

BiblioDémences

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

Volume 10, Numéro 1 (janvier 2013)

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)

Analysé par (lecteur de l'article)

Mots-clés

1. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, Kurth T, Pariente A. **Benzodiazépine use and risk of dementia: prospective population based study.** BMJ 2012 345:e6231.

Analyse critique: Utilisation de benzodiazépine et risque de démence : étude prospective en population.

Synthèse

Les benzodiazépines sont fréquemment utilisées au long court. Les résultats des études réalisées sur leurs effets à long terme sur la cognition sont discordants.

Le but de l'étude est d'évaluer le risque de démence associé à l'introduction d'un traitement par benzodiazépine dans une cohorte suivie sur plus de 20 ans.

Les données sont issues de la cohorte PAQUID soit un échantillon représentatif de 3777 personnes de plus de 65 ans sélectionnées de façon aléatoire dans les populations de Gironde et de Dordogne entre 1987 et 1989. Des données exhaustives ont été recueillies sur 20 ans, à raison d'une visite tous les 2 à 3 ans, par des psychologues formés. L'utilisation ou non de benzodiazépine est confortée par la vérification de la pharmacie des personnes suivies. L'étude de cohorte étudie l'incidence de la démence (critères DSM-III-R et confirmation par neurologue spécialisé) chez les personnes consommant *de novo* une benzodiazépine. Elle est complétée par une étude cas-témoin basée sur la même population qui compare un groupe avec un diagnostic de démence avec un groupe exempt de ce diagnostic. Deux sous-groupes ont été réalisés entre consommateurs récents et consommateurs de longue date. 1063 personnes sont finalement incluses dont 95 nouveaux consommateurs de benzodiazépine. Les personnes ont été suivies pendant 15 ans avec une médiane de 6,2 ans.

Le risque de présenter une démence était significativement plus important dans le groupe consommateur de benzodiazépine (HR : 1,62 [1,08-2,43]) après ajustement sur les facteurs de confusion. Le risque persiste chez les personnes ayant débuté une consommation après l'inclusion (HR 1,40 [1,06-1,85]). Il persiste même en tenant compte des symptômes dépressifs (HR 1,46 [1,10-1,94]). L'étude cas-témoin montre une relation entre la consommation ancienne de benzodiazépine et la survenue d'une démence (HR 1,56 [1,06-1,85]). Le résultat n'est pas significatif pour les consommateurs récents.

En conclusion, l'utilisation des benzodiazépines est associée à une augmentation du risque de développer une démence de 50%. Le résultat reste robuste après ajustement sur les facteurs connus prédisposant à la démence. Ces résultats sont à prendre en compte pour l'utilisation de ces médicaments.

Commentaires

Cette étude montre une relation entre l'utilisation de benzodiazépine et la survenue d'une démence en population et à ce titre mérite notre intérêt. Elle montre l'impact, que l'on suspectait, de ces molécules sur la cognition à long terme. Le design de l'enquête cas-témoin est un peu ardu mais semble confirmer les effets à long terme. Ces résultats sont un bon argument pour l'utilisation séquentielle de ces molécules. Il serait intéressant de pouvoir cibler certaines molécules tant la consommation d'hypnotiques au long court est importante. L'effet se confirme-t-il avec toutes les classes ? Cet argument est une aide pour motiver nos patients à l'arrêt de ces traitements.

L'idée de retenir la consommation de benzodiazépine comme marqueur de « fragilité cognitive » me paraît par ailleurs intéressante. Cibler les populations à risque permet de les voir plus précocement ce qui permet d'espérer un meilleur impact de la prise en charge.

Analysé par Marie Vinciane Olivier, CH Fecamp

Mots-clés: Benzodiazépines, Démence

2. Cohen-Mansfield J, Thein K, Marx MS, Dakheel-Ali M, Freedman L. **Efficacy of nonpharmacologic interventions for agitation in advanced dementia: a randomized, placebo-controlled trial.** J Clin Psychiatry 2012 73(9):1255-61.

Analyse critique: Efficacité d'interventions non pharmacologiques contre l'agitation dans la démence avancée: un essai randomisé avec groupe placebo

Synthèse

Les perturbations psycho-comportementales dans la démence peuvent compromettre le maintien à domicile. Mais en institution, leur gestion reste également problématique pour les professionnels en particulier les épisodes d'agitation.

Les auteurs ont mis en place un essai contrôlé randomisé incluant 125 résidents déments (89 dans le groupe intervention et 36 dans le groupe contrôle) provenant de neuf maisons de retraite dans le Maryland (USA) pour tester l'efficacité d'une thérapie comportementale (Treatment Routes for Exploring Agitation - TREA) sur l'agitation. L'indicateur principal était l'agitation observée mesurée par l'Agitation Behaviour Mapping Instrument (14 items évaluant les comportements physiques et verbaux) ; l'indicateur secondaire était l'affect mesuré par la Lawton's Modified Behaviour Stream (évaluant le plaisir, la colère, la tristesse, l'anxiété et l'intérêt).

Les résidents étaient inclus s'ils étaient institutionnalisés depuis au moins trois semaines, étaient identifiés comme étant agités plusieurs fois par jour et avaient un diagnostic de démence. Le programme TREA prévoit d'adapter la stratégie de prise en charge au principal problème de la personne. Si le problème est la solitude ou la dépression, l'intervention comprenait : une thérapie avec un animal robotisé, une interaction avec l'assistant de recherche, interactions stimulantes (vidéo de la famille), utilisation d'une poupée, des activités de groupe avec des personnes présentant le même MMSE et une vidéo reposante. Si le problème est l'ennui alors des activités peuvent être proposées : coloriage, promenade, lecture de magazines, musique, massage... L'intervention durait deux semaines et les observations étaient mesurées pendant les 3 premiers jours et 3 derniers jours. L'âge moyen était de 86 ans, 75 % étaient des femmes et le MMSE moyen était de 8/30. Le groupe intervention présentait une diminution significative de l'agitation (verbale et physique) ainsi qu'une amélioration du plaisir et de l'intérêt en comparaison avec les résidents du groupe contrôle.

Commentaires

Ces résultats viennent enrichir un nombre croissant d'interventions non pharmacologiques efficaces dirigées vers les déments en institution. L'originalité de ce travail est qu'il est spécifiquement orienté aux personnes « posant » problème en institution : les déments agités. A noter néanmoins, un aspect rapidement balayé par les auteurs, les déments du groupe intervention étaient plus fréquemment traités par antidépresseur et anxiolytique, différences non prises en compte dans les analyses. A l'issue de ces résultats, la question qui se pose reste comment personnaliser les prises en charge en institution dans un contexte de manque de moyens humains, matériels et souvent de formations spécifiques.

Analysé par Clément Pimouquet, CMMR Aquitaine

Mots-clés: EPHAD, Démence, Traitement non pharmacologique

3. Dams-O'Connor K, Gibbons LE, Bowen JD, McCurry SM, Larson EB, Crane PK. **Risk for late-life re-injury, dementia and death among individuals with traumatic brain injury: a population-based study.** J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012 Epub

Analyse critique: Risque de nouveau traumatisme, de démence et de décès chez des sujets ayant eu un traumatisme crânien : une étude de population.

Synthèse

Introduction: La relation entre traumatisme crânien (TC) et démence reste controversée, certaines études trouvant un risque plus élevé, d'autres aucune association. Une méta-analyse montre qu'un TC avec perte de connaissance (TCPC) augmentait le risque de maladie d'Alzheimer. D'autres études montrent une réduction moyenne de l'espérance de vie de 4 à 7 ans après un TC. L'objectif de cette étude est d'analyser si la présence d'un TCPC dans la vie était associée à un risque plus élevé de TCPC, de démence et de mort.

Méthodes : Les sujets sont issus d'une étude de cohorte menée à Seattle (USA) chez des sujets de plus de 65 ans choisis aléatoirement et suivis tous les 2 ans durant 16 ans. Lors de la visite initiale ainsi qu'aux différents suivis, un recueil de la présence d'un TCPC et une évaluation cognitive a été menée. Résultats : Sur les 4225 sujets inclus, 14% ont déclaré avoir eu un TCPC. L'incidence la plus forte apparaît durant l'enfance et l'adolescence. Lors du suivi, 96 personnes ont déclaré avoir eu un TCPC (incidence de 3,8 / 1000 personnes-année). Le risque de TCPC était plus élevé chez ceux ayant déjà un antécédent de TCPC. Durant le suivi, 592 cas incidents de démence ont été identifiés. Les antécédents de TCPC n'étaient pas associés au risque de démence. Les antécédents de TCPC n'étaient pas associés à un plus grand risque de décès, mais ceux ayant un TCPC récent avaient un risque augmenté par 1,97.

Discussion et conclusion des auteurs: Les antécédents de TCPC sont associés à un risque plus élevé de TCPC, surtout chez ceux ayant été blessé après 55 ans. Par contre, aucune association n'a été trouvée avec le risque de démence ou de décès. Toutefois, les TCPC incidents sont associés à une plus grande mortalité, suggérant qu'un âge avancé au moment du traumatisme est associé à des conséquences négatives.

Commentaires

Cette analyse bien menée ne va pas en faveur d'une association entre traumatisme crânien et démence. Il est probable que si le sujet survit à ces blessures, le risque d'événements défavorables (démence ou décès) diminue avec le temps. Il montre toutefois qu'un traumatisme, surtout s'il apparaît à un âge plus élevé, peut avoir des conséquences défavorables, d'une part sur la mortalité, mais aussi sur le risque de nouvelle blessure. Cela souligne l'importance de rester vigilant pour éviter les traumatismes ou les récurrences de traumatisme à un âge plus élevé.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Traumatisme crânien, Démence

4. Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, Andrews HF, Sultzer DL, de la Pena D, Gupta S, Colon S, Schimming C, Pelton GH, Levin B. **Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease.** N Engl J Med 2012 367(16):1497-507.

Analyse critique: Risque de rechute après arrêt de la rispéridone dans la maladie d'Alzheimer

Synthèse

Les symptômes psychotiques sont fréquents dans la maladie d'Alzheimer (MA). Les antipsychotiques ont une efficacité supérieure au placebo, bien que modeste, sur ces symptômes au cours de la MA. Les effets secondaires sont significatifs, et une surmortalité a été retrouvée par rapport au placebo, conduisant à un avertissement de la FDA. L'arrêt du traitement n'a pas été bien évalué, d'où l'essai actuel d'arrêt de la rispéridone chez des patients MA initialement traités pour des symptômes psychotiques (ADAD pour Antipsychotic Discontinuation in Alzheimer's Disease). La phase A de l'étude était une phase ouverte de 16 semaines sous rispéridone à doses variables. En cas d'échec du traitement à 16 semaines les patients sortaient de l'étude. Les autres patients étaient randomisés en 3 groupes : poursuite du traitement pour 32 semaines, poursuite de la rispéridone pour 16 semaines, puis placebo 16 semaines, ou mise sous placebo. La variable étudiée était la rechute, avec l'hypothèse que les patients des groupes 1 et 2 (restant sous traitement) rechuteraient moins que ceux du groupe 3. Les patients MA probable éligibles avaient de 50 à 95 ans, vivaient à domicile ou en institution, avec un MMS de 5 à 26, avec un score d'au moins 4 aux sous-items agitation/agressivité ou idées délirantes ou hallucinations de l'Inventaire Neuropsychiatrique (NPI). Résultats : Sur 180 patients inclus dans la phase A, 110 patients ont eu une réponse à la rispéridone mesurée par une diminution d'au moins 30 % du score NPI des symptômes psychotiques et une amélioration significative à la CGIC. La rechute était mesurée par une augmentation du score NPI de 30 % et une aggravation de la CGIC. Les effets secondaires notamment extrapyramidaux étaient recherchés. Après 16 semaines, Le taux de rechute a été de 60% (24 patients sur 40) dans le groupe 3 et de 33 % dans les groupes 1 et 2 (23 sur 70). Dans la seconde période de 16 semaines, dans laquelle le groupe 2 était mis sous placebo (le groupe 1 restant sous traitement) le risque de rechute a été de 48 % (13 sur 27) comparé à 15 % (2 sur 13) dans le groupe 1. Aucune différence n'a été observée en termes d'effets secondaires, de décès ou de cognition (MMS, ADAS) dans les différents groupes en prenant en compte les valeurs de base dans chaque groupe. Le score de base des symptômes psychotiques n'était pas prédicteur de rechute. L'absence de différence significative sur les échelles de signes extrapyramidaux entre les patients qui ont continué le traitement et ceux qui ont arrêté serait due à la relative faible dose de rispéridone utilisée, en moyenne 1 mg (0,97+-0,74 mg). Chez des patients MA ayant des symptômes psychotiques et ou une agitation, et répondeurs à la rispéridone, le risque de rechute est assez nettement plus élevé chez les patients sevrés que chez ceux qui continuent le traitement.

Commentaires

La conclusion des auteurs est formulée clairement et la méthodologie de l'étude permet de répondre à la question. Cette étude est importante car elle remet en cause le dogme d'un arrêt du traitement neuroleptique après 6 mois. Encore faut-il que le traitement ait eu une bonne indication, et que le patient ait été répondeur, ce qui pose comme toujours le problème de l'évaluation des traitements en pratique. Les effets secondaires indiscutables des neuroleptiques ne doivent pas faire oublier qu'ils gardent des indications dans la MA.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Chute, Rispéridone, Alzheimer, Essai clinique

5. Fontaine D, Deudon A, Lemaire JJ, Razzouk M, Viau P, Darcourt J, Robert P. **Symptomatic Treatment of Memory Decline in Alzheimer's Disease by Deep Brain Stimulation: A Feasibility Study.** J Alzheimers Dis 2012 Epub

Analyse critique: Traitement symptomatique du déclin mnésique dans la maladie d'Alzheimer par stimulation cérébrale profonde : une étude de faisabilité.

Synthèse

Les auteurs cherchent à évaluer la faisabilité et la tolérance de la mise en place de stimulation cérébrale profonde chez des patients souffrant de maladie d'Alzheimer (MA) à un stade léger. Les critères d'inclusion sont des sujets âgés de moins de 70 ans présentant une MA diagnostiquée depuis moins de 2 ans principalement touchés par un déclin mnésique et avec un MMSE entre 20 et 24. Les électrodes sont placées antérieurement à la portion verticale du fornix dans l'hypothalamus. Le fornix appartient au système limbique, il représente une large voie de connexion entre l'hippocampe et la partie médiale du lobe temporal. Des études préliminaires chez des sujets sans trouble mnésique ont montré que les circuits de la mémoire pouvaient être stimulés. Durant l'année d'inclusion, 110 patients ont été vus au sein du CMRR de Nice. Seulement 9 des 110 patients remplissaient les critères d'inclusion. Parmi eux, 4 patients ont accepté l'idée d'être inclus dans l'étude mais seulement 2 ont signé le consentement et l'un d'eux est ensuite revenu sur sa décision. Finalement, une patiente âgée de 71 ans a accepté d'être opérée. La patiente présentait une atteinte mnésique objectivée par le RIRL16, une atrophie bi-hippocampique à l'IRM cérébrale et des marqueurs ABeta42, Tau et phosphoTau en faveur d'un processus de type Alzheimer. Son MMSE à baseline était de 23. La patiente n'a pas présenté de complications suite à la chirurgie. Lors de l'évaluation à un an, les scores cognitifs (MMSE, ADAS-Cog, RIRL16) étaient comparables au score à baseline.

Commentaires

Face aux difficultés actuelles de proposer de nouvelles thérapeutiques à nos patients MA, toutes les pistes sont effectivement à explorer. L'idée d'une stimulation d'un circuit potentiellement défaillant est effectivement séduisante. Cependant, on voit bien par l'exposé détaillé des procédures de recherche de patients effectuées par le CMRR de Nice toute la difficulté de convaincre les patients d'une telle thérapeutique qui reste de plus symptomatique. Les auteurs ont eu la franchise de préciser dans l'article que c'est en fait la patiente qui est spontanément venue au CMRR pour participer à l'étude suite à la parution d'un article dans le journal local. On imagine l'hypermotivation de cette patiente. Bien que le travail n'était pas fait pour évaluer l'efficacité, la stabilité cognitive à un an représente effectivement un élément plutôt encourageant mais presque trop faible en contre partie de la lourdeur de la thérapeutique. Par ailleurs, les auteurs montrent par un suivi en PET FDG à 6 et 12 mois une amélioration non significative du métabolisme notamment dans les régions temporales internes. Malheureusement, l'ensemble de ces résultats n'est pas très en faveur du développement d'une telle technique dans la MA à un stade léger.

Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Stimulation cérébrale profonde

6. Hamlin C, Puoti G, Berri S, Sting E, Harris C, Cohen M, Spear C, Bizzi A, Debanne SM, Rowland DY. **A comparison of tau and 14-3-3 protein in the diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease.** *Neurology* 2012 79(6):547-52.

Analyse critique: Comparaison du dosage de Tau et de la protéine 14-3-3 dans le LCR dans le diagnostic de la maladie de Creutzfeldt-Jakob

Synthèse

La maladie de Creutzfeldt-Jakob (CFJ) est une maladie à prions dont la présence ne peut être confirmée que par une autopsie. Son incidence annuelle est de 1 cas pour 1 million. Cela représente donc 300 cas par an pour un pays comme les Etats-Unis. Les auteurs cherchaient à comparer le pouvoir diagnostique de deux protéines, la protéine tau et la protéine 14-3-3, cette dernière étant actuellement utilisée pour le diagnostic de CFJ. Ils ont réalisé ces dosages chez 420 patients suspects de CFJ pour lesquels ils avaient la confirmation autopsique ou non de la maladie. L'autopsie confirme la présence de la maladie pour 245 d'entre eux (58,3 %). L'aire sous la courbe était statistiquement plus élevée pour tau (0,82) que pour la protéine 14-3-3 (0,67) ($p < 0.001$). Le seuil optimal permettant de séparer les cas positifs des cas négatifs pour la protéine tau est 1150 pg/ml. Avec ce seuil, la sensibilité est de 87 %, la spécificité de 67 %, la VPP de 79 % et la VPN de 79 %. Les 57 cas faux positifs étaient majoritairement des maladies neurodégénératives (12 maladies d'Alzheimer sur 17), 11 infarctus multiples, mais aussi des tumeurs cérébrales ou des leucodystrophies. Pas de raison particulière pour les faux négatifs.

Commentaires

Ce travail apporte un résultat très intéressant pour le clinicien. Effectivement la sensibilité de la protéine 14.3.3 est très bonne (évaluée à 87 % dans ce travail) mais ce qui nous pose problème en pratique clinique est sa faible spécificité. Les auteurs montrent justement que le dosage de la protéine Tau a une meilleure spécificité ici de 67 % versus 40 % pour la protéine 14.3.3, donc globalement le dosage de la protéine Tau a de meilleures performances pour le diagnostic de CFJ que la protéine 14.3.3. (Meilleure aire sous la courbe ROC). A noter que le taux discriminant retenu est de 1150 pg/ml, ce qui montre une dégénérescence neuronale bien plus marquée que dans d'autres affections neurodégénératives comme le confirme malheureusement l'aggravation souvent très rapide de ces patients. Par comparaison, le seuil pathologique dans la MA est estimé pour des sujets âgés de plus de 65 ans à 350-400 pg/ml environ. Comme très bien exposé dans le commentaire associé à l'article du Dr David A. Brachman, même si Tau a une meilleure spécificité, ce dosage est aussi moins sensible. Hors augmenter le risque de faux négatifs dans ces pathologies n'est pas sans conséquence pour la sécurité sanitaire de chacun.

La place du dosage de la protéine Tau est donc lorsque le diagnostic de CFJ est fortement suspecté afin d'avoir un argument supplémentaire (améliorer la VPP et le VPN) pour affirmer ou infirmer le diagnostic, il est donc indissociable de la clinique tout d'abord et des autres examens complémentaires.

Analysé par Mélanie Le Goff et Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Creutzfeld-Jakob, Protéine Tau, LCR

7. Maillard P, Seshadri S, Beiser A, Himali JJ, Au R, Fletcher E, Carmichael O, Wolf PA, Decarli C. **Effects of systolic blood pressure on white-matter integrity in young adults in the Framingham Heart Study: a cross-sectional study.** Lancet Neurol 2012 Epub

Analyse critique: Effet de la pression artérielle systolique sur l'intégrité de la substance blanche chez les jeunes adultes de la Framingham Heart Study: une étude transversale

Synthèse

Une tension systolique élevée à l'âge adulte est associée, à un âge plus avancé, à un fardeau de lésions cérébrales (dégénératives et vasculaires) plus important, et à un déclin cognitif accéléré. Il est probable que les lésions vasculaires cérébrales s'accumulent progressivement et de manière insidieuse au cours de la vie.

Dans le vieillissement cérébral, les lésions les plus précoces identifiables par les techniques d'imagerie actuelles sont des altérations de la microstructure tissulaire, en particulier de la substance blanche, que l'on étudie par imagerie en tenseur de diffusion. Les auteurs montrent, chez 579 participants de la cohorte de 3^{ème} génération de la Framingham Heart Study, que dès l'âge adulte (moyenne d'âge 39 ans dans cette population, étendue 19-63), la tension artérielle systolique est linéairement et inversement associée à l'intégrité de la microstructure des faisceaux majeurs de la substance blanche et de la substance grise dans certaines régions médio-temporales (indépendamment de l'effet de l'âge, du sexe, de la prise de traitements antihypertenseurs et du tabagisme). Ils n'ont trouvé par contre aucune relation entre tension artérielle systolique et fardeau en hypersignaux de la substance blanche (des marqueurs plus tardifs de pathologie cérébro-vasculaire).

Les mesures d'intégrité cérébrale étaient aussi, comme attendu, inversement corrélées avec l'âge, et sur la base des mesures réalisées dans cette étude, les modèles estimaient que par rapport à un individu normotendu de 40 ans, un individu de 40 ans préhypertendu avait un cerveau plus vieux de 3,3 ans, et un individu hypertendu un cerveau plus vieux de 7,2 ans.

Commentaires

Le message de santé publique est clair et le papier limpide : une tension systolique élevée a un impact, dès l'âge adulte, sur l'intégrité du tissu cérébral, ce qui suggère que pour prévenir le déclin cognitif aux âges plus avancés, il faudrait mettre en place un contrôle très précoce de la tension artérielle.

Certes, il ne s'agit que d'une étude observationnelle transversale, qui ne permet pas de montrer que la pression artérielle a un effet cumulatif sur les lésions cérébrales au cours de la vie ; d'ailleurs, seule une étude d'intervention permettrait de conclure de manière irrévocable à une relation de causalité. De plus, la pression artérielle n'a été mesurée qu'à un temps donné, ce qui diminue la puissance de l'étude car la variabilité intra-individuelle n'est pas prise en compte (une mesure un jour donné ne reflète pas toujours la tension artérielle habituelle). Malgré cela, les résultats sont univoques, et il est certain que cette première étude en population jeune dans une cohorte de référence montre de manière suffisamment suggestive la précocité des atteintes cérébrales vasculaires pour soulever le débat sur la nécessité de mettre en place un traitement antihypertenseur précoce et agressif.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés: TA, Pression artérielle systolique, Substance blanche

8. Piver LC, Nubukpo P, Faure A, Dumoitier N, Couratier P, Clement JP. **Describing perceived stigma against Alzheimer's disease in a general population in France: the STIG-MA survey.** Int J Geriatr Psychiatry 2012 Epub

Analyse critique: Description de la stigmatisation perçue contre la maladie d'Alzheimer dans la population générale en France: l'enquête STIG-MA.

Synthèse

Les personnes souffrant de la MA peuvent éprouver de la stigmatisation liée à leur état de santé qui influence leurs attitudes quant au fait de solliciter une assistance. Afin de mieux comprendre la stigmatisation à l'encontre de MA en France, l'enquête STIG-MA a exploré la stigmatisation perçue et ses conséquences individuelles et familiales dans la population générale.

Le questionnaire STIG-MA a été réalisé de manière anonyme par des personnes participant (n=1560) à une campagne de sensibilisation à propos de la MA dans la Creuse, en France, en Septembre 2010. Les participants ont répondu à 10 questions sur la façon dont ils se sentiraient ou réagiraient s'ils avaient une MA. Les scores de stigmatisation ont été comparés selon l'âge, l'activité et l'intérêt vis à vis de la MA. Le taux de participation au sondage était de 33 %. La plupart étaient des femmes (85 %) de moins de 50 ans (59 %) et 10 % étaient des personnes âgées (plus de 75 ans). Le score moyen de stigmatisation était de 10,48 +/-4,53 [intervalle, 0-25]. Les plus hauts niveaux de stigmatisation étaient exprimés par les professionnels de santé (p = 0,02) et les plus faibles par les personnes âgées (p = 0,05). L'analyse de différentes dimensions de la stigmatisation perçue a révélé que les répondants ont exprimé un sentiment essentiellement de honte et de perte de l'estime de soi en réaction à la MA. Cela était particulièrement évident chez les plus jeunes. L'enquête STIG-MA confirme que la MA est une maladie stigmatisée en France. La différence entre la stigmatisation perçue des personnes âgées, personnes les plus exposées à MA, et des professionnels de la santé peut influencer les attitudes envers le dépistage et les soins. D'autres études de la stigmatisation perçue dans ces populations sont nécessaires pour adapter les stratégies d'intervention.

Commentaires

Cette enquête fournit de nouvelles informations sur la stigmatisation vis à vis de la MA en France (Creuse). Elle met en évidence l'existence de stigmatisation perçue vis à vis de la MA semblant plus prononcée parmi les professionnels de la santé en comparaison au grand public, ce qui peut peser lourdement sur la qualité du diagnostic et des soins prodigués. Comment cette stigmatisation influence les attitudes professionnelles reste à étudier. Elle pourrait induire un délai de prise en charge et une réduction de la qualité des soins. Plus d'informations sur cette stigmatisation sont nécessaires pour remédier à cette question de la situation professionnelle.

Le développement de la MA est étroitement lié au vieillissement, avec un risque important au-delà de 75 ans. Il est donc crucial d'explorer les représentations de la MA parmi les personnes âgées qui sont plus à risque. La population la plus vulnérable à la MA, soit les personnes âgées de plus de 75 ans (9 %des répondants), semble avoir une stigmatisation perçue plus faible vis-à-vis de la maladie, rendant ainsi un diagnostic précoce et un traitement plus acceptable.

D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre la stigmatisation dans les deux populations, les professionnels de santé et les personnes âgées, afin d'adapter l'éducation professionnelle et les stratégies de prévention.

Analysé par Sophie Broussy, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Stigmatisation, STIG-MA

9. Slaughter SE, Hayduk LA. **Contributions of environment, comorbidity, and stage of dementia to the onset of walking and eating disability in long-term care residents.** J Am Geriatr Soc 2012 60(9):1624-31.

Analyse critique: Contributions de l'environnement, des comorbidités et du stade de démence sur l'apparition d'une incapacité à marcher et à se nourrir chez des résidents de maisons de soins infirmiers longue durée.

Synthèse

Justification : L'environnement est maintenant reconnu comme jouant un rôle prépondérant dans l'apparition de l'incapacité. Cependant, les modélisations schématiques de l'incapacité manquent de variables et de méthodes précises pour quantifier les différents effets et peu d'études ont investigué l'incapacité chez les personnes démentes. Ainsi l'importance de la contribution du stade de démence et d'autres facteurs individuels ou environnementaux sur l'apparition d'une incapacité demeure floue.

Objectif : estimer les effets de la qualité de l'environnement, des comorbidités, du stade de démence et d'autres variables (usages de psychotropes notamment) sur l'apparition d'une incapacité à marcher et à se nourrir chez des résidents de maisons de soins infirmiers.

Méthodes : l'étude a porté sur une cohorte prospective incluant 120 résidents à un stade modéré de démence Alzheimer ou apparentée provenant de 15 maisons de soins infirmiers de l'Ouest du Canada. La qualité de l'environnement, les comorbidités, et le stade de démence ont été évalués à l'inclusion au moyen d'échelles standardisées. L'évolution de l'incapacité a été évaluée toutes les 2 semaines sur un an de suivi. Un modèle d'équation structurelle a été utilisé pour évaluer la contribution des différents facteurs.

Résultats : l'âge moyen des résidents à l'inclusion était de 86 ans, près de 3/4 étaient des femmes et un peu plus d'1/3 avaient un haut niveau d'éducation. Un stade plus avancé de démence à l'inclusion favorisait l'apparition d'une incapacité à marcher et à se nourrir. Après ajustement sur la sévérité de la démence et sur l'erreur de mesure, la qualité de l'environnement et les comorbidités influençaient l'apparition de l'incapacité aussi fortement que le stade de démence lui-même. Les établissements publics et de petite taille semblaient fournir une meilleure qualité de l'environnement ce qui semblait indirectement retarder l'apparition de l'incapacité.

Conclusion : la qualité de l'environnement et les comorbidités sont des facteurs aussi importants que la progression de la démence pour initier ou retarder l'incapacité.

Commentaires

Une modélisation sophistiquée a permis de prendre en compte l'erreur de mesure des différentes échelles standardisées en considérant les scores obtenus comme des variables latentes (i.e. variables s'approchant de la valeur réelle de facto non observée), ce qui est un point fort. Néanmoins, le choix d'une modélisation à équation structurelle implique des hypothèses fortes en termes de causalité. Notamment, seule l'apparition de l'incapacité a été évaluée de manière prospective, le reste des variables n'ayant été collectées qu'à l'inclusion. Ce choix simplifie le modèle mais élimine les potentiels effets rétroactifs de l'incapacité sur certaines variables prédictives (score de détérioration globale notamment). Les auteurs posent également l'hypothèse d'une influence de l'âge et de l'éducation sur l'apparition de l'incapacité uniquement au travers de leurs effets potentiels sur les comorbidités présentées par les résidents, excluant ainsi un potentiel effet de l'âge sur l'observance médicamenteuse ou du niveau d'éducation sur le type d'établissement fréquenté par exemple.

Malgré des hypothèses de départ peut-être trop simplificatrices, l'étude souligne bien l'importance de la qualité de l'environnement de vie et des comorbidités des résidents de maisons de soins souffrant de démence pour initier ou retarder l'apparition d'une incapacité.

Analysé par Arlette Edjolo, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Environnement, Comorbidité, Démence, EPHAD

10. Stern Y. **Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease**. Lancet Neurol 2012 11(11):1006-12.

Analyse critique: Réserve cognitive dans le vieillissement et la Maladie d'Alzheimer

Synthèse

Yaakov Stern, un des pères de la réserve cognitive développe dans cet article son point de vue sur la relation entre réserve cognitive, vieillissement cérébral et maladie d'Alzheimer. Après un bref historique du concept, l'article aborde la différence entre réserve cérébrale (de nature morphologique avec des neurones plus nombreux, plus gros, un cerveau plus volumineux, plus de synapses, plus de connexions, etc.) et réserve cognitive (de nature fonctionnelle avec l'existence de réseaux alternatifs mobilisables dans certaines conditions en compensation de connexions défectueuses). L'auteur présente ensuite les faits épidémiologiques en faveur de la réserve cognitive, puis les études de neuroimagerie, montrant qu'à performances cognitives égales les sujets ayant plus de réserves cognitives ont plus de lésions. Enfin, les applications du concept de réserve cognitive sont présentées pour l'évaluation clinique, la remédiation et la prévention.

Commentaires

Un article à lire pour toutes les personnes intéressées par la réserve cognitive. Il est dommage cependant que l'auteur n'ait pas plus développé la réserve cérébrale, et notamment les faits épidémiologiques et d'imagerie, et les interactions entre les deux concepts.

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Réserve cognitive, Vieillissement, Alzheimer

11. Wang L, Roe CM, Snyder AZ, Brier MR, Thomas JB, Xiong C, Benzinger TL, Morris JC, Ances BM. **Alzheimer disease family history impacts resting state functional connectivity.** Ann Neurol 2012 72(4):571-7.

Analyse critique: Impacts d'une histoire familiale de Maladie d'Alzheimer sur l'état fonctionnel des réseaux de repos

Synthèse

Les descendants de parents qui ont une maladie d'Alzheimer (MA) d'installation tardive, sont-ils plus à risque de développer une démence ?

Pour ce faire et les auteurs dans cette étude observationnelle transversale se sont intéressés de façon originale aux perturbations fonctionnelles dans le réseau de repos (DMN) : le réseau par défaut est composé de plusieurs régions cérébrales à présent bien identifiées qui s'activent spontanément lorsque le sujet n'est pas engagé dans une activité cognitive orientée vers un but précis et il a été retrouvé des perturbations fonctionnelles de ce réseau chez le patient souffrant de Maladie d'Alzheimer. 348 participants sans problèmes cognitifs appartenant à la communauté des bénévoles inscrits dans les études longitudinales sur la mémoire et le vieillissement au Centre de Recherche à l'Université de Washington à Saint-Louis ont été classés en deux groupes : 196 chez qui était notée la notion d'antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer (MA) d'apparition tardive, définie par l'existence d'au moins un parent biologique ayant une maladie d'Alzheimer apparue avant 80 ans et 152 sans histoire familiale. Tous ont eu, une évaluation cognitive avec classement éventuellement en stade de démence légère, modérée, sévère établi suivant les scores à la CDR, un génotypage de l'APOE, une IRM fonctionnelle pour l'évaluation de l'intégrité du DMN. Huit participants du premier groupe porteurs d'une MA légère ont été étudiés en tant que groupe référent pour l'établissement des régions d'intérêts le cortex cingulaire postérieur (PCC), le precuneus, les relations entre ces deux régions, le lobe temporal médian (MTL), le lobule pariétal inférieur, le cortex rétro splénial.

Résultats : bien que le groupe avec antécédents familiaux soit plus jeune et plus féminisé, les auteurs ont retrouvé une réduction fonctionnelle des connections entre le PCC et certaines régions du DMN et notamment le MTL dans ce groupe. Les auteurs ont également retrouvé une atteinte fonctionnelle significative du DMN dans un sous-groupe de patients non porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ avec antécédents familiaux ($n = 112$) par rapport à ceux sans antécédents familiaux de MA ($n = 114$) notamment pour les connections PCC-MTL droit et PCC-MTL gauche après ajustement à l'âge et au sexe, alors qu'il n'y avait pas de différence chez les porteurs de l'allèle $\epsilon 4$ avec ou sans histoire familiale.


Discussion : Plusieurs travaux ont montré que la fonctionnalité du DMN est perturbée chez les patients ayant une MA et chez les individus cognitivement normaux qui ont un risque accru de développer une MA (présence d'au moins 1 allèle APOE $\epsilon 4$ ou de plaques amyloïdes en imagerie PIB). Ce travail malgré quelques réserves (absence de confirmation anatomopathologique chez les ascendants, absence de l'évaluation de l'impact de la corrélation charge amyloïde -âge) démontre de plus une réduction fonctionnelle des connections entre certaines régions spécifiques du DMN (PCC, MTL, faisceau cingulum) chez les sujets asymptomatiques dont les parents ont développé tardivement une MA, dans le groupe non-porteur de l'allèle APOE $\epsilon 4$, peut être en relation avec d'autres facteurs génétiques inconnus à ce jour : régions fortement impliquées dans les mécanismes sous-tendant la mémoire épisodique (résultat d'études en rs-fcIRM, méthode permettant de mesurer comment les régions du cerveau interagissent de façon innée en dehors de tout contexte de tâche particulière). Il semble par ailleurs exister une chronologie dans l'atteinte du DMN mais la réduction de l'activité fonctionnelle de certaines régions, indépendamment de la présence ou non d'une atrophie du lobe temporal médian (MTL) pourrait être un marqueur physiopathologique précoce de la maladie d'Alzheimer

Commentaires

Un article qui s'intéresse un peu plus à ce réseau de repos et à sa place dans la physiopathologie de la maladie. Ainsi la présence de l'atteinte fonctionnelle de certaines régions pourrait peut-être faire partie des critères de définition des stades précoces de maladie d'Alzheimer après la réalisation d'autres études notamment longitudinales permettant de suivre la progression de l'atteinte du DMN avec l'évolution de la maladie

Analysé par Jean Philippe Delabrousse-Mayoux, CH Bergerac

Mots-clés: Réseau de repos, Alzheimer, Histoire familiale

 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. Brodaty H, Heffernan M, Kochan NA, Draper B, Trollor JN, Reppermund S, Slavin MJ, Sachdev PS. **Mild cognitive impairment in a community sample: The Sydney Memory and Ageing Study**. *Alzheimers Dement* 2012 Epub.

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI, Australie, Cohorte en population

2. Moretti L, Cristofori I, Weaver SM, Chau A, Portelli JN, Grafman J. **Cognitive decline in older adults with a history of traumatic brain injury**. *Lancet Neurol* 2012;11(12):1103-12.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Traumatisme crânien, Déclin cognitif, Revue de la littérature

3. Negash S, Xie S, Davatzikos C, Clark CM, Trojanowski JQ, Shaw LM, Wolk DA, Arnold SE. **Cognitive and functional resilience despite molecular evidence of Alzheimer's disease pathology**. *Alzheimers Dement* 2012 Epub.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Résilience fonctionnelle, Réserve cognitive, Alzheimer

4. Okereke OI, Rosner BA, Kim DH, Kang JH, Cook NR, Manson JE, Buring JE, Willett WC, Grodstein F. **Dietary fat types and 4-year cognitive change in community-dwelling older women**. *Ann Neurol* 2012;72(1):124-34.

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Nutrition, Lipides, Cognition

5. Rabins PV, Schwartz S, Black BS, Corcoran C, Fauth E, Mielke M, Christensen J, Lyketsos C, Tschanz J. **Predictors of progression to severe Alzheimer's disease in an incidence sample**. *Alzheimers Dement* 2012 Epub.

Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Démence sévère, Pronostic

6. Vilalta-Franch J, Lopez-Pousa S, Calvo-Perxas L, Garre-Olmo J. **Psychosis of Alzheimer Disease: Prevalence, Incidence, Persistence, Risk Factors, and Mortality**. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012 Epub.

Analysé par Philippe Suel, CH Dieppe

Mots-clés: Troubles psychotiques, Alzheimer