommation de café diminuerait le risque de MP de 40%), et le tabac était positivement associé aux RBD alors qu'il serait protecteur dans la MP.

### Commentaires

Il s'agit du plus grand échantillon à ce jour de patients atteints de RBD. L'article est clair et bien écrit. La méthodologie et les méthodes d'analyse statistique sont adéquates. Les auteurs tentent d'organiser une partie de l'introduction et de la conclusion autour de la relation entre les RBD, la MP et la démence via la présence de potentiels facteurs de risque communs, mais le lecteur averti aura du mal à en tirer des informations claires à cause (i) de résultats en partie contradictoires et (ii) une méthodologie inadaptée pour étudier cette question complexe. Les principales limites sont celles que l'on retrouve souvent dans ce type d'étude : choix des témoins, pas de suivi prospectif et recueil rétrospectif très limité, absence de conclusions sur la causalité (malgré un emploi massif du terme de « facteur de risque » par les auteurs). Au-delà de l'article en lui-même et des résultats de cette étude, le lecteur pourra apprécier un édito qui reprend succinctement les principaux points de cet article. Celui-ci encourage et souligne l'importance (et la difficulté) de ce type de collaboration dans des maladies de faible prévalence et souvent sous-déclarées.

**Analysé par Vincent Bouteloup, CIC-EC7 de Bordeaux**

**Mots-clés:** Sommeil paradoxal, Troubles du comportement

13. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, Horton R, Burkhardt JD, Lakkireddy D, Reddy YM, Casella M, Dello Russo A, Tondo C, Natale A. **Atrial Fibrillation and the Risk of Incident Dementia: A Meta-Analysis**. Heart Rhythm 2012 Epub.

**Analyse critique:** Fibrillation auriculaire et risque de démence : une méta-analyse

### **Synthèse**

La fibrillation auriculaire (FA) pourrait prédisposer à un risque accru de déclin cognitif et de démence par des mécanismes d'hypoperfusion et de thrombo-embolies cérébrales. Les résultats des études prospectives sur la relation entre FA et démence chez des sujets sains restent néanmoins non concluants et les auteurs nous proposent une méta-analyse de ces études.

Au total, cette méta-analyse incluait 9 études (77668 sujets) publiées entre 2004 et 2012 sélectionnées sur les critères suivants 1) un design prospectif, 2) spécialement mise en place pour tester la relation entre FA et démence, 3) sujets avec une fonction cognitive normale sans antécédent d'AVC, 4) rapportant un risque ajusté de démence associé à la FA. L'âge des sujets variait en moyenne entre 61 et 84 ans et la durée moyenne de suivi était très hétérogène (de 1.8 à 30 ans).

Le résultat principal de l'analyse indique un risque poolé de démence associé à la FA significatif : 1.42 (1.17 – 1.72),  $p < 0.001$ . Toutes les analyses de sensibilité effectuées ont montré un résultat similaire. Enfin, la durée de suivi dans les études a été identifiée comme facteur significativement associé à l'augmentation du risque de démence lié à la FA, suggérant qu'un long suivi pourrait être nécessaire pour observer une relation significative.

### **Commentaires**

La méthodologie utilisée pour cette méta-analyse est de bonne qualité et les auteurs ont fait un effort particulier pour tenir compte et comprendre d'où venait l'hétérogénéité des résultats entre les différentes études (méthode de diagnostic de la démence et de la FA, longueur du suivi, nombre de sujets, variables d'ajustement).

Au final, bien que certains facteurs importants, tels que la prise de traitements (anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire), n'aient pas pu être pris en compte dans cette analyse, elle permet de renforcer l'idée qu'il existe une relation significative entre FA et démence chez les personnes âgées, sans antécédent d'AVC et ne présentant pas de troubles mnésiques.

Ce résultat est d'autant plus intéressant qu'il n'existe aujourd'hui aucune étude d'intervention visant à évaluer l'efficacité d'un traitement préventif des troubles du rythme ou de la FA sur le risque de démence. Les auteurs suggèrent donc que la démence fasse désormais partie des événements cliniques étudiés dans ces essais thérapeutiques.

**Analysé par Laure Carcaillon, Inserm U1018, Villejuif**

**Mots-clés:** Fibrillation auriculaire, Démence

14. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. **Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia**. Cochrane Database Syst Rev 2012 6:CD005379.

**Analyse critique:** Les acides gras oméga 3 pour la prévention du déclin cognitif et de la démence.

#### **Synthèse**

Les études d'observation ont suggéré un rôle protecteur des acides gras oméga 3 sur le déclin cognitif et le risque de démence. Apportés essentiellement par la consommation de poisson gras et d'huiles végétales (colza, noix, soja), les acides gras polyinsaturés à longue chaîne, comme le DHA, et leurs produits d'oxydation sont impliqués au niveau cérébral dans le maintien de l'intégrité membranaire, dans les fonctions neuronales et dans de nombreux mécanismes (oxydation, inflammation, vasculaire, régulation de l'expression génique). Cette revue de la Cochrane avait pour objectif de synthétiser les résultats des essais de supplémentation en oméga 3 chez des sujets en bonne santé sur la prévention de la démence incidente et la prévention ou le ralentissement du déclin cognitif. Les essais retenus (3 parmi 129 résumés analysés en détail) s'intéressaient à des populations de 60 ans et +, recevant des oméga3 sous forme de capsules ou dans des aliments enrichis (versus placebo), et suivies au moins 26 semaines. Aucun essai ne portait sur la prévention de la démence ; les 3 essais retenus s'intéressaient à l'évolution des performances cognitives. Les études portaient sur 3536 participants et aucun bénéfice de la supplémentation en oméga 3 (capsules ou margarines enrichies) sur les fonctions cognitives (MMSE, tests de mémoire ou fonctions exécutives) n'a été observé chez ces sujets âgés cognitivement sains à l'inclusion.

#### **Commentaires**

Cette analyse de la Cochrane est robuste puisque les études de faible qualité, avec des biais potentiels, et un suivi trop court n'ont pas été considérées. Pourtant, plusieurs raisons peuvent expliquer les discordances entre études d'observation et essais de supplémentation. D'abord, les sujets sous traitement ou sous placebo sont des sujets dont les performances cognitives ne déclinent pas ou très faiblement sur la période d'étude : on ne peut pas exclure un effet d'apprentissage des tests au cours du suivi. Malgré des délais de supplémentation de 6 à 40 mois, on peut imaginer que les bénéfices de ces nutriments ne puissent être observés qu'au-delà de cette période : des essais de supplémentation plus longs semblent nécessaires. Les participants inclus dans ces essais pourraient être des sujets avec un faible apport spontané dans l'alimentation d'acides gras oméga3, pour espérer voir un effet significatif de la supplémentation, alors que ce n'était pas un critère d'inclusion dans les essais retenus dans cette analyse. Quelle efficacité de la supplémentation pourrait être attendue chez des sujets dont les apports spontanés sont déjà élevés? Le choix du placebo est une question difficile également : la consommation d'huile d'olive, source d'acide oléique souvent utilisé comme placebo car isoénergétique, aurait un impact non négligeable sur l'évolution des performances cognitives. Enfin, il est difficile d'imaginer qu'un nutriment soit à lui seul capable de limiter la progression de processus neuropathologiques : les essais de supplémentation en oméga 3 ont été mis en place après avoir observé qu'une consommation élevée de poisson était associée à un plus faible risque de démence. Les poissons sont aussi des sources de vitamine D ou sélénium non négligeables, et les effets combinés de l'ensemble de ces nutriments pourraient expliquer ces résultats. Des essais plus pragmatiques, dont certains sont en cours actuellement, mimant un comportement alimentaire plutôt qu'une consommation spécifique en un nutriment isolé, semblent plus prometteurs pour apporter une preuve de concept.

**Analysé par Catherine Féart, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Oméga 3, Déclin cognitif



Les analyses critiques de ces huit 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. Clement F, Gauthier S, Belleville S. **Executive functions in mild cognitive impairment: Emergence and breakdown of neural plasticity.** Cortex 2012 base.

**Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** MCI, Plasticité neuronale

2. Hurley RS, Paller KA, Rogalski EJ, Mesulam MM. **Neural mechanisms of object naming and word comprehension in primary progressive aphasia.** J Neurosci 2012 base;32(14):4848-55.

**Analysé par Yann Gaestel, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Aphasie Primaire Progressive

3. Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, Doi Y, Hata J, Uchida K, Shirota T, Kitazono T, Kiyohara Y. **Self-reported dietary intake of potassium, calcium, and magnesium and risk of dementia in the Japanese: the hisayama study.** J Am Geriatr Soc 2012 base;60(8):1515-20.

**Analysé par Benjamin Allès, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Minéraux, Démence, Nutrition

4. Paganini-Hill A, White SC, Atchison KA. **Dentition, dental health habits, and dementia: the leisure world cohort study.** J Am Geriatr Soc 2012 base;60(8):1556-63.

**Analysé par Elise Arrive, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Dents, Démence

5. Prince M, Acosta D, Ferri CP, Guerra M, Huang Y, Llibre Rodriguez JJ, Salas A, Sosa AL, Williams JD, Dewey ME, Acosta I, Jotheeswaran AT, Liu Z. **Dementia incidence and mortality in middle-income countries, and associations with indicators of cognitive reserve: a 10/66 Dementia Research Group population-based cohort study.** Lancet 2012 base;380(9836):50-8.

**Analysé par Maëlienn Guerchet, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Pays à moyens revenus, Démence, Réserve cognitive

6. Wang HK, Lin SH, Sung PS, Wu MH, Hung KW, Wang LC, Huang CY, Lu K, Chen HJ, Tsai KJ. **Population based study on patients with traumatic brain injury suggests increased risk of dementia.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012 base.

**Analysé par Aurélie MARTIN, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Lésions cérébrales, Traumatisme, Démence

7. Williams MM, Storandt M, Roe CM, Morris JC. **Progression of Alzheimer's disease as measured by Clinical Dementia Rating Sum of Boxes scores.** Alzheimers Dement 2012 base.

**Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés:** Pronostic, Alzheimer, CDR