

de la maladie d'Alzheimer et autres démences



Par Alethea Lacas

THÈME ABORDÉ : LA MALADIE D'ALZHEIMER DE LÉGÈRE À MODÉRÉE

**Distinguer les différents
types de démences** 4

Richard Camicioli, M.D., FRCPC

**Le traitement de l'atteinte
cognitive légère** 12

Howard Chertkow, M.D., FRCPC

**Résumés d'études
cliniques** 22

Études de cas 24

Paul Coolican, M.D.

**Révélations, expériences et
réflexions personnelles
d'une proche aidante au
sujet de la maladie
d'Alzheimer** 28

Roberta Bedard

**La maladie d'Alzheimer ne
fait-elle pas partie du
vieillessement normal?** 30

La Société Alzheimer du Canada

COMITÉ DE RÉDACTION

PRÉSIDENT

Peter N. McCracken, M.D., FRCPC

Médecin en gériatrie
Glenrose Rehabilitation Hospital
Codirecteur, Département de gériatrie
Professeur de médecine
University of Alberta
Edmonton (Alberta)

Paul J. Coolican, M.D., CCFP, FCFP

Médecin de famille, *St. Lawrence Medical Clinic*
Morrisburg (Ontario)
Membre du personnel médical
Winchester District Memorial Hospital
Winchester (Ontario)

Shannon Daly, inf. aut., M. Sc. inf.

Infirmière clinique spécialisée en gériatrie
Grey Nuns Community Hospital & Health Centre
Edmonton (Alberta)

Howard Feldman, M.D., FRCPC

Professeur de médecine
Département de neurologie
University of British Columbia
Directeur, *UBC Alzheimer Clinical Trials Unit*
Vancouver (Colombie-Britannique)

Serge Gauthier, M.D., CM, FRCPC

Professeur de neurologie et de neurochirurgie,
de psychiatrie et de médecine, Université McGill
Centre McGill d'études sur le vieillissement
Montréal (Québec)

Bernard Groulx, M.D., CM, FRCPC

Psychiatre en chef, hôpital Sainte-Anne-de-Bellevue
Professeur agrégé
Université McGill
Centre McGill d'études sur le vieillissement
Montréal (Québec)

Nathan Herrmann, M.D., FRCPC

Professeur agrégé, *University of Toronto*
Chef, Service de gériopsychiatrie
Sunnybrook Health Science Centre
Toronto (Ontario)

Peter Lin, M.D., CCFP

Directeur médical
University of Toronto
Health & Wellness Centre
Scarborough (Ontario)

Kenneth J. Rockwood, M.D., MPA, FRCPC

Professeur de médecine, Université Dalhousie
Géronte, *Capital District Health Authority*
Halifax (Nouvelle-Écosse)

SUR LA PAGE COUVERTURE

Backgammon, par Alethea Lacas

Le trictrac est un jeu auquel s'est adonné mon grand-père tout au long de sa vie. Même si lorsque sa mémoire commençait à s'estomper et que les noms de ses petits-enfants et les jours de la semaine tombaient dans l'oubli, il pouvait encore s'asseoir pour une partie de ce jeu de son enfance. Le jour où il ne s'est plus rappelé comment jouer, mon père a pleuré.

Nous aimerions avoir de vos nouvelles!

La rédaction encourage les lecteurs de la *Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences* à lui écrire. Toute correspondance doit être adressée à la *Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences*, 955, boul. Saint-Jean, bureau 306, Pointe-Claire (Québec) H9R 5K3. Nous acceptons également les lettres par télécopieur au (514) 695-8554 ou par courriel à l'adresse suivante : alzheimer@sta.ca. Veuillez y inscrire un numéro de téléphone nous permettant de communiquer avec vous durant le jour. Nous nous conservons le droit de modifier les lettres pour des raisons de longueur ou de clarté.

Équipe de rédaction

Paul F. Brand
Directeur de la publication

Maeve Brooks
Rédactrice en chef

Donna Graham
Coordonnatrice de la production

Jennifer Brennan
Services administratifs

Robert E. Passaretti
Éditeur

Russell Krackovitch
Directeur de la rédaction,
projets spéciaux

Dana Wittenberger
Rédactrice-révisure
(français)

Dan Oldfield
Directeur de la
conception graphique

Barbara Roy
Adjointe aux services administratifs

Copyright 2006 STA HealthCare Communications inc. Tous droits réservés. Ce document est publié par STA HealthCare Communications inc. Les opinions exprimées dans ce document sont celles des auteurs et elles ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur. Les médecins doivent tenir compte de l'état de chaque patient et doivent consulter les monographies de produit officiellement approuvées avant de poser un diagnostic, de prescrire un traitement ou d'appliquer un procédé d'après les suggestions faites dans ce document, enregistrement n° 40063348.

La démence sous tous ses angles

par Serge Gauthier, M.D., FRCPC

Ce numéro de la *Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences* témoigne on ne peut plus éloquemment de l'importance actuellement accordée à l'étude des différents stades de ces maladies (risque, symptômes légers, démence manifeste) et à leurs traitements, tant non pharmacologiques que pharmacologiques. Il établit en outre un pont entre les préoccupations de trois cliniciens, d'une aidante naturelle et d'un chercheur en sciences fondamentales.

L'excellente synthèse du Dr Richard Camicioli sur le diagnostic différentiel de la démence ne devrait pas décourager les cliniciens puisqu'à partir des renseignements fournis par le patient lui-même et par ses proches, ils peuvent en général distinguer l'état cognitif normal de la démence, et déterminer les causes les plus probables selon l'âge au moment de l'apparition des premiers symptômes et selon leur mode de progression. Après tout, diagnostiquée après l'âge de 75 ans, la maladie d'Alzheimer (MA), avec ou sans maladie vasculaire cérébrale, demeure l'étiologie de la démence la plus commune au Canada. À la suite de leur rencontre à Montréal, en mars dernier, les participants à la III^e Conférence canadienne sur le diagnostic et le traitement de la démence (CCCDT3) en sont à finaliser leurs recommandations qui seront publiées plus tard cette année.

Quant à l'exposé du Dr Howard Chertokow sur l'ACL, il se révèle pratique et factuel. Il met fort à propos en lumière l'importance des interventions non pharmacologiques. Il faut entre autres noter les exercices cognitifs mis au point par l'Institut universitaire de gériatrie de l'Université de Montréal sous la direction de la Dr^{ce} Sylvie Belleville : les études pilotes sont prometteuses et des essais cliniques randomisés sont prévus pour en mesurer l'efficacité. Le concept d'ACL pourrait se révéler particulièrement utile au stade du

prodrome de la MA, puisqu'il permettrait l'application de traitements susceptibles de modifier le cours de la maladie à un stade où elle est encore réversible.

Les quatre résumés du Symposium de Genève-Springfield sont intéressants car ils abordent diverses interventions pour la MA, notamment l'alimentation, la correction des facteurs de risque vasculaire et les inhibiteurs de la cholinestérase.

L'étude de cas du Dr Paul Coolican illustre un tableau mixte de dépression légère et de démence précoce relativement répandu. Le test MoCA (pour *Montreal Cognitive Assessment*; accessible en ligne à l'adresse www.mocatest.org) aurait été d'une grande utilité pour compléter le MMSE chez cette femme scolarisée qui nécessitait un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS), comme la sertraline ou le citalopram, et un suivi prolongé pour le dépistage des changements affectant l'humeur, les fonctions cognitives et le degré d'autonomie. Une fois le diagnostic de démence légère établi, l'ISRS peut être combiné à un inhibiteur de la cholinestérase.

Le ton très personnel de l'article de Roberta Bedard fait pour sa part la lumière sur les pensées et les sentiments qui assaillent les aidants naturels lorsqu'ils perdent un être cher, en général (comme ce fut le cas ici), des suites d'une pneumonie d'aspiration. Merci Roberta d'avoir partagé cette expérience douloureuse avec nous.

La dernière section a été confiée au Dr Jack Diamond, Directeur scientifique de la Société Alzheimer du Canada; il nous fait part de ses réflexions sur la distinction entre le vieillissement normal et la MA, et ces deux phénomènes n'ont... rien en commun! Ces pistes et bien d'autres caractéristiques de la MA seront passées en revue à l'occasion de la Conférence nationale de 2006, à Toronto, en novembre prochain. J'espère tous vous y rencontrer!

Distinguer les différents types de démences

Le diagnostic des nombreux types de démence peut poser un défi aux médecins. Les patients manifestent en effet une vaste gamme de symptômes qui sont parfois caractéristiques d'autres maladies liées à l'âge. Le diagnostic est, bien sûr, la première étape importante pour traiter adéquatement et prendre en charge la démence. Le présent article fait le point sur les critères diagnostiques de la plupart des démences communes et sur leurs caractéristiques distinctives.

par Richard Camicioli, M.D., FRCPC

Introduction

La maladie d'Alzheimer (MA) est le type le plus commun de démence, puisqu'elle représente la majorité des cas dans la population âgée. Il est important de faire la distinction entre la MA et les autres formes communes de démence pour pouvoir appliquer le plan de traitement approprié et offrir aux patients comme à leur famille un pronostic plus exact.

Parmi les critères distinctifs des différents types de démence, mentionnons les facteurs démographiques, les facteurs de risque, l'évolution clinique, les anomalies à l'examen médical et aux analyses de laboratoire. La concomitance des maladies neurodégénératives et d'autres problèmes liés à l'âge (comme la maladie ischémique) est un élément qui vient compliquer le diagnostic différentiel de la démence. En outre, démences précoces et avancées peuvent se ressembler tout comme les démences avancées

peuvent se ressembler entre elles. Dans une minorité de cas, il se révèle impossible de poser un diagnostic précis du vivant des patients atteints de démence, d'où l'importance d'obtenir une autopsie à leur décès. Cet article passe d'abord en revue les critères diagnostiques des démences les plus courantes (voir Tableau 1, Figure 1) et aborde brièvement les caractéristiques différentielles des diverses démences (voir Tableau 2).

Les démences communes

La MA se caractérise par un début insidieux et progressif; la mémoire et d'autres domaines de la cognition, dont l'orientation, le langage, le fonctionnement visuospatial et la praxie sont d'abord affectés¹. Les changements de personnalité et un déficit marqué de l'attention et de la fonction exécutive évoquent par contre d'autres causes, comme les démences fronto-temporales (DFT)². Parfois, la MA présente des caractéristiques en foyers³. Une atteinte motrice précoce marquée se manifestant par des anomalies de la démarche, est courante au stade plus avancé⁴, mais inhabituelle aux premiers stades de la MA et soulève la possibilité d'une

démence vasculaire (DV) ou d'une démence à corps de Lewy (DCL). Les critères diagnostiques ont été établis pour la DV^{5,6}, la DCL⁷ et la DFT, mais ne le sont pas encore tout à fait pour la démence liée à la maladie de Parkinson (DMP)^{8,9}.

Démence vasculaire. La DV, une démence causée par la maladie vasculaire cérébrale, vient au second rang des démences les plus courantes et représente de 10 à 20 % des cas de démence chez les personnes âgées. La DV « pure » est relativement rare. Elle peut être causée soit par des infarctus cérébraux multiples, corticaux (gyrus angulaire gauche, lobes frontaux et lobes temporaux médians) ou sous-corticaux (thalamus, genou de la capsule interne et noyau caudé), soit par des infarctus stratégiques simples ou encore, par une atteinte diffuse de la substance blanche.

La maladie vasculaire cérébrale est un facteur de risque à l'égard de la MA, qui peut également coexister avec cette dernière¹⁰. En fait, il est plus fréquent d'observer concomitamment la MA et la maladie vasculaire cérébrale qu'une DV pure. Un déclenchement subit, un déclin par

Le Dr Camicioli est professeur agrégé de neurologie à la faculté de médecine de l'University of Alberta à Edmonton. Il est également attaché au Glenrose Rehabilitation Hospital d'Edmonton en Alberta.

paliers, des signes neurologiques en foyers, une démarche anormale et certains troubles urinaires sont plus évocateurs de la DV, particulièrement en présence de facteurs de risque vasculaires. Les événements vasculaires cérébraux peuvent par contre être silencieux sur le plan clinique et la démence peut progresser de manière insidieuse¹¹.

Les critères des échelles de Hachinski et de la *National Institute of Neurological Disorders and Stroke Association* – Association internationale pour l’enseignement en neurosciences (NINDS-AIREN) sont spécifiquement conçus pour le dépistage des démences consécutives à des infarctus multiples, mais sont insensibles^{12,13}. Ceux des *California Alzheimer Disease Diagnosis and Treatment Centers (ADDTC)*⁵ et de la Clinique Mayo¹⁴ ont une meilleure sensibilité et une spécificité raisonnable.

Le terme « démence sous-corticale », tout d’abord décrit dans la paralysie supranucléaire progressive (PSNP), fait référence à une démence dont les caractéristiques principales sont le ralentissement cognitif, l’apathie, la dysfonction exécutive et la paralysie pseudobulbaire en l’absence de caractéristiques de démence « corticale » (aphasie, apathie et agnosie). De récentes études, qui comparaient l’atteinte cognitive de la DV sous-corticale et de la MA, ont conclu que les patients dont le déficit est d’origine vasculaire voient leur mémoire relativement épargnée aux dépens du fonctionnement exécutif, comparativement à la MA¹⁵, bien qu’à l’imagerie, anomalies et normalité peuvent se chevaucher¹⁶.

Démence liée à la maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy. On observe la présence de corps de Lewy corticaux dans la DMP et la DCL. Dans la DMP, le parkinsonisme

Tableau 1

Démences non MA

Démence vasculaire

- Démence par suite d’infarctus multiples
 - corticaux
 - sous-corticaux
- Démence vasculaire sous-corticale
- Démence liée à un infarctus stratégique
- Démence mixte : Alzheimer/vasculaire
- Angiopathie amyloïde
- Démences vasculaires héréditaires
 - infarctus cérébraux multiples héréditaires, ou CADASIL

Démence à corps de Lewy

- Démence à corps de Lewy (DCL)
 - DCL pure
 - Alzheimer/DCL mixte
- Démence liée à la maladie de Parkinson

Démence fronto-temporale

- Variante comportementale
- Aphasie progressive non fluente
- Démence sémantique
- Démence fronto-temporale avec maladie du neurone moteur

Autres syndromes neurodégénératifs en foyers

- Apraxie progressive
 - dégénérescence ganglionnaire corticobasale
 - maladie d’Alzheimer
- Atteinte visuospatiale progressive
 - Maladie d’Alzheimer
 - Gliose sous-corticale
 - Maladie de Creutzfeldt-Jakob

Toxicomanies

- Éthylisme

Hydrocéphalie à pression normale

Démence liée à une pathologie structurale

- tumeurs malignes
- tumeurs bénignes (selon leur localisation)
- abcès

Maladies inflammatoires

- Sclérose en plaques
- Vasculite
 - avec atteinte systémique
 - sans atteinte systémique
- Lupus érythémateux disséminé
- Syndrome de Sjogren
- Sarcoïdose
- Maladie de Bechet
- Encéphalomyélite auto-immune non vasculaire

Démences infectieuses

- Maladie de Creutzfeldt-Jakob
- Démence liée au VIH
- Syphilis
- Maladie de Whipple
- Encéphalite herpétique et autres encéphalites virales
- Méningites chroniques
- Leucoencéphalopathie multifocale progressive
- Panencéphalite sclérosante subaiguë

Démences d’origine métabolique

- Déficit en B12
- Maladie thyroïdienne
- Maladie parathyroïdienne

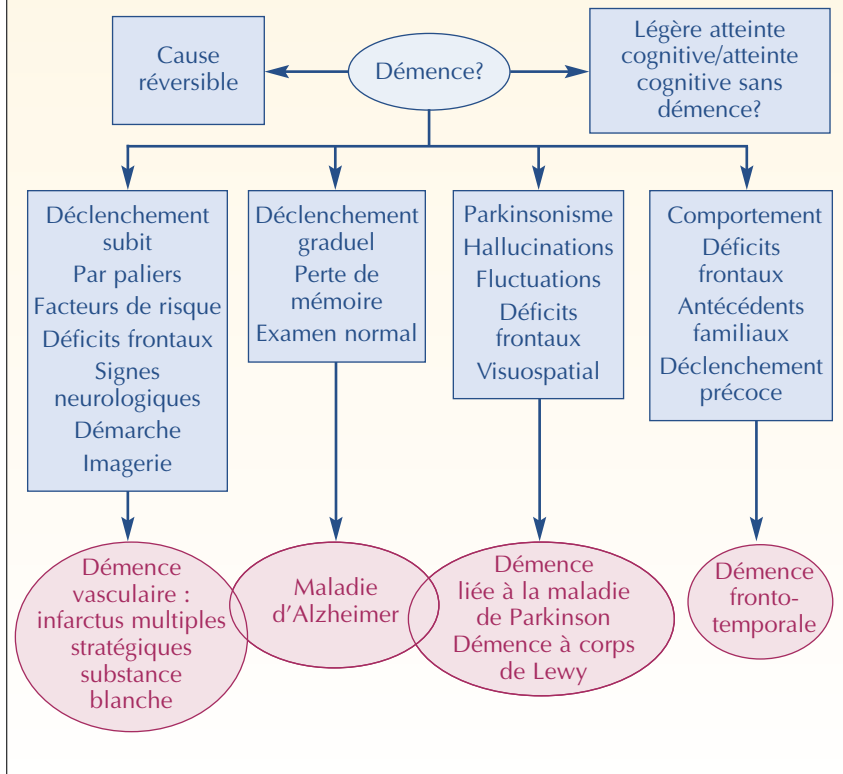
Démences héréditaires

précède d’une année ou plus les anomalies cognitives, tandis que dans la DCL, la démence et le parkinsonisme surviennent concomitamment, à l’intérieur de la même année. Les deux peuvent aussi s’accompagner des pathologies typiques de la MA, ce qui

influe sur le tableau clinique. Les caractéristiques diagnostiques de la DCL incluent : hallucinations visuelles, fluctuations de la cognition et parkinsonisme. Deux de ces trois caractéristiques doivent être présentes pour que l’on puisse poser un

Figure 1

Diagnostic différentiel des démences communes



diagnostic de DCL probable, tandis que la présence d'une seule suffit pour poser un diagnostic de DCL possible. La sensibilité peut être améliorée si l'on tient compte de symptômes secondaires tels que syncopes, chutes, psychoses et problèmes visuospatiaux à l'examen¹⁷.

Les patients qui souffrent de maladie de Parkinson développent une démence dans une proportion pouvant atteindre 10 % par année¹⁸, avec une prévalence de 20 à 30 %¹⁹. Un patient atteint de DMP et de DCL présente des troubles de l'attention et de la fonction exécutive et une atteinte visuospatiale⁷. Les troubles du sommeil, plus particulièrement du sommeil paradoxal, sont fortement associés à une anomalie de la synucléine, y compris des corps de Lewy diffus⁷. Les hallucinations et les fluctuations sont plus fréquentes dans la

DCL, mais s'observent aussi dans la DMP et sont plus communes dans la DCL que dans la MA⁷. Bien que les signes extrapyramidaux soient moins prononcés dans la DCL que dans la DMP, la réponse à la lévodopa peut être plus favorable dans la DMP⁷.

Les démences fronto-temporales.

Les DFT sont caractérisées par des troubles du comportement et de la personnalité et par des déficits cognitifs, surtout sur les plans de la fonction exécutive et du langage. Comparativement à la MA, la DFT s'accompagne de troubles comportementaux et exécutifs plus marqués, avec une épargne relative de la mémoire épisodique et du fonctionnement visuospatial²⁰. Les troubles du comportement, y compris la diminution de l'introspection, du souci de l'hygiène personnelle, la désinhibition et les comportements

inappropriés sont plus fréquents dans la DFT à variante comportementale, mais s'observent aussi dans d'autres sous-types de DFT²¹. Les troubles du langage qui s'observent dans les variantes de la DFT, soit principalement l'aphasie progressive et la démence sémantique, peuvent brouiller le diagnostic. Plusieurs tableaux cliniques peuvent être partiellement associés à diverses pathologies, qui incluent les anomalies tau-positives (neurones ballonnés, corps de Pick) ou tau-négatives (inclusions ubiquitine-positives ou perte neuronale avec gliose)²². Les inclusions tau-négatives ubiquitine-positives s'observent dans la DFT et dans la maladie du neurone moteur.

L'hydrocéphalie à pression normale (HPN). L'HPN est un syndrome potentiellement traitable, défini par la présence de démence associée à une anomalie de la démarche et à l'impériosité ou à l'incontinence urinaires²³. Si l'on soupçonne une HPN, le diagnostic différentiel inclura l'hydrocéphalie obstructive, l'atrophie plurisystémique (associée à l'ataxie et à l'incontinence) et la démence vasculaire avec atteinte de la démarche. La triade clinique, avec hydrocéphalie à l'imagerie, est prédictive de la réponse au shunt²⁴. Les caractéristiques cliniques associées à une réponse positive incluent un abrègement de la maladie, l'absence de déficit cognitif cortical et la réponse positive au drainage du liquide céphalorachidien au moyen d'un dispositif lombaire externe ou interne ou par ponction lombaire simple ou répétée. Même si la durée de l'atteinte cognitive et des autres caractéristiques suggère une piètre réponse, les patients pourraient réagir favorablement malgré des facteurs prédictifs négatifs.

Caractéristiques cliniques et diagnostique différentiel

Âge au moment du déclenchement.

L'âge au moment du déclenchement peut aider au diagnostic différentiel de la démence. Lors d'une étude, la maladie de Huntington (MH) a été la cause la plus prévalente de démence chez les personnes de 45 à 65 ans, avec 18 cas par 100 000, suivie de la MA et de la DFT, toutes deux avec une prévalence de 15 cas par 100 000²⁵. La DV a représenté 8,2 cas et la DCL, 6,9 cas par 100 000. Une seconde étude a révélé que la MA était la plus fréquente avec 41 cas par 100 000, suivie de 17,9 cas de DV, 15,4 cas de DFT et 13,6 cas de démence éthylique par 100 000²⁶. En outre, une étude sur des sujets âgés de 65 et plus a mis au jour la répartition suivante des démences : MA 31,3 %, DV 21,9 %, DCL 10,9 % et DFT 7,8 %²⁷. Cela concorde aussi avec les résultats d'une étude finlandaise sur des sujets de 75 ans ou plus²⁸. De plus, les démences qui surviennent chez des adultes jeunes peuvent découler de maladies génétiques ou métaboliques de l'enfance dont les complications apparaissent plus tard au cours de la vie²⁹⁻³¹.

Antécédents familiaux. La présence d'antécédents familiaux peut donner des indices quant à l'étiologie de la démence. Si la MA familiale est bien connue, les antécédents familiaux de démence sont moins probables dans la DFT. Le mode de transmission le plus courant dans la DFT est le mode autosomique dominant, qui s'observe dans 10 à 20 % ou plus des cas selon la population étudiée³². Les antécédents familiaux sans transmission héréditaire manifeste sont aussi fréquents et s'observent chez jusqu'à 40 % des cas. La MH est fréquente en présence de démences précoces associées à des

Tableau 2

Démence : Caractéristiques neurologiques et diagnostics différentiels sélectionnés

Terminaisons des nerfs crâniens

- Maladie de Whipple
- Paralyse supranucléaire progressive
- Nieman Pick de type C

Signes pyramidaux

- Sclérose latérale amyotrophique
- Atteinte/démence cognitive vasculaire
- Paraplégie spastique héréditaire avec démence
 - maladie d'Alzheimer familiale avec paraplégie spastique
- Leucodystrophies
 - adrénoleucodystrophie
 - leucodystrophie métachromatique
 - leucodystrophie orthochromatique
 - maladie de Krabbe
 - maladie de Pelizaeus-Merzbacher

Parkinsonisme

- Précoce/tardif
- Maladie de Parkinson et démence
- Démence à corps de Lewy
- Paralyse supranucléaire progressive
- Maladie d'Alzheimer
- Démence fronto-temporale

Ataxie

- Maladie de Creutzfeldt-Jakob
- Maladie coeliaque
- Encéphalite de Hashimoto
- Atrophie plurisystémique
- Dégénérescence spinocérébelleuse
- Alcool

Apraxie

- Dégénérescence ganglionnaire cortico-basal
- Maladie d'Alzheimer

Anomalie de la démarche

- Atteinte/démence cognitive vasculaire
- Hydrocéphalie à pression normale

Neuropathie

- VIH
- Maladie de Creutzfeldt-Jakob
- Syndromes paranéoplasiques
- Déficit en vitamine B12
- Éthylisme
- Troubles inflammatoires
 - sarcoïdose
 - syndrome de Sjogren
 - lupus érythémateux disséminé
- Neuropathie héréditaire avec démence
 - leucodystrophies
 - troubles mitochondriaux
 - neuropathie sensorielle/autonome avec démence
 - maladie à corps de polyglucosan

Convulsions/myoclonies

- Maladie de Creutzfeldt-Jakob
- Maladie d'Alzheimer avancée
- Maladie de Whipple

Troubles métaboliques (avec convulsions et myoclonies)

- Encéphalopathies mitochondriales
- Myoclonies des pays baltes (maladie d'Unverricht-Lundborg)
- Maladie de Lafora
- Céroïde-lipofuscinose
- Sialidose
- Gangliosidose à GM2

antécédents familiaux autosomiques dominants. Les antécédents familiaux sont fréquents dans la MA et peuvent aussi s'observer dans la DCL. De tels antécédents sont moins courants lorsqu'il est question de DV sauf dans

les cas de DV autosomiques dominants, comme les infarctus cérébraux multiples héréditaires (ou CADASIL, pour *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*).

Évolution clinique

Déclenchement subit. Un déclenchement subit peut concorder avec la DV. Dans l'atteinte cognitive subite, les causes du délire doivent être mises en relation avec les fluctuations de la conscience et avec une étiologie sous-jacente possible. Les fluctuations considérables de la conscience sont caractéristiques de la DCL⁷. Le délire et la démence s'observent souvent concomitamment et sont des facteurs de risque l'un de l'autre³³.

Les démences à progression rapide et la maladie de Creutzfeldt-Jakob (MCJ). Une démence à progression rapide éveille des soupçons quant à la MCJ, mais s'observe également dans la MA et la DCL³⁴. La MCJ est une démence à progression rapide qui ne peut être diagnostiquée de façon définitive qu'au moyen d'un examen des tissus cérébraux révélant la présence de prions, et des lésions spongiformes typiques qui y sont associées. Il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire au Canada (<http://www.phcaspc.gc.ca/hcaiiamss/cjdmcj/index.html>). La MCJ peut être sporadique, familiale ou transmissible. Les formes transmissibles de la MCJ incluent la MCJ iatrogène et la variante de la MCJ. Les critères d'une MCJ probable sont certains signes caractéristiques à l'électroencéphalogramme (ÉEG) avec au moins deux des signes suivants : myoclonies, troubles visuels ou cérébelleux, signes pyramidaux ou extrapyramidaux et mutisme akinétique (<http://www.eurocjd.ed.ac.uk/def.html>). Le diagnostic clinique peut aussi être posé sur la base d'une démence à progression rapide d'une durée de moins de deux ans, accompagnée d'au moins deux caractéristiques et d'un test 14-3-3 positif à l'examen du liquide céphalorachidien (LCR). Des résultats faussement positifs au test

14-3-3 s'observent entre autres dans la MA, la DV et l'encéphalite et de faux négatifs peuvent aussi être observés, surtout dans la MCJ à progression lente³⁵. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) pondérée par diffusion peut donner lieu à une sensibilité supérieure à celles de l'ÉEG et de l'examen du LCR³⁶.

La progression de la MCJ sporadique est inexorable et aboutit généralement au décès en l'espace d'un an. Par contre, l'évolution est parfois plus lente. Il est commun que les maladies à prions familiales évoluent sur une période plus longue. La variante de la MCJ est une maladie neuropsychiatrique progressive qui entraîne de l'ataxie, de la démence et des myoclonies (ou chorée), sans les signes ÉEG typiques ni les proportions de la MCJ avec élévation des taux de protéine 14-3-3³⁸. Les cas de MCJ sporadique qui se déclenchent à un jeune âge ont un prodrome neuropsychiatrique long³⁹.

Autres démences à progression rapide. La démence associée à la maladie du neurone moteur peut également évoluer rapidement. Les syndromes qui doivent être envisagés dans le diagnostic différentiel d'une démence à progression rapide incluent l'encéphalite virale, l'encéphalite paranéoplasique (limbique), un cancer du système nerveux central, l'encéphalite de Hashimoto, d'autres troubles auto-immuns (y compris le syndrome antiphospholipides, le lupus érythémateux disséminé, la sarcoïdose et la méningoencéphalite auto-immune non vasculaire)^{40,41}, les infections et les troubles métaboliques.

Caractéristiques des examens cliniques et neurologiques

La perte de poids ou d'autres signes systémiques éveillent les soupçons à l'endroit d'une néoplasie sous-

jacente qui pourrait déclencher directement (métastases ou méningite carcinomateuse) ou indirectement (paranéoplasie) un déclin cognitif. Les indices quant à une infection du système nerveux central aigu et subaigu incluent les céphalées, la fièvre, les convulsions, les plaintes généralisées, les infections des tissus périphériques, la progression rapide des symptômes, les caractéristiques neurologiques en foyers (abcès avec une atteinte du parenchyme) et la migration vers les zones endémiques. Les caractéristiques spécifiques comme les éruptions cutanées et l'arthrite évoquent, quant à elles, un processus infectieux ou auto-immun.

Démence avec atteinte motrice. La paralysie supranucléaire du regard et un antécédent de chutes précoces sont caractéristiques de la PSNP mais peuvent être observés en présence de dégénérescence ganglionnaire corticobasale (ou DGCB)⁴² qui entraîne une apraxie asymétrique progressive et la DFT. Les patients atteints de PSNP ne présentent pas tous des mouvements oculaires anormaux, et des gestes saccadés peuvent s'observer dans la MH, la DGCB, la PSNP et la DFT. En outre, les mouvements rythmiques oculaires et autres mouvements crâniens associés – myorhythmies oculomasticatoires – s'observent dans la maladie de Whipple⁴³.

La DCL et la DMP sont caractérisées par le parkinsonisme (tremblements, bradykinésie, rigidité). La dysfonction du système extrapyramidal se manifeste dans la MH (chorée), la PSNP (réflexes posturaux anormaux), la DGCB (myoclonies, dystonie) et la DFT (parkinsonisme). La chorée et la neuropathie périphérique s'observent dans la neuroacanthocytose qui peut

être associée à la démence. Des anomalies de la démarche sont caractéristiques dans l'HPN et la DV. La neurodégénérescence associée à la pantothénate-kinase, trouble associé à une accumulation de fer au cerveau (observable à l'IRM) peut survenir chez les adultes où elle se manifeste comme un trouble moteur progressif accompagné de chorée et de démence¹⁰². Chez un patient plus jeune, qui souffre de démence et de dystonie ou d'un autre trouble moteur, la maladie de Wilson doit être exclue compte tenu qu'elle est justiciable d'un traitement.

Une dysfonction du système pyramidal s'observe dans la maladie vasculaire cérébrale et dans la DV qui y est associée. Les leucodystrophies, en particulier l'adrénoleucodystrophie et la leucodystrophie métachromatique, sont associées à un déclin cognitif et à de la spasticité. La carence en vitamine B12 peut entraîner une myélopathie avec signes du neurone moteur supérieur et neuropathie périphérique (réflexe achilléen atténué et perte sensorielle).

Les signes d'une atteinte du neurone moteur supérieur et inférieur mixte s'observent dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) qui est souvent associée à une atteinte cognitive et moins souvent associée à la démence. En revanche, la maladie du neurone moteur s'observe aussi dans la DFT où elle est associée à un pronostic plus sombre.

L'ataxie cérébelleuse peut s'observer chez les patients qui souffrent de maladie à prions. La sidérose superficielle entraîne une démence et des déficits neurologiques progressifs, incluant des signes pyramidaux et de l'ataxie⁴⁴. Des microsaignements du système nerveux central, décelables à l'IRM avec écho de gra-

dient en T2 accompagnent l'angiopathie amyloïde⁴⁵, le CADASIL et la MA. Les syndromes d'ataxie/démence héréditaires incluent l'atrophie dentatorubrale-pallidoluysienne et d'autres ataxies spinocérébelleuses. La maladie coeliaque, les syndromes paranéoplasiques et l'encéphalite de Hashimoto sont des exemples de syndromes ataxie/démence potentiellement traitables. Récemment, une prémutation du X fragile a été jugée relativement commune dans son association avec l'ataxie, les tremblements, le parkinsonisme et la démence. L'atrophie plurisystémique est associée à des déficits cognitifs sous-corticaux.

Convulsions et myoclonies. Les convulsions et les myoclonies sont relativement rares chez les patients déments. Les myoclonies sont caractéristiques de la MCJ et fréquentes dans la MA, surtout au stade tardif. Les myoclonies en foyers sont également observées dans la DGCB. Certaines démences chez les sujets jeunes sont associées à des convulsions et à des myoclonies. Les crises non convulsives récurrentes peuvent parfois être associées à une atteinte cognitive faisant penser à une démence.

Démences réversibles

Bien que les démences entièrement réversibles soient rares^{47,48}, certaines comorbidités courantes peuvent exacerber les symptômes. La pathologie intracrânienne (c.-à-d., maladie vasculaire cérébrale, tumeur et hydrocéphalie) s'accompagne souvent de signes évolutifs. Les traumatismes crâniens sont en général identifiés à l'anamnèse. Les convulsions que l'on observe dans la DCL sont associées à des symptômes variables. La dépression et la démence sont sou-

vent concomitantes et les symptômes dépressifs doivent être traités, peu importe qu'ils soient ou non la principale cause de l'atteinte cognitive. La carence en vitamine B12 et la maladie thyroïdienne peuvent être silencieux sur le plan clinique à l'exception de l'atteinte cognitive. L'alcool est la substance intoxicante la plus souvent associée à une atteinte cognitive. Certaines entités plus rares, dont les troubles auto-immuns, peuvent provoquer des syndromes de démence.

Le VIH est associé à une démence sous-corticale et il faut particulièrement en tenir compte chez les sujets exposés à des facteurs de risque ou avérés porteurs du VIH. La neurosyphilis est une importante cause de démence à identifier, puisqu'elle est traitable. L'encéphalite virale peut se présenter de manière indolente et occasionner une démence imprévisible chez les patients. En outre, à l'échelle mondiale, la tuberculose et la neurocysticercose sont des infections répandues qui ont tendance à affecter le système nerveux central. La maladie de Lyme est une autre infection associée à la démence; ce diagnostic est à envisager chez les personnes qui présentent des symptômes tels qu'éruptions cutanées et polyarthrite si elles proviennent d'une région endémique. L'immunosuppression prédispose aux infections en général et à certains troubles spécifiques comme la leucoencéphalopathie multifocale progressive, et il faut en tenir compte dans un contexte semblable.

Analyses de laboratoire

Il existe des directives pour l'évaluation des démences^{51,52}. Il est important d'écartier l'anémie, les dysfonctions rénale ou hépatique, les déséquilibres électrolytiques et glycémiques,

puisque ces problèmes peuvent interférer avec la fonction cognitive. La plupart des recommandations incluent une vérification du taux de vitamine B12 et de la fonction thyroïdienne, puisque ces éléments sont associés à un déclin cognitif insidieux. Les anomalies du calcium ou du phosphate peuvent accompagner une dysfonction parathyroïdienne associée à une atteinte cognitive, au parkinsonisme et à la dépression.

Neuro-imagerie. Les lésions en masse et l'hydrocéphalie sont identifiables à l'imagerie. Les anomalies de la substance blanche évoquent des diagnostics circonscrits. L'accentuation du contraste suggère pour sa part la possibilité de troubles infiltrants, infectieux ou inflammatoires. Si la MA est associée à une atrophie temporale médiane comparativement aux témoins, la DFT et la DGCB sont associées à une atrophie asymétrique ou frontale à la tomographie ou à l'IRM ou aux déficits de perfusion à la tomographie d'émission monophotonique et à des déficits métaboliques à la tomographie par émission de positrons⁵³. Les patients atteints de PSNP présentent une atrophie de la partie centrale et frontale du cerveau.

Ponction lombaire. Des tests spécifiques, notamment l'examen du LCR, sont utiles selon le contexte clinique qui détermine le type d'analyses à effectuer. Les infections ont des répercussions sur le liquide céphalorachidien; elles donnent entre autre lieu à une élévation du taux de protéines, à la pléiocytose et la présence d'agents pathogènes est révélée à l'examen ou à la culture. Le test PCR est utile pour amplifier le matériel génomique dans le cas de certaines infections spécifiques, y compris l'herpès simplex et la maladie de Whipple. Si des hausses des anti-

corps antineuronaux périphériques (c.-à-d., anti-Hu et anti-Yo) s'observent dans les syndromes paranéoplasiques, elles ne sont pas toujours présentes; d'où la nécessité d'une évaluation ciblée pour le dépistage du cancer comme première étape dans l'évaluation des patients chez qui on soupçonne un syndrome paranéoplasique⁵⁴. À noter, l'encéphalite limbique peut avoir une origine auto-immune en l'absence de néoplasie. Les troubles cérébraux inflammatoires entraînent souvent une élévation des protéines et donnent lieu à une hausse des numérations. La sclérose en plaques et d'autres maladies inflammatoires peuvent occasionner une hausse des indices d'immunoglobulines et des bandes oligoclonales. Les taux d'enzyme de conversion de l'angiotensine présents dans le sérum ou le liquide céphalorachidien peuvent être élevés dans la sarcoïdose.

Biopsie périphérique. La biopsie cutanée et musculaire peut être utile dans certaines démences et permet d'éviter la biopsie cérébrale, si elle est concluante. Des anomalies cutanées sont parfois présentes dans certaines démences, comme le syndrome de Sneddon. La vasculite est parfois confirmée à la biopsie cutanée ou musculaire. Une angiopathie concordant avec le CADASIL peut être diagnostiquée à la biopsie cutanée et s'observe parfois dans la démence progressive avec atteinte de la substance blanche⁵⁵. La biopsie cutanée peut être utile dans le diagnostic de la céréoïde-lipofuscinose ou de la maladie de Lafora, qui affectent des sujets jeunes et sont associées à la démence. La maladie des corps de polyglucosan est associée à l'incontinence urinaire, à une démarche anormale et à la neuropathie, avec inclusions PAS-positives à la biopsie des nerfs

ou des glandes sudoripares. La biopsie des glandes salivaires est utile pour le diagnostic du syndrome de Sjogren.

Biopsie cérébrale. La biopsie cérébrale est réservée aux cas où le diagnostic est incertain et elle est particulièrement importante lorsque l'intervention thérapeutique dépend de ses résultats⁵⁶. La biopsie peut être compliquée en présence de convulsions, de délire, de pneumonie ou d'infections de plaies. Le diagnostic peut guider le choix d'un traitement spécifique : notamment en cas de problèmes inflammatoires, tels que la vasculite, la sarcoïdose ou la méningo-encéphalite auto-immune non vasculaire. Les troubles infiltrants parenchymateux ou périvasculaires peuvent aussi être diagnostiqués de manière certaine au moyen de la biopsie cérébrale. La maladie de Whipple et les infections causées par d'autres agents réfractaires peuvent parfois être diagnostiquées au moyen de la biopsie seule. Si l'identification d'un syndrome dégénératif non traitable peut souvent aider les familles à prendre des décisions qui justifieraient le recours à une biopsie cérébrale, dans certains cas atypiques ou dont l'évolution est rapide, dans bien des cas, les biopsies sont non spécifiques – 43 % selon une étude réalisée par Warren et coll.⁵⁶.

Sommaire

En résumé, les médecins qui adoptent une approche clinique rigoureuse doivent distinguer la MA typique des autres formes de démence. Bien sûr, dans une minorité de cas, il restera toujours un certain degré d'incertitude quant au diagnostic. Le défi à ce moment est d'identifier chez les patients les diagnostics les plus susceptibles de bénéficier des traitements disponibles.

Références

- McKhann G, Drachman D, Folstein M, et coll. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34(7):939-44.
- Galton CJ, Patterson K, Xuereb JH, et coll. Atypical and typical presentations of Alzheimer's disease: a clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathological study of 13 cases. *Brain* 2000;123(Pt 3):484-98.
- Duffy CJ. Posterior cortical atrophy: Lost but not forgetting. *Neurology* 2004; 63; 1148-9.
- Allan LM, Ballard CG, Burn DJ, et coll. Prevalence and Severity of Gait Disorders in Alzheimer's and Non-Alzheimer's Dementias. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(10):1681-7.
- Chui HC, Victoroff JL, Margolin D, et coll. Criteria for the diagnosis of Ischemic vascular dementias proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centres. *Neurology* 1992;42(3 Pt 1):473-80.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et coll. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43(2):250-60.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et coll. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65(12):1863-1872.
- McKhann GM, Albert MS, Grossman M, et coll. Clinical and pathological diagnosis of frontotemporal dementia: report of the Work Group on Frontotemporal Dementia and Pick's Disease. *Arch Neurol* 2001; 58(11):1803-9.
- Camicoli R, Fisher N. Progress in clinical neurosciences: Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Can J Neurol Sci* 2004;31(1):7-21.
- Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et coll. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277(10):813-7.
- Vermee SE, Prins ND, den Heijer T, et coll. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003;348:1215-22.
- Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et coll. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology* 1997;49(4):1096-105.
- Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, et coll. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. *Stroke* 2000;31(12):2952-7.
- Knopman DS, Parisi JE, Boeve BF, et coll. Vascular dementia in a population-based autopsy study. *Arch Neurol* 2003; 60(4):569-75.
- Graham NL, Emery T, Hodges JR. Distinctive cognitive profiles in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(1):61-71.
- Ballard CG, Burton EJ, Barber R, et coll. NINDS AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *Neurology*. Sep 28 2004;63(6):983-988.
- Merdes AR, Hansen LA, Jeste DV, et coll. Influence of Alzheimer pathology on clinical diagnostic accuracy in dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2003; 60(10):1586-90.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et coll. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003; 60(3):387-92.
- Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et coll. Practice Parameter: Evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66(7):996-1002.
- Knopman DS, Boeve BF, Parisi JE, et coll. Antemortem diagnosis of frontotemporal lobar degeneration. *Ann Neurol* 2005; 57(4):480-8.
- Kertesz A, Nadkarni N, Davidson W, et coll. The Frontal Behavioral Inventory in the differential diagnosis of frontotemporal dementia. *J Int Neuropsychol Soc*. May 2000;6(4):460-468.
- Hodges JR, Davies RR, Xuereb JH, et coll. Clinicopathological correlates in frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 2004;56(3):399-406.
- Hebb AO, Cusimano MD. Idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review of diagnosis and outcome. *Neurosurgery* 2001;49(5):1166-84.
- Vanneste J, Augustijn P, Tan WF, et coll. Shunting normal pressure hydrocephalus: the predictive value of combined clinical and CT data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56(3):251-6.
- Ratnavalli E, Brayne C, Dawson K, et coll. The prevalence of frontotemporal dementia. *Neurology* 2002; 58(11):1615-21.
- Harvey RJ, Skelton-Robinson M, Rossor MN. The prevalence and causes of dementia in people under the age of 65 years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(9):1206-9.
- Stevens T, Livingston G, Kitchen G, et coll. Islington study of dementia subtypes in the community. *Br J Psychiatry* 2002; 180:270-6.
- Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Rissanen S, et coll. Dementia with Lewy bodies according to the consensus criteria in a general population aged 75 years or older. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(6):720-4.
- Sampson EL, Warren JD, Rossor MN. Young onset dementia. *Postgrad Med J*. Mar 2004;80(941):125-39.
- Coker SB. The diagnosis of childhood neurodegenerative disorders presenting as dementia in adults. *Neurology* 1991; 41(6):794-8.
- Gray RG, Preece MA, Green SH, et coll. Inborn errors of metabolism as a cause of neurological disease in adults: an approach to investigation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69(1):5-12.
- Chow TW, Miller BL, Hayashi VN, et coll. Inheritance of frontotemporal dementia. *Arch Neurol* 1999; 56(7):817-22.
- McCusker J, Cole M, Dendukuri N, et coll. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ* 2001; 165(5):575-83.
- Tschampa HJ, Neumann M, Zerr I, et coll. Patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies mistaken for Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 71(1):33-9.
- Geschwind MD, Martindale J, Miller D, et coll. Challenging the clinical utility of the 14-3-3 protein for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol* 2003; 60(6):813-6.
- Young GS, Geschwind MD, Fischbein NJ, et coll. Diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery imaging in Creutzfeldt-Jakob disease: high sensitivity and specificity for diagnosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(6):1551-62.
- Brown P, Rodgers-Johnson P, Cathala F, et coll. Creutzfeldt-Jakob disease of long duration: clinicopathological characteristics, transmissibility, and differential diagnosis. *Ann Neurol* 1984;16(3):295-304.
- Will RG, Zeidler M, Stewart GE, et coll. Diagnosis of new variant Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol*. May 2000;47(5):575-82.
- Boesenberg C, Schulz-Schaeffer WJ, Meissner B, et coll. Clinical course in young patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Ann Neurol* 2005; 65(10):1544-50.
- Caselli RJ, Boeve BF, Scheithauer BW, et coll. Nonvasculitic autoimmune inflammatory meningoencephalitis: a reversible form of encephalopathy. *Neurology* 1999; 53(7):1579-81.
- Gomez-Puerta JA, Cervera R, Calvo LM, et coll. Dementia associated with the antiphospholipid syndrome: clinical and radiological characteristics of 30 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2005; 44(1):95-9.
- Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, et coll. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord* 2003;18(5):467-86.
- Louis ED, Lynch T, Kaufmann P, et coll. Diagnostic guidelines in central nervous system Whipple's disease. *Ann Neurol* 1996;40(4):561-8.
- Fearnley JM, Stevens JM, Rudge P. Superficial siderosis of the central nervous system. *Brain* 1995;118(Pt 4):1051-66.
- Remes AM, Finnila S, Mononen H, et coll. Hereditary dementia with intracerebral hemorrhages and cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2004; 63(2):234-40.
- Hall DA, Berry-Kravis E, Jacquemont S, et coll. Initial diagnoses given to persons with the fragile X associated tremor/ataxia syndrome (FXTAS). *Neurology* 2005; 65(2):299-301.
- Hejl A, Hogh P, Waldemar G. Potentially reversible conditions in 1000 consecutive memory clinic patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73(4):390-4.
- Clarfield AM. The decreasing prevalence of reversible dementias: an updated meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163(18):2219-29.
- McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005; 4(9):543-55.
- Timmermans M, Carr J. Neurosyphilis in the modern era. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(12):1727-30.
- Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, et coll. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56(9):1133-42.
- Patterson C, Gauthier S, Bergman H, et coll. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *Can J Neurol Sci* 2001; 28 Suppl 1:S3-16.
- Talbot PR, Lloyd JJ, Snowden JS, et coll. A clinical role for 99mTc-HMPAO SPECT in the investigation of dementia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64(3):306-13.
- Graus F, Delattre JY, Antoine JC, et coll. Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(8):1135-40.
- Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et coll. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology* 2002; 59(8):1134-8.
- Warren JD, Schott JM, Fox NC, et coll. Brain biopsy in dementia. *Brain* 2005;128(Pt 9):2016-25

Le traitement de l'atteinte cognitive légère

Le terme même d'atteinte cognitive légère (ACL) met en lumière les récents efforts déployés par les médecins pour reconnaître les subtiles nuances entre le vieillissement normal et certains éléments pathologiques. Bien que l'ACL fasse actuellement l'objet d'essais cliniques, il faudra des années avant que les résultats en soient connus. Cet article fait le point sur les interventions thérapeutiques et prophylactiques applicables à la prise en charge de l'ACL et sur leur efficacité.

par Howard Chertkow, M.D., FRCPC

Les médecins sont de plus en plus conscients du nombre de personnes âgées qui vivent à la limite entre normalité et démence. Bien qu'un certain nombre de termes aient été utilisés pour désigner ce groupe, l'expression de loin la plus utilisée est atteinte cognitive légère (ACL)^{1,2}. En 2003, un groupe de travail international s'est entendu sur les critères généraux de l'ACL : le sujet devait n'être ni normal ni dément, le déclin cognitif devait être signalé par la personne elle-même ou une autre source, on ne notait chez lui aucune atteinte lors de la réalisation des tâches cognitives objectives ni aucun signe de déclin progressif à cet égard; de plus, les activités de base de la vie courante étaient préservées, sinon, on notait l'atteinte minime et restreinte à certaines fonctions instrumentales complexes^{3,4}.

Cet article n'aborde pas la question plus vaste qui consisterait à déterminer si l'ACL est une entité

clinique qui mérite qu'on s'y attarde (un certain nombre d'articles l'ont déjà abordée⁵⁻⁸), mais il fait le point sur les traitements actuels à l'intention des personnes qui présentent une ACL et sur leur efficacité.

Les raisons de traiter l'ACL

La première question à se poser est : Pourquoi traiter l'ACL? Et, au premier chef, on répondra qu'en tant que symptôme, les pertes de mémoire dérangent certains patients. En d'autres termes, le traitement est axé sur les symptômes parce que les sujets s'inquiètent de leurs pertes de mémoire en présence d'ACL. Il faut cependant noter que le degré d'inquiétude varie d'une personne à l'autre. En effet, de nombreux patients recrutés lors d'un récent essai sur l'ACL réalisé dans notre centre ont affirmé ne pas se sentir malades, ne pas être dérangés par leur trouble mnésique et ne pas avoir besoin de médicament. Une deuxième raison de traiter l'ACL est la prévention de la démence, car l'ACL place le patient à « haut » risque de présenter une démence. Une troisième raison de traiter l'ACL est que bon

nombre de personnes atteintes présentent déjà des éléments pathologiques importants de MA précoce^{9,10} et, qu'avec le temps, une majorité des sujets de n'importe quelle cohorte touchée par l'ACL progresseront vers la MA. En ce sens, nous ne tentons pas de prévenir la MA, mais plutôt de modifier et de ralentir la maladie dès ses premières manifestations.

Même si on accepte cette prémisse, il faut rappeler que l'ACL est hétérogène et que toutes les personnes atteintes (du moins selon notre expérience et celle d'autres collègues) ne progressent pas nécessairement vers la MA^{11,13}. Par conséquent, dans certains cas, on traiterait des personnes pour prévenir ce type de détérioration de leur état, alors qu'en fait, telle n'est pas forcément leur situation. Ainsi, le rapport « risque:bénéfice » n'est pas le même selon que l'on traite l'ACL ou la MA. Il faut donc réviser à la hausse le seuil à partir duquel le traitement pharmacologique est acceptable. La question ne porte pas tant sur le bien-fondé du traitement, que sur l'option thérapeutique actuellement recommandée.

Le Dr Chertkow est professeur agrégé au département de neurochirurgie de l'Université McGill et directeur de la clinique de la mémoire de l'Hôpital Général Juif, affilié à l'Université McGill.

Entraînement et stimulation cognitifs

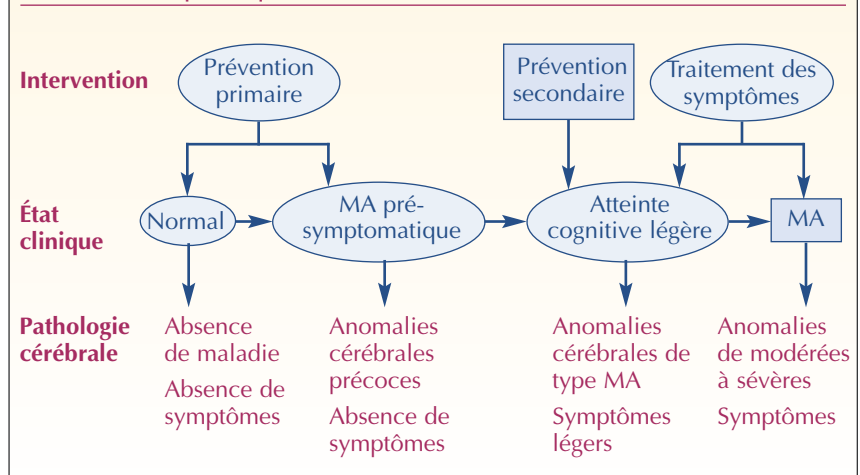
Jetons d'abord un coup d'œil aux approches non pharmacologiques. Selon certains indices intéressants, la personne âgée normale qui participe à des activités cognitives stimulantes manifesterait de meilleures habiletés mémorielles et verbales¹⁴. Des études cas-témoins et des études longitudinales ont montré que, chez des sujets dans la force de l'âge, la participation à des activités sociales et intellectuellement stimulantes est associée à un risque moindre de MA^{15,16}. Que penser des essais randomisés et contrôlés (ERC) sur la stimulation cognitive? Certaines études ont révélé que l'entraînement mémoriel améliore le rendement lors de certaines tâches mémorielles ciblées et que l'ampleur de l'effet de cet entraînement a été modérée et s'est maintenue tout au long du suivi de deux ans^{17,18}. Nous ignorons par contre si de telles interventions peuvent prévenir ou réduire la démence.

Plusieurs essais contrôlés randomisés ouverts publiés ont porté sur l'effet de l'entraînement et autres interventions cognitives dans l'ACL^{19,20}. Ces études font état de résultats encourageants, mais de nombreuses questions restent en suspens^{21,22}. L'application d'un entraînement cognitif à grande échelle est très exigeante et avant de la recommander de façon plus répandue, il faudra procéder à des études de répétition reposant sur des protocoles randomisés contrôlés et rigoureux, avec des tailles d'échantillons plus nombreux et des analyses permettant d'éliminer l'erreur de type 1.

Ainsi, pour l'instant, on dispose de très peu de preuves pour conclure que

Figure 1

Classes thérapeutiques dans l'ACL et la MA



les interventions cognitives organisées préviennent effectivement la progression de l'ACL ou justifient que des médicaments soient prescrits. D'autre part, compte tenu que l'activité cognitive ne comporte pour ainsi dire aucun inconvénient, les médecins et les thérapeutes pourraient sans hésitation promouvoir la participation des personnes âgées à des activités cognitives dans le cadre d'une bonne hygiène de vie générale, qu'elles présentent ou non des pertes de mémoire.

Entraînement physique

La situation est assez similaire lorsqu'il est question d'entraînement et d'exercice physiques. Plusieurs études de cohorte longitudinales menées auprès de personnes âgées normales indiquent que l'exercice physique est associé à un déclin cognitif moindre et à une diminution du risque de démence^{23,24}. Par contre, d'autres études ne sont pas parvenues à démontrer l'effet protecteur potentiellement conféré par l'exercice physique contre le déclin cognitif et l'incidence de la démence¹⁶. Deux méta-analyses publiées récemment ont révélé l'impact des programmes d'activité physique sur la fonction

cognitive chez les adultes âgés^{25,26}. Ces deux méta-analyses ont fait état d'un effet modéré de l'entraînement physique sur les indices cognitifs globaux et sur le contrôle exécutif. Ce type de recherche pourrait avoir d'importantes répercussions sur d'éventuelles mesures de santé publique visant à prévenir la démence et le déclin cognitif. D'autres études devront être effectuées pour identifier les modalités d'entraînement physique les mieux adaptées aux sujets âgés, particulièrement sur les plans de leur intensité et de leur durée. Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement auprès de personnes atteintes d'ACL afin de mesurer l'effet de l'entraînement physique sur leurs capacités ou leur déclin cognitifs.

Dans cette même ligne de pensée, la III^e Conférence consensuelle canadienne sur le diagnostic et le traitement de la démence a recommandé aux médecins et aux thérapeutes de promouvoir une activité physique dont l'intensité serait proportionnelle aux capacités physiques globales des patients dans le cadre d'une saine hygiène de vie chez les personnes âgées présentant ou non des pertes de mémoire²⁷.

Traitement des maladies potentialisatrices et des comorbidités

Plusieurs autres problèmes de santé peuvent exacerber les troubles mnésiques dans l'ACL, voire précipiter l'ACL chez un individu âgé par ailleurs normal sur le plan cognitif. Il est recommandé de porter attention à ces facteurs, même s'ils ne s'appuient encore sur aucun essai randomisé contrôlé formel.

On constate de plus en plus, par exemple, que par le biais des taux de cortisol, le stress agit comme une toxine directement sur l'hippocampe dont il peut amplifier la dysfonction²⁸⁻³⁰. De récentes études sur des facteurs émotionnels, tels que

l'établissement de relations sociales durables, mais il peut s'agir là d'un facteur modifiable. Les interactions sociales doivent être encouragées chez les personnes qui présentent une ACL.

En outre, les patients qui ont des troubles du sommeil présentent souvent des pertes de mémoire, ce qui semble constituer un facteur à modifier et à contrôler³²⁻³⁴. Le cas échéant, le dépistage et le traitement de l'apnée du sommeil sont recommandés chez les patients atteints d'ACL qui en souffrent.

Traitement des symptômes

Pour l'instant, le traitement de l'ACL bénéficie de trop peu d'appuis formels pour être approu-

vé par la FDA ou les instances de réglementation canadiennes. Cela contraste avec la situation qui prévaut en Europe où l'emploi d'agents comme le ginkgo biloba et l'hyderzine est largement répandu pour les « troubles de mémoire ». Certaines revues ont eu tendance à faire état des effets relativement positifs du traitement⁴¹. Le traitement des symptômes est en général décevant, même si, à l'occasion, un patient connaîtra une amélioration marquée avec chaque médicament énuméré au Tableau 1.

MA de légère à modérée, mais non de l'ACL. Ces agents donnent tous lieu à une amélioration et à une stabilisation modestes de l'état de la majorité des patients.

Les inhibiteurs de la cholinestérase pour le traitement des troubles mnésiques dans l'ACL sont en général décevants. Les médecins ont signalé ici et là que certains patients atteints d'ACL ont bénéficié du traitement par inhibiteurs de la cholinestérase sur le plan des troubles de la mémoire et du fonctionnement global. Salloway et coll. ont par exemple étudié 270 patients répartis entre 20 centres qui répondaient aux critères de l'ACL amnésique⁴⁵. La moitié ont été traités au moyen de 10 mg de donépézil pendant six mois et une série de tests cognitifs et globaux leur ont été administrés. Les deux tiers des patients traités par donépézil ont mené l'étude à terme et le test de rappel de paragraphe et l'échelle d'impression clinique globale de changement de l'ACL (*Clinical Global Impression of Change*) ont été utilisés comme principaux outils de mesure des paramètres. Ni l'une ni l'autre de ces échelles n'a mis au jour un quelconque effet bénéfique significatif associé au traitement à la fin des six mois. Par contre, une mesure secondaire importante, l'échelle ADAS-Cog, a fait mention d'une amélioration des symptômes. Subjectivement, les patients traités par donépézil ont mentionné une amélioration plus marquée de leur mémoire comparativement aux sujets qui recevaient un placebo. Ils ont affirmé se sentir mentalement plus alertes, mieux organisés et avoir une meilleure confiance en leur mémoire. Tout cela donne à penser qu'au moins certains sujets atteints d'ACL tireront un bienfait clinique significatif des inhibiteurs de

Plusieurs autres problèmes de santé peuvent exacerber les troubles mnésiques dans l'ACL, voire précipiter l'ACL chez un individu âgé par ailleurs normal sur le plan cognitif. Il est recommandé de porter attention à ces facteurs, même s'ils ne s'appuient encore sur aucun essai randomisé contrôlé formel.

la propension à la détresse, confirmant qu'il s'agit là d'un facteur de risque important à l'égard de la MA³¹. Il semble donc raisonnable de se fixer pour but de réduire les taux de stress en présence d'ACL. Bien qu'aucune étude clinique directe n'ait porté sur ce sujet, la dépression non traitée exacerbera et amplifiera les troubles mnésiques^{35,39}.

Une importante étude menée dans le district de Kungsholmen à Stockholm a montré qu'un réseau social ténu ou limité accroissait de 60 % le risque de démence et qu'un gradient significatif proportionnel au degré d'interactions sociales s'observait. Il semble qu'un réseau social élargi confère une certaine protection contre la démence⁴⁰. De toute évidence, cela requiert un engagement et

Inhibiteurs de la cholinestérase. Les trois inhibiteurs de la cholinestérase (IC) offerts en Amérique du Nord, le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, sont approuvés pour le traitement de la

la cholinestérase, mais dans l'ensemble, les effets sont légers. La récente Conférence consensuelle canadienne sur le traitement de la démence n'a pas recommandé les inhibiteurs de la cholinestérase pour le traitement de l'ACL²⁷.

Ginkgo biloba. À l'heure actuelle, le ginkgo biloba est couramment prescrit en Europe à tous les patients qui ont des problèmes de mémoire, sous prétexte qu'il améliorerait l'apport sanguin et l'oxygénation au cerveau et qu'il soutiendrait les fonctions mémorielles, l'acuité mentale et la circulation. Or, très peu d'essais cliniques rigoureux confirment ces allégations⁴⁶. Une seule étude contrôlée par placebo a été réalisée sur le ginkgo biloba dans la MA et le taux d'abandons a été élevé. Cette étude a fait état d'un avantage significatif sur le plan des symptômes de la MA, même s'il ne correspondait environ qu'au quart de l'efficacité des inhibiteurs de la cholinestérase⁴⁷. À noter que dans certains pays comme l'Allemagne, le ginkgo biloba est prescrit de routine dans la MA en raison de sa plus grande accessibilité et de son coût moindre pour les patients.

Une étude à long terme est en cours et cherche à vérifier l'hypothèse selon laquelle en tant qu'anti-oxydant, le ginkgo biloba pourrait prévenir le déclenchement ou ralentir la progression de la MA. On ne dispose encore d'aucune donnée. La Conférence consensuelle canadienne a conclu que pour l'instant, les preuves suffisent pour militer contre l'utilisation du ginkgo biloba dans l'ACL.

Nootropes. Certains « suppléments diététiques » en vente libre auraient la capacité de renforcer et de protéger les neurones cérébraux qui participent à la mémoire et agiraient en quelque sorte comme « nutriments

Tableau 1

Interventions thérapeutiques et prophylactiques dans l'ACL

Traitements des symptômes

Inhibiteurs de la cholinestérase

Ginkgo biloba

Médicaments nootropes

- phosphatidyl-sérine (PS)
- acétyl-L-carnitine
- choline (phosphatidylcholine, citicoline)
- piracétam

Stimulants de la mémoire

- ampakines
- modulateurs des récepteurs NMDA
- modulateurs du CREB

Traitements prophylactiques

Antioxydants

- vitamine E
- autres anti-oxydants (sélégiline, vitamine C)

Homocystéine

Acides gras oméga

Inhibiteurs de la cholinestérase

Agents anti-inflammatoires

Œstrogènes

Statines

Traitements anti-amyloïdes

- inhibiteurs de la bêta et de la gamma-sécrétase
- agents GAG-mimétiques

Traitement des divers facteurs de risque vasculaires

de la mémoire ». Ces « nootropes » sont dotés d'un mécanisme d'action non spécifique et exerceraient de prétendus effets sur le métabolisme de l'énergie, les mécanismes cholinergiques, les fonctions excitatrices modulées par les récepteurs des acides aminés, de même que les mécanismes hormonaux⁴⁹. La phosphatidyl-sérine (PS), l'acétyl-L-carnitine et le piracétam appartiennent à cette classe. Il s'agit de suppléments diététiques, et non de médicaments, offerts dans les magasins d'alimentation naturelle. Les preuves de leur efficacité sont minces, mais leurs effets secondaires sont minimes, voire nuls. On peut supposer que les nootropes exerceraient des effets sur

les symptômes de l'ACL plutôt que sur sa prévention.

La PS est d'origine bovine quoique depuis peu on en trouve une forme qui provient de la lécithine du soja. En 1991, une étude a été réalisée sur des sujets qui présentaient de légères pertes de mémoire, comme l'ACL, et à qui on a administré 300 mg de PS pendant trois mois. Ces sujets ont montré une amélioration relativement modeste de leur mémoire. Les effets n'ont pas été observés chez tous les sujets et les patients atteints de MA n'en ont tiré aucun avantage⁵⁰. Aucune étude rigoureuse n'a été effectuée sur la PS au cours des dix dernières années. Le piracétam a, pour sa part, été testé

dans le cadre de plusieurs études chez des sujets potentiellement atteints d'ACL⁵¹. On a noté une légère amélioration sur le plan de la mémoire et de l'attention.

Dans l'ensemble, malgré les effets prétendument marqués des nootropes (généralement aux dires des responsables de leur commercialisation), les bienfaits réels conférés par les différents agents de cette classe sont modestes. Les auteurs d'une analyse élargie, sont quant à eux d'avis que « dans l'ensemble, les données actuelles ne permettent pas de formuler des recommandations formelles et scientifiquement fondées relativement à l'un ou l'autre de ces nutriments 'mémoriels' (y compris, la

visant à améliorer la mémoire appartiennent à l'une de deux catégories : certains visent l'induction initiale de la potentialisation à long terme et les autres ciblent les stades plus tardifs de la consolidation de la mémoire. Les médicaments candidats incluent les ampakines qui sont déjà à l'étape des essais cliniques de phase II pour le traitement de l'ACL⁵³⁻⁵⁶. L'efficacité et le profil d'effets secondaires de ces stimulants cognitifs sont inconnus pour l'instant. Dans la deuxième catégorie, on retrouve les médicaments qui visent à stimuler la protéine CREB (pour *cyclic-AMP response element binding protein*), élément protéique de liaison à l'AMPc, qui en retour active les

démence, spécifiquement vers la MA. La plupart des lecteurs savent déjà que de tels médicaments n'existent pas, qu'aucun n'a encore fait l'objet d'essais cliniques randomisés contrôlés par placebo nombreux et probants et qu'ils ne sont pas offerts en pharmacie. Il existe pourtant neuf types de traitements préventifs potentiels qui ne peuvent cependant pas être recommandés actuellement (voir Tableau 2). En théorie, chacun de ces agents pourrait retarder ou prévenir la progression de l'ACL vers la MA, mais les chercheurs n'obtiennent pas de degrés de preuve suffisants pour conduire à des recommandations. Leurs arguments théoriques se fondent sur une certaine compréhension de la physiopathologie de la MA ou sur des preuves tirées d'études de population. Des études sont actuellement en cours pour vérifier la plupart de ces mécanismes. Il est important de souligner que les études d'observation rétrospectives n'ont pas le même degré de rigueur que les études d'intervention randomisées et contrôlées formelles. Cette situation est brutalement ramenée à l'avant-scène par le fait qu'un certain nombre d'ERC n'étaient pas réussis à confirmer l'efficacité des interventions provenant d'études épidémiologiques. Dans ces cas, soit les conclusions des études de population étaient simplement erronées, soit la « période critique » était dépassée et l'ACL était déjà trop avancée pour bénéficier du traitement. Nous ne mentionnerons qu'une seule de ces interventions, l'administration de vitamine E, recommandée pour le traitement des facteurs de risque vasculaires et, peut-être, certaines modifications à l'alimentation.

À l'heure actuelle, le ginkgo biloba est couramment prescrit en Europe à tous les patients qui ont des problèmes de mémoire, sous prétexte qu'il améliorerait l'apport sanguin et l'oxygénation au cerveau et qu'il soutiendrait les fonctions mémorielles, l'acuité mentale et la circulation. Or, très peu d'essais cliniques rigoureux confirment ces allégations⁴⁶.

PS et le ginkgo biloba). En revanche, les données ne permettent pas non plus de conclure que ces nutriments sont inefficaces comme stimulants de la mémoire⁴⁶ ».

Stimulants mnésiques et médicaments intelligents à l'horizon

Les médias nous annoncent l'arrivée imminente de médicaments qui exerceront un impact sur les processus neurochimiques mêmes de la mémoire. De tels médicaments pourraient compenser la détérioration neurochimique jugée en partie responsable de l'ACL et même de la MA, sans changer ni retarder les processus pathologiques sous-jacents⁵². Les médicaments candidats

gènes chargés de la fabrication des protéines capables de renforcer la synapse en réponse aux stimuli – la base de la mémoire à long terme. Un certain nombre de mécanismes sont étudiés et pourraient avoir un impact sur le taux de CREB⁵⁷. Les essais chez l'être humain n'auront pas lieu avant des années.

La prévention de la MA par une intervention dès le stade de l'ACL

Les médecins, les patients et l'industrie pharmaceutique manifestent un intérêt des plus marqués à l'endroit des interventions pharmacologiques susceptibles d'être instaurées dès le stade de l'ACL afin de prévenir sa progression vers la

Tableau 2

Traitements non recommandés visant à empêcher l'ACL de progresser vers la MA

Classe	Nom du médicament	Mode d'action	Preuves à l'appui	Essais négatifs
Vitamine E	Vitamine E	Réduit le stress oxydatif	Études de population [61-63], ERC [60]	Méta-analyses [64, 65]
Autres anti-oxydants	Vitamines A, C, ginkgo biloba	Réduit le stress oxydatif	Voir ci-haut, aussi [81]	ERC [64]
Vitamines du complexe B	Vitamines B6, B12, acide folique	Réduit les taux d'homocystéine	Étude Framingham [77]	Aucun ERC pour l'instant
Acides gras oméga	Acide docosahexaénoïque (DHA)	Rôle dans la communication neuronale	Études d'observation	Aucun ERC pour l'instant
Inhibiteurs de la cholinestérase	Donépézil, rivastigmine, galantamine	Accroît la disponibilité de l'acétylcholine synaptique	Étude sur les troubles mnésiques [64] (chez les porteurs de l'ApoE4)	ERC [64], [66]
Anti-inflammatoires	Ibuprofène, indométhacine, prednisone	Réduit la réponse inflammatoire	Étude d'observation [82]	ERC [83]
Œstrogènes	Estradiol, raloxifène	Plusieurs mécanismes d'action	Étude d'observation [84, 85], ERC [86]	ERC : WHIMS [87, 88] Nurses' Health Study [89]
Statines	Atorvastatine, cinq autres	Inhibe l'enzyme hépatique essentielle à la production du cholestérol	Études d'observation [90, 91], ERC [92]	Aucun ERC dans l'ALC pour l'instant
Traitement anti-amyloïde	Agents GAG-mimétiques, immunothérapie	Prévient la production (immunothérapie) ou l'agrégation (agents GAG-mimétiques) des fragments amyloïdes Abeta	ERC prometteurs [93, 94], mais complications de l'immunothérapie (encéphalite)	Aucun ERC dans l'ALC pour l'instant

Faut-il utiliser la vitamine E et les anti-oxydants?

Comme médicament susceptible de prévenir la démence, la vitamine E, un anti-oxydant, a connu un parcours en dents de scie qui met en lumière les défis et la difficulté de trouver des traitements originaux pour une maladie chronique comme la MA. Le cas des anti-oxydants en traitement préventif de la MA (et d'autres maladies neurodégénératives ou du vieillissement en général) est relativement bien étayé et de nouvelles preuves continuent de s'accumuler, même si aucune n'est assez solide pour valoir à ces agents d'être officiellement recommandés. L'atteinte oxydative s'observe dans un certain

nombre de phénomènes neurodégénératifs, y compris dans la MA^{58,59}. Lors d'une étude abondamment citée sur la vitamine E dans la MA⁶⁰, des patients qui ont pris de la vitamine E à forte dose pendant une période allant jusqu'à 24 mois, ont mis plus de temps à atteindre l'étape déterminante de l'institutionnalisation que les sujets sous placebo. Le traitement a été jugé sécuritaire et la vitamine E n'a été associée à aucun risque accru de mortalité. En effet, on a recensé le même nombre de décès chez les sujets sous vitamine E que chez les sujets sous placebo au cours de l'étude. Sur la base de cette seule étude et des avantages théoriques des anti-oxydants pour ce qui est de

prévenir la MA, le déclin cognitif, et le vieillissement en général, un nombre important de malades atteints de MA et d'ACL prennent actuellement de la vitamine E sous ordonnance ou se la procurent eux-mêmes en pharmacie.

Les avantages allégués de la vitamine E pour ce qui est de prévenir ou de retarder la MA sont la conclusion d'une série d'études épidémiologiques⁶¹⁻⁶³. Par opposition, les récentes conclusions d'une vaste étude sur les troubles de la mémoire (*Memory Impairment Study*) au cours de laquelle des personnes atteintes d'ACL ont été recrutées et assignées aléatoirement soit à un traitement par vitamine E, à un traitement par

donépézil ou à un placebo. Le principal paramètre était le nombre de sujets présentant une évolution vers la démence à la fin de la période de trois ans. Cette étude a mesuré l'effet de cinq capsules quotidiennes de vitamine E (2 000 UI) et n'a fait état d'aucun avantage global pour le groupe sous vitamine E en ce qui concerne la prévention de la progression vers la MA au terme des trois années⁶⁴.

En outre, une récente méta-analyse a soulevé des questions relativement à l'innocuité de la vitamine E administrée à si forte dose. Miller et coll.⁶⁵ ont ainsi analysé le nombre de décès recensés lors de 19 essais cliniques sur la vitamine E totalisant 136 000 sujets.

Il existe pourtant neuf types de traitements préventifs potentiels qui ne peuvent cependant pas être recommandés actuellement (voir Tableau 2). En théorie, chacun de ces agents pourrait retarder ou prévenir la progression de l'ACL vers la MA, mais les chercheurs n'obtiennent pas de degrés de preuve suffisants pour conduire à des recommandations.

Aucune des études individuelles n'a fait état d'un risque de mortalité accru chez les personnes qui prenaient de la vitamine E seule. Par contre, lorsque les études étaient plutôt classées selon la dose de vitamine E administrée (dose médiane supérieure ou inférieure à 400 UI/jour), il s'est avéré que les personnes qui prenaient des doses faibles à modérées de vitamine E étaient légèrement protégées contre le risque de mortalité, tandis que les personnes qui prenaient la vitamine E à dose forte étaient exposées à un risque très légèrement supérieur de décès. Cette méta-analyse comporte cependant plusieurs failles d'ordre méthodologique.

Malgré les conclusions de la méta-analyse, le risque associé à la vitamine E semble toutefois minime.

Une dose simple de 400 UI de vitamine E en comprimé peut-elle être bénéfique et sécuritaire si elle est prescrite à une personne atteinte d'ACL? Cela se fait dans ma propre clinique, quoique avec une certaine hésitation. La récente Conférence consensuelle canadienne a conclu que les preuves sont actuellement suffisantes pour recommander de ne pas utiliser la vitamine E en traitement de l'ACL.

Les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent-ils ralentir ou prévenir la MA?

La « *Memory Impairment Study* », mentionnée précédemment, a été un important essai clinique de trois ans

commandité à la fois par le *National Institute of Aging* (NIA), l'*Alzheimer Disease Cooperative Study Group* (ADCS) et Pfizer. Lors de cette étude, des personnes atteintes d'ACL ont été recrutées et assignées aléatoirement soit à de la vitamine E (2000 UI par jour), soit à du donépézil (10 mg par jour), soit à un placebo. Le principal paramètre a été le nombre de sujets chez qui on a jugé qu'il y avait eu progression vers la démence à la fin des trois ans. Le résultat a été négatif – c'est-à-dire, aucune différence significative entre les trois groupes n'a été observée à la fin des trois ans⁶⁴. Ce résultat décevant semble confirmer que les inhibiteurs de la cholinestérase ne sont pas des traitements prophylactiques efficaces contre la MA. Par contre, certaines sous-analyses semblent

prometteuses. Par exemple, il est clair que le groupe de personnes qui prenaient le donépézil ont obtenu de meilleurs résultats que les autres au cours des 18 premiers mois pour ce qui est des mesures neuropsychologiques et de l'issue globale. Manifestement, la majorité des personnes ayant progressé vers une MA présentaient l'allèle E4 du gène codant l'ApoE et si l'analyse ne se limite qu'à ces sujets, il y a effectivement eu moins de « conversions vers la démence » avec le donépézil à la fin des trois ans. À l'heure actuelle, on ne s'entend toujours pas sur le fait que cette « étude négative » puisse être réinterprétée comme un résultat positif pour un sous-groupe particulier de patients. Les lacunes méthodologiques habituelles (hétérogénéité des patients, paramètre faible) rendent également difficile l'obtention de résultats significatifs, même auprès d'une importante population de patients.

On étudie également la capacité potentielle des autres principaux inhibiteurs de la cholinestérase à ralentir la progression vers la MA. Un essai de deux ans sur la galantamine s'est attardé aux patients atteints d'ACL amnésique présentant une mémoire inférieure au seuil établi avec le test de rappel de paragraphe. On n'a noté aucune différence dans l'analyse primaire de la conversion de l'ACL amnésique à la MA. Le taux d'atrophie du cerveau entier a semblé moins prononcé chez les patients traités par galantamine⁶⁶. Par contre, ce médicament a été associé à une hausse légère mais statistiquement significative du risque de mortalité. Le promoteur a mis fin à l'essai et n'a pas recommandé le traitement de l'ACL par galantamine⁶⁷.

On en conclut que, selon les preuves accumulées, si les IC confèrent un avantage dans la

progression de la maladie vers la MA, cet effet paraît transitoire et limité⁶⁸.

Correction des facteurs de risque vasculaires

Bien sûr, la santé vasculaire influe sur l'occurrence de la MA et de la démence mixte. Tout ce qui met en péril la santé vasculaire (diabète, hypertension, tabagisme, obésité, hyperlipidémie) constitue également un facteur de risque à l'égard de la démence. Lors de l'étude Rotterdam, menée aux Pays-Bas, les sujets diabétiques étaient exposés à un risque presque deux fois plus grand de démence⁶⁹. On présume que l'atteinte microvasculaire associée au diabète est en cause, bien qu'en soi, l'hyperglycémie puisse avoir des effets toxiques. La *Framingham Heart Study* a, pour sa part, démontré l'impact de l'hypertension sur la cognition après six ans⁷⁰. La *Cardiovascular Health Study*, de son côté, a mis au jour un certain déclin cognitif, même en l'absence d'AVC manifestes, chez des personnes exposées à des facteurs de risque vasculaires⁷¹.

Ces données suggèrent des approches thérapeutiques additionnelles pour l'ACL, notamment, au chapitre de la correction des facteurs de risque vasculaires. Plusieurs études randomisées et contrôlées sur l'administration d'antihypertenseurs après l'AVC ont confirmé hors de tout doute une réduction de l'incidence subséquente de démence⁷²⁻⁷⁴. Un essai clinique a aussi évalué le rôle du traitement antihypertenseur chez des sujets atteints d'un léger déficit cognitif largement défini par un score de 20 à 28 au MMSE (pour *Mini-Mental Status Examination*)⁷⁵. Les patients dont la réponse au traitement a été la meilleure sur le plan de la réduction de leur tension

artérielle diastolique ont obtenu des résultats significativement meilleurs lors de deux tests cognitifs.

Il faut noter que ce traitement n'est pas éprouvé en ce sens que personne n'a encore mis sur pied une étude à long terme prouvant que l'intervention au stade de l'ACL sera efficace à réduire ou à prévenir la démence ou la MA. En revanche, la correction des facteurs de risque semble logique en soi. Il faut toujours tendre à traiter les patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée. Ainsi, dans leurs recommandations aux médecins de famille, ceux qui tra-

d'une pratique régulière d'exercice. Une étude a signalé un risque plus élevé de MA chez les sujets âgés qui consommaient de plus grandes quantités de gras saturés et trans et moins de gras non saturés, mais une autre étude n'a pas établi un tel lien⁷⁶.

Une analyse de l'étude Framingham est arrivée à une conclusion plutôt étonnante à l'effet que des taux plus élevés d'homocystéine étaient associés à un risque accru de MA sporadique⁷⁷. On sait que l'augmentation du taux sérique d'homocystéine est associée à des signes histopathologiques d'atteinte

Comme médicament susceptible de prévenir la démence, la vitamine E, un anti-oxydant, a connu un parcours en dents de scie qui met en lumière les défis et la difficulté de trouver des traitements originaux pour une maladie chronique comme la MA.

vaillent à prévenir la MA leur conseillent désormais fortement de continuer d'appliquer les mêmes mesures, c'est-à-dire corriger énergiquement tous les facteurs de risque de maladie vasculaire chez un patient qui souffre d'ACL. Le risque de démence devient une raison additionnelle d'appliquer le traitement.

Alimentation et ACL

Compte tenu des facteurs énumérés plus haut, il est intéressant de noter que des interventions diététiques sont envisageables pour le traitement de l'ACL ou la prévention de la démence. Une alimentation saine contribue à prévenir l'hypertension (apport moindre en gras saturés et en sodium), le prédiabète (réduction de la consommation de sucres et de calories et consommation plus grande de fibres) et l'AVC (alimentation visant à réduire le cholestérol). L'obésité doit être combattue par le biais d'une alimentation saine et

de l'endothélium vasculaire, de prolifération du muscle lisse vasculaire et de sténose artérielle progressive⁷⁸. Les facteurs qui influent sur les taux d'homocystéine sont bien connus : les suppléments vitaminiques (folate, B6, B12) abaissent les taux, tandis que la caféine, le tabagisme et le manque d'exercice les font augmenter. La prise en charge actuelle des taux sériques d'homocystéine passe actuellement par une augmentation de l'apport en folate dans l'alimentation ou sous forme de suppléments lorsque le taux d'homocystéine dépasse 15 µmol/L. Un simple traitement par folate (3 mg/jour) et vitamines B6 (25 mg/jour) et B12 (250 à 500 µg/jour) permet de maintenir des taux d'homocystéine bas. Les taux d'homocystéine (élevés ou même normaux) peuvent, en théorie, être réduits par un bon apport en acide folique, en vitamine B6 et B12, présents dans les

légumes verts. Plusieurs multivitaminés quotidiens permettront également d'obtenir ces taux.

Les poissons gras qui vivent en eau froide sont particulièrement riches en acides gras oméga-3, particulièrement en acide docosahexaénoïque ou DHA (pour docosahexaenoic acid); mentionnons le saumon, les sardines, le maquereau et la rascasse noire. Il a été démontré que les sujets dont l'alimentation est riche en acides gras oméga-3, surtout en DHA, voient leur risque de souffrir de démence diminuer de 50 %^{79,80}. Certains médecins recommandent désormais à leurs patients atteints d'ACL de consommer ce type de poissons (ou de prendre deux capsules

la prise en charge des patients qui souffrent d'ACL reste pour une bonne part non spécifique. Les preuves les plus concluantes pointent en direction du maintien d'une bonne hygiène de vie, c'est-à-dire, pratique régulière d'exercice, contrôle du poids, stimulation mentale et physique, contrôle du stress, traitement des problèmes de santé et de la dépression et contrôle des facteurs de risque vasculaires, tels que diabète, hypertension et hypercholestérolémie.

Pour l'instant, on déplore l'absence de modalités pharmacologiques capables de prévenir le déclin cognitif ou d'empêcher l'ACL de progresser vers la démence. Il semble logique de corriger énergiquement les facteurs de

d'anti-inflammatoires, d'œstrogènes, de statines, de divers antioxydants ou même de vitamine E, ne repose pas sur des résultats concluants. Il est préférable d'adresser le patient qui souffre d'ACL et qui souhaite un traitement vers un centre de recherche où s'effectuent des ERC sur ces modalités et d'autres médicaments prophylactiques.

L'étude ADCS/NIA sur le donépézil soulève d'importantes questions d'ordre thérapeutique. Étant donné qu'on a observé un ralentissement de la progression de l'ACL vers la MA chez les personnes ApoE4-positives, peut-être y aurait-il lieu de discuter d'un traitement par donépézil. Mais sur quelles bases? Faudrait-il offrir aux patients qui souffrent d'ACL des tests génétiques de dépistage de l'allèle e4 de l'ApoE avant de prendre une décision thérapeutique? Faudrait-il offrir le donépézil dans l'espoir que le soulagement des symptômes compensera l'incertitude quant à son rôle prophylactique à long terme? Son rôle dans l'ACL (et le rôle des IC en général) devraient-ils être temporisés, comme des éléments importants de notre arsenal thérapeutique plutôt que d'être utilisés au stade de l'ACL?

Dans notre clinique, nous avons exploité les modalités diététiques mentionnées précédemment comme façon de maximiser les effets bénéfiques potentiels des anti-oxydants et des acides gras oméga et pour maîtriser les taux d'homocystéine. En général, nous encourageons nos patients à prendre deux multivitaminés par jour pour recevoir des doses adéquates de vitamine E (400 UI), avec un supplément de vitamine B6 et de folate. C'est tout ce qui leur est offert pour l'instant. Le reste appartient au domaine de la recherche en cours et des possibilités à venir.

Ainsi, dans leurs recommandations aux médecins de famille, ceux qui travaillent à prévenir la MA leur conseillent désormais fortement de continuer d'appliquer les mêmes mesures, c'est-à-dire corriger énergiquement tous les facteurs de risque de maladie vasculaire chez un patient qui souffre d'ACL.

de 200 mg de DHA) trois fois par semaine^{79,80}. Par contre, ce traitement n'a pas été officiellement recommandé par la Conférence consensuelle sur la démence. On suggère la prise d'environ 180 mg de DHA par jour, une dose qui peut être atteinte par la consommation des poissons mentionnés plus haut, environ trois fois par semaine. Ainsi, en théorie, une approche axée sur l'alimentation serait susceptible de jouer un rôle important dans l'ACL. Par contre, aucune de ces théories n'a encore été mise à l'épreuve dans le cadre d'ERC.

risque vasculaires chez tout sujet souffre d'ACL, en mettant l'accent sur une meilleure hygiène de vie et sur des mesures diététiques et pharmacologiques au besoin. Le traitement pharmacologique de la dépression est également indiqué. Les médicaments dotés d'une activité anticholinergique, de même que les somnifères et les sédatifs sont par contre à éviter.

Les médecins doivent informer leurs patients que pour l'instant, les traitements spécifiques à l'ACL ne reposent pas sur des preuves suffisantes pour être recommandés par les instances de réglementation gouvernementales. Le traitement de l'ACL (même chez des personnes âgées en bonne santé) dans le but de prévenir les risques de MA à l'aide d'inhibiteurs de la cholinestérase,

Le traitement actuel de l'ACL

Étant donné l'absence de marqueurs pronostiques clairs, de l'hétérogénéité de l'ACL et de l'absence de traitement éprouvé pour prévenir le déclin cognitif,

Références

- Petersen RC, Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256(3):183-94.
- Chertkow H, Mild Cognitive Impairment. *Curr Opin Neurol* 2002; 15(4):401-7.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et coll. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256(3):240-6.
- Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini-mental state examination: A comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:922-35.
- Petersen RC and JC Morris, Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005; 62(7):1160-3; discussion 1167.
- Davis HS, Rockwood K. Conceptual-ization of mild cognitive impairment: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(4):313-9.
- Luis CA, Lowenstein DA, Acevedo A, et coll. Mild cognitive impairment: directions for future research. *Neurology* 2003; 61(4):438-44.
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M et coll. Mild cognitive impairment. *The Lancet* 2006; 367:1262-70.
- Morris JC, Price AL. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2001; 17(2):101-18.
- Morris JC, Storandt M, Miller JP, et coll. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58(3):397-405.
- Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000; 355:225-8.
- Bocti C, Whitehead V, Fellow L, et coll. Characteristics of patients with Mild Cognitive Impairment who do not progress to dementia. 57th Annual Meeting American Academy of Neurology 2005; Miami Beach, Florida.
- Fisk JD, Rockwood K. Outcomes of incident mild cognitive impairment in relation to case definition. *J Neurol Neuro-surg Psychiatry* 2005; 76(8):1175-7.
- Kramer AF, Bherer L, Colcombe SJ, et coll. Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(9):M940-57.
- Lindstrom HA, Pritsch T, Petot G, et coll. The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. *Brain Cogn* 2005; 58(2):157-65.
- Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, et coll. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287(6):742-8.
- Verhaeghen P, Marcoen A, Goossens L. Improving memory performance in the aged through mnemonic training: a meta-analytic study. *Psychol Aging* 1992; 7(2):242-51.
- Ball K, Berch DB, Helmers KF, et coll. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(18):2271-81.
- Gunther VK, Schafer P, Holzner BJ, et coll. Long-term improvements in cognitive performance through computer-assisted cognitive training: a pilot study in a residential home for older people. *Aging Ment Health* 2003; 7(3):200-6.
- Olazaran J, Muniz R, Reisberg B, et coll. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63(12):2348-53.
- Belleville S, et coll. Improvement of episodic memory in persons with Mild Cognitive Impairment and healthy older adults: Evidence from a cognitive intervention program. (in press). *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006.
- Rapp S, Brenes G, Marsh AP. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Ment Health* 2002; 6(1):5-11.
- Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, et coll. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18(2):57-64.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et coll. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58(3):498-504.
- Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003; 14(2):125-30.
- Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(10):1694-704.
- Chertkow H, Nasreddinne Z, Massoud F, et coll. Mild Cognitive Impairment—Recommendations on Diagnosis and Therapy from the Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *BMC Geriatrics*, submitted 2006.
- Lupien SJ, Nair NP, Briere S, et coll. Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: implication for depression and dementia in later life. *Rev Neurosci* 1999; 10(2):117-39.
- Sapolsky R, Krey L, McEwen B. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrinol Review* 1986; 7:284-301.
- Issa AM, Rowe W, Gauthier S, et coll. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. *J Neurosci* 1990; 10(10):3247-54.
- Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA, et coll. Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 61(11):1479-85.
- Bliwise DL. Is sleep apnea a cause of reversible dementia in old age? *JAGS* 1996; 44:1407-9.
- Boeve BF, Silver MH, Ferman TJ, et coll. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001; 16(4):622-30.
- Riemann D, Hohagen F, Krieger S, et coll. Cholinergic neurotransmission, REM sleep and depression. *J Psychosom Res* 1994; 38(Suppl 1):15-25.
- Adler G, Bramesfeld A, Jajcevic A, Mild cognitive impairment in old-age depression is associated with increased EEG slow-wave power. *Neuropsychobiology* 1999; 40(4): 218-22.
- Alexopoulos GS, Heterogeneity and comorbidity in dementia-depression syndromes [editorial]. *Int J Geriatr Psychiatry* 1991; 6(3): 125-7.
- Coen RF, Kirby M, Swanwick GR, et coll. Distinguishing between patients with depression or very mild Alzheimer's disease using the delayed-word-recall test. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8(4): 244-7.
- Reischies FM, Neu P. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression—a neuropsychological analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250(4):186-93.
- Alexopoulos G, Schultz SK, Lebowitz BD, et coll. The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150(11):1693-9.
- Fratiglioni L, et coll. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000; 355(9212): 1315-9.
- Ihl R. The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 Suppl 1:S38-43.
- Lanctot KL, Herrman N, Yau KK, et coll. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169(6):557-64.
- Patterson C, Gauthier S, Bergman H, et coll. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ* 1999; 160(suppl 12):S1-S15.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et coll., Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2003; 348(14):1333-41.
- Salloway S, Ferris S, Kluger A, et coll. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2004; 63(4): 651-7.
- McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO. "Brain-specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition* 2003; 19(11-12):957-75.
- Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et coll. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGB Study Group. *JAMA* 1997; 278(16):1327-32.
- Van Dongen M, Van Rossum E, Kessels A, et coll. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(4):367-76.
- Riedel WJ, Jolles J. Cognition enhancers in age-related cognitive decline. *Drug and Aging* 1996; 8(4):245-74.
- Crook TH, Ferris SH, Alvarez XA, et coll. Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment. *Neurology* 1991; 41(5):644-9.

51. Israel L, Melac M, Milinkevitch D, et coll. Drug therapy and memory training programs: a double-blind randomized trial of general practice patients with age-associated memory impairment. *Int Psychogeriatr* 1994; 6(2):155-70.
52. Tully T, Bourtchouladze R, Scott R, et coll. Targeting the CREB pathway for memory enhancers. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(4):267-77.
53. Lynch G. Memory enhancement: the search for mechanism-based drugs. *Nat Neurosci*, 2002. 5 Suppl: 1035-8.
54. Farah MJ, Illes J, Cook Deegan R, et coll. Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do? *Nat Rev Neurosci* 2004; 5(5):421-5.
55. Pepeu G. Overview and perspective on the therapy of Alzheimer's disease from a preclinical viewpoint. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2001; 25(1):193-209.
56. Danysz W. CX-516 Cortex pharmaceuticals. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(7):1081-8.
57. Squire LR, Kandel ER, Memory: From Mind to Molecules. New York(1999): W.H. Freeman & Co.
58. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 1997; 23(1):134-47.
59. Perry G, Nunomura A, Hirai K, et coll. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? *Free Radic Biol Med* 2002; 33(11):1475-9.
60. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et coll. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336(17):1216-22.
61. Morris MC, Evans DA, Brenias JL, et coll. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002; 59(7):1125-32.
62. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et coll. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287(24):3223-9.
63. Fotuhi M, Hayden KM, Zandi P, et coll. Use of NSAIDs and antioxidant supplements in combination reduces the rate of cognitive decline. The cache county study. *Alzheimer's & Dementia: the journal of the Alzheimer's association* 2005; 1:S97-8.
64. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et coll. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352(23):2379-88.
65. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et coll. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142(1):37-46.
66. Scheltens P, Fox NC, Barkhof F, et coll. Effect of galantamine treatment on brain atrophy as assessed by MRI in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2004; 25(suppl.2):S270-1.
67. Advisory, H.C.P., Health Canada Endorsed Important Safety Information on Reminyl (Galantamine). January 2005 http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_advisories_public_e.html.
68. Blacker D. Mild cognitive impairment-no benefit from vitamin E, little from donepezil. *N Engl J Med* 2005; 352(23):2439-41.
69. Ott A, Van Harskamp F, Stolk RP, et coll. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53(9):1937-42.
70. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, et coll. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(2):260-8.
71. Elkins JS, O'Meara ES, Longstreth WT, et coll. Stroke risk factors and loss of high cognitive function. *Neurology* 2004; 63(5): 793-9.
72. Forette F, Seux ML, Staessens JA, et coll. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial [see comments]. *Lancet* 1998; 352(9137):1347-51.
73. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et coll. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346):1623-30.
74. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, et coll. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999; 53(9):1948-52.
75. Starr JM, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:411-5.
76. Morris MC, Evans DA, Brenias JL, et coll. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60(2):194-200.
77. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et coll. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346(7):476-83.
78. Miller JW, Green R, Mungus DM, et coll. Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002; 58(10): 1471-5.
79. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et coll. Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology* 2002; 59(12):1915-21.
80. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, et coll. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997; 145(1):33-41.
81. Perrig WJ, Perrig P, Stahelin HB. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(6):718-24.
82. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003; 327(7407):128-131.
83. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, et coll. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(21): 2819-26.
84. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, et coll. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279(9): 688-95.
85. Maki PM, Resnick SM. Effects of estrogen on patterns of brain activity at rest and during cognitive activity: a review of neuroimaging studies. *Neuroimage* 2001; 14(4):789-801.
86. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et coll. Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162(4): 683-90.
87. Shumaker SA, Espeland MA, Rapp SR, et coll. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291(24):2947-58.
88. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et coll. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(20):2663-72.
89. Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology* 2004; 63(1):101-7.
90. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et coll. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356(9242):1627-31.
91. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, et coll. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57(10):1439-43.
92. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor PJ, et coll. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005; 62(5):753-7.
93. Schenk D. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(10):824-8.
94. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et coll. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse [see comments]. *Nature* 1999; 400(6740):173-7.

RÉSUMÉS D'ÉTUDES CLINIQUES

Fischer P. **Évolution de certains sous-types d'atteinte cognitive légère en l'espace de 30 mois au cours de l'étude Vita***. (*Conversion of subtypes of mild cognitive impairment within 30 months in the Vita* study.*) Présenté dans le cadre du IX^e Symposium international de Genève-Springfield sur les progrès du traitement de la maladie.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude de cohorte d'âge basée dans la communauté qui regroupait des personnes âgées nées entre mai 1925 et juin 1926. Chaque sujet âgé de 75 ans a subi une évaluation neuropsychologique complète au moyen de l'échelle du CERAD (pour *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease*) (qui permet de vérifier la mémoire verbale et non verbale, la capacité de nommer, la facilité verbale et la praxie constructive) et du *Trail Making Test B* (qui permet de vérifier les fonctions instrumentales). En tout, 440 sujets (72,7 %) ont obtenu de bons résultats aux six tests qui mesuraient les aspects cognitifs et en tout, 141 sujets (23,3 %) présentaient une atteinte cognitive sans démence après un test cognitif ou plus (paradigme de l'erreur-type 1,5). Ces sujets ont été classés selon quatre sous-types d'atteinte cognitive légère (ACL), soit : type d'ACL amnésique simple, n = 21; type d'ACL amnésique multiple, n = 27; type d'ACL non amnésique simple, n = 69; et type d'ACL non amnésique multiple, n = 24. Après une période de 30 mois (soit à l'âge de 78 ans), les patients ont subi un examen de dépistage de la MA au moyen des critères du NINCDS-ADRDA.

RÉSULTATS

Parmi les 390 sujets qui étaient en bonne santé sur le plan cognitif au départ, 49 (13 %) ont évolué vers une MA possible ou probable, 43 (11 %) vers une ACL et 35 (9 %) sont décédés. Parmi les 39 sujets qui souffraient d'ACL amnésique au départ, 19 (49 %) ont développé la MA, 10 autres (26 %) ont de nouveau reçu la classification ACL et six (15 %) ont recouvré leur santé cognitive (deux sujets sont décédés, un sujet non dément a été considéré inclassable, un sujet a présenté une démence vasculaire sans MA). Parmi les 82 sujets atteints d'ACL non amnésique au départ, 20 (24 %) ont recouvré leur santé cognitive, 30 (37 %) ont à nouveau reçu le diagnostic d'ACL au moment du suivi, 22 (27 %) ont développé la MA et huit (10 %) sont décédés (un a souffert de démence vasculaire sans MA). Les chercheurs ont conclu que la présence d'ACL amnésique et, dans une moindre mesure, d'ACL non amnésique, permet de prédire de manière significative une progression vers la MA entre les âges de 75 et 78 ans. Un

diagnostic d'ACL à l'âge de 75 ans n'a pas semblé influencer à la hausse sur la mortalité au cours des 30 mois suivants.

Deschaintre Y, Capele C, Richard F et coll. **La correction des facteurs de risque vasculaires ralentit le déclin cognitif.** (*Vascular risk factors treatment slows cognitive decline.*) Présenté dans le cadre du IX^e Symposium international de Genève-Springfield sur les progrès du traitement de la maladie d'Alzheimer.

MÉTHODES

Cette étude a permis de vérifier si la correction des facteurs de risque vasculaires ralentit le déclin cognitif dans la maladie d'Alzheimer (MA), la MA avec composante vasculaire (MACV) et la démence vasculaire (DV). L'étude regroupait des patients qui étaient suivis dans une clinique de la mémoire depuis 1997, qui avaient subi au moins deux mini-examens de l'état mental (MMSE, pour *Mini-Mental Status Examination*) à plus de six mois d'intervalle et présentaient un diagnostic final de MA, de MACV ou de DV. La présence d'hypertension artérielle, de diabète, de dyslipidémie ou de maladie vasculaire athéroscléreuse était vérifiée dès le premier examen complet. Ces facteurs de risque vasculaires ont été considérés traités si les sujets recevaient respectivement un antihypertenseur, un hypoglycémiant oral ou de l'insuline, une statine ou un fibraté, un antiplaquettaire ou un anticoagulant.

RÉSULTATS

Parmi les 142 cas inclus, 125 (88 %) présentaient au moins un facteur de risque vasculaire; 59 (47,2 %) étaient sous traitement et 66 (52,8 %) ne bénéficiaient d'aucun traitement ou étaient traités partiellement. La dyslipidémie était le facteur de risque vasculaire le moins susceptible d'être traité (traité chez 25 %). Les groupes traités et non traités étaient d'un âge similaire (72,3 ans), présentaient la même répartition selon le sexe (55,2 % de femmes) et le même degré d'instruction (faible chez 72 %), la durée de la maladie depuis l'apparition des premiers symptômes était la même (4,5 ans), les diagnostics étaient semblables (54,4 % MA, 20,8 % MACV et 24,8 % DV), ainsi que l'exposition à l'inhibiteur de l'acétyl-cholinestérase (61,6 %) et le suivi était d'une égale durée (4,1 ans). Le déclin annuel moyen, MMSE à l'appui (\pm écart-type), était respectivement de $1,47 \pm 2,59$ et de $2,80 \pm 4,03$ points ($p = 0,029$, test « t » de Student bilatéral). Les auteurs en ont conclu que le traitement des facteurs de risque vasculaires est associé à un ralentissement du déclin, MMSE à l'appui.

Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, et coll., **Traitement par acides gras oméga-3 chez 174 patients atteints de maladie d'Alzheimer de légère à modérée : étude randomisée à double insu.** (*Omega-3 fatty acid treatment of 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: a randomised double-blind trial.*) Présenté dans le cadre du IX^e Symposium international de Genève-Springfield sur les progrès du traitement de la maladie d'Alzheimer.

MÉTHODES

Il s'agit d'un essai clinique à double insu contrôlé par placebo au cours duquel 204 patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) (74 ± 9 ans) traités par inhibiteur de l'acétylcholinestérase et présentant un score > 15 points au mini-examen de l'état mental (ou MMSE, pour *Mini-Mental Status Examination*) ont été assignés de façon aléatoire à la prise quotidienne d'acides gras oméga-3 (AG Ω3), soit 1,7 g d'acide docosahexaénoïque (DHA) et 0,6 g d'acide éicosapentaénoïque (EPA), ou de placebo pendant six mois. Après ce temps, les patients ont reçu des AG Ω3 pendant six autres mois. Les paramètres principaux étaient le fonctionnement global (évalué au moyen de l'échelle CDR, pour *Clinical Dementia Rating*), l'innocuité, la tolérabilité et la tension artérielle.

RÉSULTATS

En tout, 174 patients ont terminé l'étude. Au départ, le score moyen aux échelles CDR, MMSE et ADAS-cog était similaire chez tous les patients. Au sixième mois, le déclin des fonctions cognitives évalué au moyen des deux derniers instruments n'était pas différent entre les groupes. Par contre, dans un sous-groupe (n = 32) atteint d'une très légère dysfonction cognitive (c.-à-d., MMSE > 27 points), un ralentissement significatif du déclin a été observé (p < 0,05) au MMSE dans le groupe sous Ω3 comparativement au groupe sous placebo. Un arrêt similaire du déclin cognitif a été observé dans le sous-groupe sous placebo après qu'il ait reçu des AG Ω3 entre les 6^e et 12^e mois. L'innocuité et la tolérabilité se sont révélées excellentes. Les auteurs en ont conclu que les AG Ω3 administrés à des patients atteints de MA modérée n'ont pas contribué à ralentir le déclin cognitif selon les échelles MMSE et ADAS-cog. Par contre, des effets positifs ont été observés auprès d'un petit groupe de patients atteints de MA très légère (MMSE > 27).

Korczyn AD, Verchovsky R, Vakhapova V et coll., **Efficacité apparente et raisons de l'arrêt des inhibiteurs de la cholinestérase dans la maladie d'Alzheimer.** (*Apparent efficacy and reasons of discontinuation of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease.*) Présenté dans le cadre du XII^e Congrès de l'Association internationale de psychogériatrie, du 20 au 24 septembre 2005, Stockholm, Suède.

MÉTHODES

L'objectif de cette étude était de mesurer l'efficacité apparente de deux inhibiteurs de la cholinestérase (IChE), soit la rivastigmine et le donépézil, sur la base des taux d'abandons du traitement et des raisons invoquées. Un modèle d'étude rétrospectif a été utilisé, incluant l'examen des dossiers médicaux et des conversations téléphoniques avec les patients et leurs aidants, au besoin.

RÉSULTATS

Des données ont été recueillies sur la gravité de la maladie, le type et de la durée des traitements et les raisons invoquées pour cesser de les prendre chez 125 patients (66 femmes) traités en clinique externe entre 2000 et 2004. Parmi les 66 patients qui avaient débuté un traitement par donépézil, 30 ont cessé (45 %), 21 en raison d'une apparente inefficacité, deux en raison des effets secondaires et sept pour d'autres motifs. La durée moyenne du traitement a été de 35,7 ± 20,3 mois, médiane 34 mois. Les résultats des examens MMSE (pour *Mini-Mental State Examination*) étaient en moyenne de 20 ± 4,3 (médiane 22) au début du traitement et de 13 ± 4,9 (médiane 11) à l'arrêt du traitement. De la rivastigmine a été administrée à 59 patients, dont 33 (56 %) ont cessé de le prendre. De ces derniers, 14 ont cessé en raison d'une apparente inefficacité, 11 en raison d'effets secondaires et huit pour d'autres motifs. La durée moyenne du traitement a été de 27,7 ± 18,8 mois (médiane 26). Les résultats du MMSE au début du traitement étaient en moyenne 21 ± 3,5 (médiane 23) et à l'arrêt, 17 ± 4,7 (médiane 16). Un test bilatéral visant à analyser les différences de durée des traitements entre les deux groupes a favorisé le donépézil (p = 0,041). Les auteurs en ont conclu que les patients semblent tolérer le donépézil plus longtemps que la rivastigmine. L'inefficacité apparente a été la principale raison de l'arrêt de ces deux agents. Leur efficacité semble par ailleurs similaire.

Étude de cas : Marie

par Paul Coolican, M.D.

Le Dr Coolican est médecin de famille, à la clinique médicale St. Larence, à Morrisburg, en Ontario. Il est aussi membre actif du personnel du *Winchester District Memorial Hospital*, à Winchester, en Ontario.

Étude de cas

Antécédents médicaux

- Cancer du sein T1N0, diagnostiqué à l'âge de 60 ans et traité par mastectomie radicale modifiée et tamoxifène prescrit pour une durée de cinq ans
- Hypertension légère, traitée au moyen d'hydrochlorthiazide

Histoire sociale

- Diplôme d'études secondaires et une année d'université
- Veuve à l'âge de 31 ans avec deux enfants à charge, remariée à l'âge de 54 ans; 5 petits-enfants
- Non-fumeuse; trois consommations d'alcool par semaine en moyenne

Antécédents familiaux

- 7 frères et sœurs, avant-dernière enfant
- Parents décédés à 80 ans passés, « de vieillesse »
- 3 frères et sœurs décédés : un des suites d'un IM à l'âge de 68 ans, une d'un cancer du sein à l'âge de 70 ans et un de pneumonie à l'âge de 81 ans (résidait en CHSLD)

Histoire de cas

Marie est une patiente de 72 ans que vous soignez depuis plus de 15 ans. Elle vous consulte avec son mari, ce qui est inhabituel. Par le passé, elle est toujours venue seule vous consulter, même après son cancer du sein, il y a 12 ans. Elle se sent embarrassée de vous voir en sa présence et après quelques pauses, elle vous dit ne pas se sentir elle-même et avoir perdu l'intérêt qu'elle avait pour ses amis et même pour sa famille. Elle dit se sentir irritable lorsque son mari tente de la persuader de sortir ou de visiter des proches. Elle ne dort pas bien et il se demande si un somnifère l'aiderait à mieux dormir et à se sentir mieux, en général.

Examen médical

L'examen médical de Marie est pour ainsi dire sans particularités. Elle obtient un score de 12/30 au *Geriatric Scale Questionnaire*, ce qui indique une dépression mineure. Un mini-examen de l'état mental (ou MMSE

pour *Mini-Mental Status Examination*) lui est administré et elle obtient 25/30 : elle perd 2 points pour la mémoire à court terme, 2 points pour l'épellation du mot « monde » à l'envers et 1 pour l'orientation (confusion entre les saisons). Au test du dessin de l'horloge marquant 11 h 10, on observe un rapprochement des chiffres dans le cadran de 9 à 12, mais la position des aiguilles est correcte.

Elle subit un examen médical plus approfondi (tout est normal) et on l'adresse à une clinique des troubles de mémoire. Un diagnostic provisoire de démence légère avec dépression est posé.

Discussion

À des fins thérapeutiques, il devient de plus en plus important d'établir la distinction entre la démence et la dépression, puisque, selon les preuves qui s'accumulent, le traitement précoce de ces maladies réduit le risque de détérioration future. En effet, selon de récentes études, les sujets

atteints de dépression sont plus susceptibles de développer une atteinte cognitive légère (ACL). En outre, il est possible que les sujets qui souffrent de dépression et d'ACL soient exposés à un risque plus grand de démence et le déclenchement de cette dernière pourrait survenir plus rapidement chez les sujets déprimés. Un traitement précoce et approprié contribuerait à ralentir le déclin de la fonction cognitive et à préserver l'autonomie.

Le dépistage de la démence et de la maladie d'Alzheimer au cabinet du généraliste repose habituellement sur l'administration du MMSE. Dans le cas de Marie, compte tenu de son degré d'instruction et de son âge, on pourrait s'attendre à ce que son score de MMSE se soit > 28/30. Le résultat au MMSE per-

met de distinguer la MA légère de la dépression, mais ne permet pas de distinguer l'ACL de la dépression. Parfois, en revanche, il est utile de corroborer les observations en utilisant des tests plus complets, accessibles dans des cliniques de troubles de la mémoire spécialisées.

Chez cette patiente en particulier, les antécédents de cancer du sein justifiaient des examens médicaux plus approfondis, dont la tomodensitométrie cérébrale, la phosphatase alcaline, la scintigraphie osseuse, de même que les analyses habituelles : FSC, TSH, B12, calcium, électrolytes et glucose. Tous ces tests ont donné des résultats normaux et la patiente a été invitée à consulter en clinique de troubles de la mémoire

Discussion

Le diagnostic et la prise en charge des patients qui souffrent de démence sont complexes. Souvent, les symptômes ne sont pas clairement définis ni facilement traitables. *La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences* invite ses lecteurs à faire parvenir leurs commentaires sur le cas de Marie. Nous publierons dans le prochain numéro une sélection de vos réponses.

Veillez faire parvenir vos commentaires à l'adresse suivante : alzheimers@sta.ca ou par télécopieur au 1 888 695-8554

Révélations, expériences et réflexions personnelles d'une proche aidante au sujet de la maladie d'Alzheimer

Roberta Bedard est une aidante naturelle pour son mari atteint de la maladie d'Alzheimer (MA). Elle a écrit de nombreux articles humoristiques et touchants sur son expérience personnelle, et elle a gentiment accepté que nous fassions paraître ses articles dans la *Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences*. Ses écrits permettent aux lecteurs de partager son parcours d'aidante, donnent un aperçu très humain de la maladie et stimulent la réflexion sur le sens profond de la vie et de l'amour.

Dans le présent article...

Dans son texte intitulé « Il est parti », Roberta raconte les derniers jours qu'elle a passés avec son mari et la douleur causée par son départ. Le cerveau de Ray avait oublié comment on fait pour avaler et comme son testament de fin de vie excluait toute mesure pouvant le maintenir en vie, sept jours durant, à son chevet, Roberta s'est résignée à le voir s'éteindre lentement.

CHAPITRE 9

par Roberta Bedard

Il est parti. Il est parti. Il est parti!
Rien d'autre ne me vient à l'esprit pour exprimer clairement ce que je ressens. Il est parti! Cet immense malheur m'empêche de décrire ce que j'éprouve de manière plus cohérente. Il va me falloir des semaines, des mois peut-être, avant de reprendre suffisamment pied pour écrire le dernier chapitre de cette saga, de l'incursion que Ray et moi avons fait dans l'univers de la MA.

(Plus tard.) Je suis veuve. Que s'est-il passé? Je sais bien ce qui s'est passé. Ray a contracté une

pneumonie. Il a eu besoin de soins aigus. Avec l'hydratation et les antibiotiques et grâce à la force de son corps, son cœur a tenu le coup. Mais entre temps, son cerveau a oublié comment on fait pour avaler. Il n'a plus réussi à s'hydrater seul et son testament de fin de vie stipulait qu'il refusait tout recours à des mesures qui auraient pu le maintenir en vie. Son médecin et moi avons pris la décision qui s'est imposée à nous, sur le plan moral, éthique et juridique : cesser l'hydratation par sonde. Le laisser partir. S'assurer

qu'il soit confortable, qu'il ne souffre pas et le laisser partir.

Je croyais avoir déjà pleuré. Je croyais comprendre mes larmes. Il s'est accroché pendant sept jours. J'ai fini par réaliser qu'il n'arrivait pas à lâcher parce qu'une partie de lui, s'inquiétait encore pour moi. Jusqu'à ce qu'il ne réagisse plus à rien d'autre, il me serrait faiblement la main lorsque je lui disais que je m'en sortais. Qu'il pouvait se laisser aller. Son corps s'est enfin détendu après que j'aie eu dit à toutes les personnes qui entraient dans

la pièce de le rassurer, qu'elles allaient veiller sur moi.

À part quelques allers-retours à la maison pour nourrir le chat et prendre un bain, je suis restée à son chevet jour et nuit. Il m'avait demandé d'être avec lui lorsque le moment viendrait et j'étais déterminée à tenir promesse. Le fait d'avoir été avec lui à la fin me reconfortera jusqu'à mon dernier souffle (si on peut parler de réconfort). La connexion s'est faite. Ses yeux ont fixé les miens, sans entrave, sans maladie d'Alzheimer, sans crainte. La rencontre de deux âmes. Cela a duré une seconde seulement, mais une seconde bien réelle. Si je n'avais pas été là à ce moment précis, je serais passée à côté.

Mon opinion, ni scientifique ni documentée, est que cet élan d'énergie ressemblait à celui qui envahit les anorexiques juste avant que leurs corps ne lâchent. Une ultime mobilisation désespérée des forces. Je ne m'attends pas à ce qu'on soit d'accord avec moi, mais j'étais là, je l'ai ressenti, je sais que la connexion s'est faite entre nous.

Ensuite, il a glissé dans un état comateux. Le personnel voyait à son hygiène, le changeait de position toutes les deux heures et lui donnait de la morphine toutes les trois heures, pour qu'il ne ressente pas de douleur à l'estomac ni ailleurs (bien que j'aie dû insister auprès de l'infirmière qui essayait toujours de lui donner des demi-doses - MAIS POURQUOI?). Comme il n'avait aucun moyen de communiquer, qu'il souffre ou non, je ne voulais pour

rien au monde risquer qu'il ressente le moindre inconfort.

Je me suis installée dans le fauteuil. Parfois, je faisais un saut à la cafétéria. Parfois, le personnel m'apportait de la nourriture.

Il a maigri. Puis, ses forces l'ont quitté. J'ai déjà entendu dire que les mourants attendent parfois d'être seuls pour nous quitter. Je crois qu'au dernier moment, c'est ce que Ray a décidé. J'étais près de lui, je tenais sa

Graduellement, je me suis mise à cultiver les souvenirs heureux pour masquer les derniers instants macabres. Je regarde des vidéocassettes où on le voit répondre à des questions sur sa maladie d'Alzheimer. Il rayonnait. Son courage, son dynamisme, son esprit et sa sagesse m'accompagnent à jamais.

main, je me suis assoupie. Je ne sais pas combien de temps. Lorsque je me suis éveillée, c'était fait.

J'ai vu des films où les personnes qui entourent un mort cherchent son pouls, se demandent si c'est vraiment la fin. Quelle aberration! La différence est si évidente. Avant de mourir, malgré son coma, je n'étais pas seule dans la chambre. Après sa mort, je l'étais. C'est aussi simple que cela.

Je suis seule maintenant. Ses funérailles ont eu lieu, c'est du passé. Il a été incinéré. Au printemps, je vais aller disperser ses cendres. J'ai presque terminé de régler toute la paperasse de la succession. J'ai signé une masse de documents. J'ai donné ses vêtements, la commode et la chaise que j'avais placées dans sa chambre. Je ne veux pas m'encombrer des souvenirs que la présence de ces objets dans ma mai-

son risquerait d'évoquer.

Graduellement, je me suis mise à cultiver les souvenirs heureux pour masquer les derniers instants macabres. Je regarde des vidéocassettes où on le voit répondre à des questions sur sa maladie d'Alzheimer. Il rayonnait. Son courage, son dynamisme, son esprit et sa sagesse m'accompagnent à jamais.

Et maintenant, je vais suivre ses

instructions. Il savait qu'il était tout pour moi. Il savait que j'allais être dévastée. Mais, déjà au début de ce triste voyage, il m'avait dit avec autorité ce qu'il attendait de moi : « Refais ta vie. Porte du rouge. Sors et fais des choses, n'importe quoi. Chaque jour. N'essaie pas de retenir tes larmes. Les gens vont comprendre », me disait-il.

Alors je suis assise ici, je tape ce texte et je pleure. Ce soir, je vais participer à la « soirée des dames » à l'église du voisinage et je vais porter ma nouvelle montre dont le bracelet est rouge.

Ne manquez pas le dixième et dernier chapitre du récit de Roberta : Conversation autour du dîner, dans le prochain numéro de *La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences*.

Société Alzheimer

C A N A D A

Des nouvelles de la Société Alzheimer du Canada

La maladie d'Alzheimer ne fait-elle pas partie du vieillissement normal?

par Jack Diamond, M.D., Ph.D.

Il y a cent ans, devant un auditoire composé d'anatomopathologistes et de médecins, le Dr Alois Alzheimer décrivait les plaques et les enchevêtrements qu'il avait observés dans le cerveau d'un patient récemment décédé. Bien que son hypothèse ait été acceptée et que ces anomalies caractéristiques aient effectivement été incriminées dans la démence dont était atteint ce patient, et malgré le fait que cette démence particulière se soit plus tard distinguée des autres en portant le nom de celui qui l'avait découverte, la plupart des médecins, dont Alzheimer lui-même, ont continué de faire référence à la maladie comme à une démence présénile ou, chez les sujets âgés, comme à une démence sénile.

Ce malheureux état de fait explique presque certainement en partie cette ancienne croyance (qui persiste encore au grand étonnement de l'auteur) à l'effet que la maladie d'Alzheimer (MA) est une conséquence inévitable du vieillissement.

En effet, selon certains, quiconque vit assez longtemps souffrira inévitablement de MA, y compris les très vieilles personnes qui semblent y avoir échappé. Il s'agit d'une hypothèse fallacieuse, fruit d'un raisonnement purement statistique. Selon ses tenants, la MA serait aussi inévitable que la mort! Cette présomption est née de l'extrapolation mathématique de la courbe qui établit un lien entre l'âge et l'incidence de la MA. Or, dans un premier temps, cette hypothèse évacue le fait que certaines personnes âgées ne souffriront pas de MA et ensuite, elle écarte la possibilité qu'on en vienne à bout un jour.

Personne ne met en doute le rôle du vieillissement comme facteur de risque prépondérant à l'égard de la MA. Même chez les cinq à sept pour cent de la population qui souffrent d'une forme familiale de la MA (MAF), la présence des gènes avérés capables de précipiter la maladie, ne suffit pas à elle seule à motiver son appari-

tion. Il faut aussi que ces sujets aient atteint un certain âge (les personnes porteuses des gènes suspects ne souffrent pas de MA à l'âge de 15 ans!).

Quelques découvertes récentes viennent en outre compliquer le tableau. Tout d'abord, il n'est pas rare d'observer la présence de plaques nombreuses (et d'enchevêtrements, dans une moindre mesure) dans le cerveau des personnes âgées qui décèdent sans avoir manifesté le moindre signe de démence. En outre, la MA et particulièrement une affection dont plusieurs estiment qu'elle serait un précurseur de la MA, l'atteinte cognitive légère (ACL), sont désormais diagnostiquées chez des gens plus jeunes. De même, malgré son incidence croissante, la majorité des gens âgés ne souffrent pas de MA.

Peut-on réconcilier tous ces éléments? On peut sans contredit conclure que la MA ne peut pas être une simple conséquence du vieillissement. En effet, la MA est un problème de santé clinique parmi d'autres dont l'occurrence est très étroitement liée au vieillissement, comme les fractures suivant une chute, l'AVC, le diabète, le cancer et autres maladies qui viennent avec l'âge mais on n'associe pas forcément toutes affections au vieillissement, pas plus que les oreillons, la varicelle et la rougeole ne sont indissociables de l'enfance! Sans vouloir s'acharner, disons que l'expression « maladies de la vieillesse » est aussi imagée et juste que les expressions « maladies de femme » ou « maladies infantiles ».

La question qu'il semble plus important de résoudre et à laquelle de nombreux médecins chercheurs s'attardent est celle des mystérieux éléments manquants qui s'ajoutent aux plaques et aux enchevêtrements typiques de la maladie d'Alzheimer qui nous permettraient de comprendre cette maladie de fond en comble. Par exemple, quels liens exacts relient les facteurs de risque bien connus (le vieillissement en étant le plus important), les anomalies cérébrales et les signes de démence. L'une

des pistes de recherche les plus prometteuse étudie les facteurs de risque de MA qu'il reste à identifier et qui pourraient être de nature génétique ou environnementale, par exemple.

Tous les facteurs de risque connus à l'égard de la MA deviennent plus présents avec l'âge (pensons au diabète, à l'obésité, à l'hypertension artérielle, à l'hypercholestérolémie, à la dépression et même au risque de chutes accidentelles et de commotion cérébrale) et malheureusement, les mécanismes réparateurs intrinsèques du cerveau (et de tous les organes du corps, en fait), normalement capables de contrebalancer ces facteurs de risque et bien d'autres, perdent de leur efficacité avec l'âge.

Bon nombre de maladies, dont la maladie d'Alzheimer, semblent se manifester lorsque les facteurs de risque (qui incluent souvent des agents infectieux, des toxines liées à l'environnement ou au métabolisme) viennent à bout des mécanismes de défense innés de l'organisme. L'âge est un facteur de risque à l'égard d'un certain nombre de problèmes de santé, comme nous l'avons déjà mentionné, mais si le vieillissement est effectivement inévitable, ce n'est pas le cas de la MA. La MA est une maladie et le nier équivaldrait à condamner à l'avance tous les projets de recherche axés non seulement sur les mesures palliatives, mais également sur un remède pour lutter contre elle.

Cette année, la Société d'Alzheimer entend souligner le 100e anniversaire de la découverte de cette maladie qui doit son nom au Dr Alois Alzheimer. Tout au long de 2006, la Société Alzheimer rappellera aux Canadiens l'importance de cet anniversaire et les renseignera sur la MA. Pour savoir comment la société compte souligner son anniversaire, veuillez consulter le site de la Société, à l'adresse <http://www.alzheimer.ca/french/newsevents/awareness.htm>.

Le Dr Jack Diamond est directeur scientifique de la Société Alzheimer du Canada. Il est également professeur émérite au département de psychiatrie et de neurosciences du comportement de l'Université McMaster. Il a été directeur associé des affaires scientifiques à l'Institut neurologique de Montréal, affilié à l'Université McGill et il a été président fondateur du premier département de sciences neurologiques lors de la mise sur pied de la nouvelle faculté de médecine de l'Université McMaster.

Conférence nationale 2006

La conférence du mois de novembre de la Société Alzheimer du Canada portera sur les thèmes de la recherche et de l'innovation. « Recherche et innovation Alzheimer : Hier, Aujourd'hui, Demain » aura lieu au Westin Harbour Castle à Toronto.

La Société Alzheimer du Canada est un organisme de santé à but non lucratif qui se consacre à aider les personnes touchées par la maladie d'Alzheimer. La Société offre de l'aide et des programmes éducatifs aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et à leurs aidants naturels. Elle subventionne également la recherche en vue de découvrir les causes de la maladie, de trouver un remède et d'améliorer les soins. La Société se compose d'un bureau national, de dix bureaux provinciaux et de plus de 140 organismes locaux à travers le pays.

Pour plus de renseignements sur la maladie d'Alzheimer et les autres démences apparentées, sur les programmes et les services de la Société Alzheimer et sur ce que vous pouvez faire pour aider, communiquez avec le bureau local de la Société, visitez son site Web (www.alzheimer.ca) ou composez le numéro 1 800 616-8816.