

BiblioDémences

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

Volume 8, Numéro 5 (mai 2011)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 24

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

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

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

Les bulletins sont archivés sur les pages du Centre de Documentation de l'ISPED : http://www.isped.u-bordeaux2.fr/CDD/FR_HTML_BIBLIONET.aspx

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

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

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

Analyse critique (titre traduit, synthèse, commentaires)

Analysé par (lecteur de l'article)

Mots-clés



1. Alshekhlee A, Li CC, Chuang SY, Vora N, Edgell RC, Kitchener JM, Kale SP, Feen E, Piriyaawat P, Callison RC, Cruz-Flores S. **Does dementia increase risk of thrombolysis?: A case-control study.** *Neurology* 2011 Epub.

Analyse critique: La démence augmente-elle le risque lié à la thrombolyse ? Une étude cas-témoin

Synthèse

Le risque de microhémorragies cérébrales augmente avec l'âge, la présence d'un AVC mais également avec la démence. Cependant, l'âge élevé, la présence de microhémorragies cérébrales et la démence ne présentent pas de contre-indication à la thrombolyse selon les recommandations actuelles.

Dans ce contexte, les auteurs ont souhaité étudier l'impact de la démence sur les risques de mortalité hospitalière et d'hémorragie intracérébrale (ICH) associés à la thrombolyse après la survenue d'un AVC ischémique. Pour cela, ils ont sélectionné les sujets ayant été admis à l'hôpital aux Etats-Unis entre 2000 et 2007 pour un AVC ischémique et présentant une démence à partir de la base de données *Nationwide Inpatient Sample* (n=35557).

Deux analyses séparées sont réalisées. Dans un 1er temps, les auteurs ont étudié les facteurs de risque de mortalité et d'ICH chez ces sujets déments. En analyse multivariée, la thrombolyse était associée à une augmentation du risque de décès et du risque d'hémorragie intracérébrale.

Dans un second temps, ils ont mis en place une étude cas-témoin incluant l'ensemble des sujets déments traités par thrombolyse (n=207) auxquels ils ont apparié 3 sujets ayant été admis pour un AVC ischémique et traités par thrombolyse mais non-dément (n=621).

Chez ces sujets ayant été traités par thrombolyse, les taux de mortalité et d'ICH n'étaient pas significativement différents chez les sujets déments par rapport aux sujets non-déments. La présence d'une ICH était significativement associée à l'augmentation du risque de mortalité chez tous les sujets (déments ou non).

Commentaires

Ce papier est intéressant mais mal rédigé. En effet, à partir de leurs données, les auteurs concluent que « la thrombolyse n'augmente pas le risque de mortalité ou d'ICH chez des sujets âgés déments par rapport aux non-déments ».

Cette conclusion, ainsi que le titre du papier ne sont pas tout à fait adéquats compte-tenu des analyses statistiques effectuées. En effet, l'étude cas-témoin réalisée ici, n'incluant par définition que des sujets thrombolysés, ne permettait pas d'étudier le risque de mortalité ou d'ICH associés à la thrombolyse chez des sujets déments et non-déments mais uniquement de comparer ces risques entre déments et non déments thrombolysés.

Néanmoins, le résultat principal, ne mettant pas en évidence de sur-risque lié à la thrombolyse chez les sujets déments, n'en reste pas moins intéressant et conforte les recommandations actuelles n'interdisant pas la thrombolyse chez les sujets déments.

La principale limite de ce résultat relève du fait que seul un faible nombre de sujets déments a été traité par thrombolyse (0,58%) dans cette population indiquant probablement une précaution prise par les médecins. Ces sujets déments représentent donc une population « sélectionnée » et non représentative de l'ensemble des déments.

Analysé par Laure Carcaillon, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence; Thrombolyse;

2. Baker LD, Cross DJ, Minoshima S, Belongia D, Watson GS, Craft S. **Insulin resistance and Alzheimer-like reductions in regional cerebral glucose metabolism for cognitively normal adults with prediabetes or early type 2 diabetes.** Arch Neurol 2011 68(1):51-7.

Analyse critique: Résistance à l'insuline et diminution du métabolisme cérébral du glucose chez des adultes sans troubles cognitifs avec un diabète de type 2 ou pré-diabétiques.

Synthèse

L'insuline a de nombreuses fonctions dans le système nerveux central incluant le métabolisme du glucose, mais également la régulation de l'Abeta et la phosphorylation de tau. La résistance à l'insuline est un facteur causal dans le diabète de type 2, lui-même facteur de risque de maladie d'Alzheimer (MA).

L'objectif de cette étude était d'analyser si une plus grande résistance à l'insuline était associée à une diminution du métabolisme cérébral du glucose (CMRg) dans des zones qui prédisent une vulnérabilité à la MA. L'étude a inclus 23 sujets avec un prédiabète ou un diabète récemment diagnostiqués, et 6 sujets témoins avec une glycémie à jeun normale, d'un âge moyen similaire de 74 ans, indemnes de troubles cognitifs selon les critères du MCI de Petersen. Les sujets ont eu un examen par TEP au FDG le matin à jeun, d'abord au repos, puis 2 semaines plus tard dans des conditions d'activation cérébrale provoquée par une tâche de mémorisation de 20 mots. Un rappel libre différé était ensuite effectué. L'indice HOMA-IR (*homeostasis model assessment*) qui évalue la résistance à l'insuline était calculé à partir de la glycémie et de l'insulinémie à jeun. Les corrélations entre les valeurs de CMRg au repos et l'indice HOMA-IR ont été calculées selon des méthodes basées sur les voxels. Chez les diabétiques et pré-diabétiques, une plus grande résistance à l'insuline évaluée par l'indice HOMA-IR était associée à une réduction du CMRg dans des régions atteintes précocement dans la MA : cortex cingulaire postérieur, cortex pariétal, gyrus temporal et angulaire, cortex pré-frontal antérieur et inférieur. Il n'y avait pas d'association chez les sujets normaux. Chez ces derniers, la tâche activait des changements de CMRg dans les cortex pré-frontaux antérieur droit et inférieur, et les régions cingulaires médiale et postérieure. L'activation était plus diffuse chez les diabétiques et pré-diabétiques, avec notamment une activation des régions sous-corticales. Par rapport à la condition de repos, les sujets sains avaient une plus grande augmentation relative du CMRg que les diabétiques dans les régions frontales droites. Le groupe sain avait un meilleur score de rappel que le groupe des diabétiques. Un meilleur rappel était corrélé positivement avec le CMRg du cortex frontal droit et cingulaire postérieur, et du cortex gauche frontal, temporal et pariétal.

Commentaires

Cet article démontre la précocité des atteintes du métabolisme du glucose, en relation avec l'insulino-résistance, chez des sujets diabétiques encore indemnes de troubles cognitifs significatifs, même si leurs performances au rappel différé sont un peu moins bonnes. Cependant le nombre de sujets inclus dans cette étude est très faible (23 diabétiques ou pré-diabétiques vs 6 témoins) et peut expliquer l'absence de corrélation avec la résistance à l'insuline chez les sujets normaux. En outre, seuls les résultats intra-groupes sont présentés mais les 2 groupes (diabétiques-pré-diabétiques et témoins) ne sont pas comparés entre eux. Par ailleurs il serait intéressant de disposer du suivi de ces sujets, pour apprécier dans quelles mesures les anomalies observées prédisent le déclin des fonctions cognitives et la conversion à la démence.

Ce travail soulève la question du rôle causal, ou du moins aggravant, de l'insulino-résistance dans la MA, offrant peut-être des pistes de prévention (lutte contre l'obésité, surtout viscérale) voire de traitement.

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Diabète; Insuline; Glucose;

3. Becker JA, Hedden T, Carmasin J, Maye J, Rentz DM, Putcha D, Fischl B, Greve DN, Marshall GA, Salloway S, Marks D, Buckner RL, Sperling RA, Johnson KA. **Amyloid-beta associated cortical thinning in clinically normal elderly**. Ann Neurol 2010 Epub.

Analyse critique: Les dépôts amyloïdes sont associés à un amincissement de l'épaisseur corticale chez des sujets cliniquement normaux.

Synthèse

Les dépôts de protéines bêta-amyloïdes cérébraux et l'atrophie hippocampique sont supposés être deux caractéristiques de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, il est maintenant bien établi que le processus physiopathologique démarre de nombreuses années avant que les symptômes ne soient cliniquement évidents.

Les auteurs de la présente étude s'interrogent donc sur l'association entre ces deux anomalies (dépôts amyloïdes et atrophie hippocampique) chez des sujets qui n'ont pas de symptômes cliniques de maladie d'Alzheimer mais qui présentent une de ces deux anomalies à savoir des dépôts amyloïdes. L'étude a été menée auprès de 119 personnes : 87 sujets cliniquement normaux et 32 personnes ayant un diagnostic de maladie d'Alzheimer légère. Tous les sujets ont eu un PET scan avec le marqueur PiB (marqueur de Pittsburg qui se lie spécifiquement aux dépôts de protéines bêta-amyloïdes) et une IRM morphologique à haute résolution permettant de calculer une mesure de l'atrophie hippocampique ainsi qu'une mesure de l'épaisseur corticale.

Les résultats ont montré que le taux de fixation au PiB était corrélé à l'âge des sujets d'une part et d'autre part à la réduction de l'épaisseur corticale en particulier dans les régions pariétales et le cortex cingulaire postérieur. La relation entre dépôts et réduction de l'épaisseur corticale observée chez les sujets cliniquement normaux était proche de celle observée chez les personnes ayant une maladie d'Alzheimer avérée. L'association entre dépôts amyloïdes et atrophie hippocampique était quant à elle non significative.

Commentaires

Le résultat principal de cette étude est qu'il existe une relation significative entre diminution de l'épaisseur corticale et dépôts amyloïdes non seulement chez des sujets présentant une maladie d'Alzheimer avérée comme il pouvait être attendu mais également chez des sujets cliniquement normaux.

On peut donc faire l'hypothèse que la réduction de l'épaisseur corticale serait la manifestation des dépôts amyloïdes dans les régions les plus vulnérables à ces dépôts comme le cortex cingulaire. Le cortex cingulaire ayant de fortes connexions anatomiques avec le cortex temporal médian et notamment l'hippocampe, l'atrophie hippocampique pourrait être secondaire, et due à la diminution de l'activité du réseau.

Ces hypothèses sur le possible « timing » des lésions seraient évidemment intéressantes du point de vue de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer mais restent entièrement à vérifier puisque seules des études prospectives couplant examens PET et IRM répétés au cours du temps (ou à défaut IRM seulement pour ce qui est de la chronologie d'apparition de la diminution de l'épaisseur corticale et de l'atrophie hippocampique) pourraient le montrer.

Analysé par Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Amyloïde; Epaisseur corticale;

4. Beeri MS, Schmeidler J, Lesser GT, Maroukian M, West R, Leung S, Wysocki M, Perl DP, Purohit DP, Haroutunian V. **Corticosteroids, but not NSAIDs, are associated with less Alzheimer neuropathology.** *Neurobiol Aging* 2011 Epub.

Analyse critique: Les corticoïdes contrairement aux AINS sont associés à moins de lésions neuropathologiques dans le cadre de la Maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Les auteurs rapportent les résultats d'une étude post-mortem réalisée sur 694 cerveaux de sujets qui ne présentaient pas de neuropathologies autres que des plaques neuritiques (PN), une dégénérescence neurofibrillaire (DNF) ou une maladie cérébrovasculaire. (155 cerveaux normaux selon CERAD, 267 MA, 88 MA probable, 68 MA possible, 116 maladies cérébrovasculaires). La majorité des sujets (95%) étaient des résidents en maison de retraite, la moyenne d'âge lors du décès est de 83 ans, avec une majorité de femmes. Des régions spécifiques du cerveau pouvant être plus ou moins sensibles à l'utilisation des médicaments anti-inflammatoires, les auteurs ont examiné la densité des PN et de la DNF dans différentes régions néocorticales, dans l'hippocampe, le cortex entorhinal et l'amygdale, selon une procédure standardisée et publiée par Haroutunian en 1998. Pour chacun des items cités ci-dessus, et après ajustement sur le sexe et l'âge au moment du décès, l'étude a comparé les patients ayant reçu soit des corticoïdes (n= 54), soit des AINS (n=56), aux patients n'ayant été traités par aucune des deux classes thérapeutiques. L'utilisation des corticoïdes semble associée à une diminution d'environ 50% des PN et des DNF dans la plupart des régions cérébrales examinées, hormis pour les DNF au niveau de l'hippocampe et du cortex entorhinal. Par contre, l'utilisation des AINS n'est pas associée à une réduction de ces lésions neuropathologiques.

Commentaires

Ce travail semble conforter le rôle éventuel des corticoïdes sur des lésions neuropathologiques liées à la MA. Cependant, il faut rester prudent quant à l'interprétation de ces résultats, même publiés dans la revue *Neurobiology of Aging* ! Si l'évaluation des lésions neuropathologiques réalisée à l'aveugle selon une méthode standardisée et déjà publiée ne souffre aucune contestation, on peut en revanche rester dubitatif quant à l'évaluation de l'exposition médicamenteuse. En effet, bien que la prescription d'anti-inflammatoires ait été consignée dans un logiciel de prescription et/ou dans le dossier médical, la durée précise du traitement n'a pu être déterminée. En outre, la principale indication rapportée pour l'utilisation des corticoïdes était les maladies pulmonaires (asthme, pneumonie, BPCO, emphysème), ce qui implique des administrations notamment par inhalation, synonymes d'un passage systémique limité du principe actif. Il faut également noter, que les patients recevant des corticoïdes ou des AINS présentaient une démence moins sévère (CDR) que ceux n'utilisant pas ces médicaments. Ainsi, il se pourrait que la moindre pathologie constatée au niveau cérébral chez les utilisateurs de corticoïdes soit simplement le reflet de sujets moins déments ! Cependant, on observe dans cette étude, des effets divergents entre AINS et corticoïdes chez des patients présentant un niveau de démence comparable. Enfin, il faut préciser qu'un essai clinique utilisant de faibles doses de prednisone pendant un an n'a pas montré d'effet bénéfique sur le déclin cognitif. Cependant, des travaux suggèrent que des doses plus élevées de stéroïdes entraîneraient une réduction significative du peptide amyloïde au niveau du LCR chez des patients non déments. En outre, des niveaux élevés de cortisol pourraient être associés à un ralentissement du déclin cognitif chez des patients MCI. Mais augmenter les doses de corticoïdes entraîne des effets indésirables tels qu'ostéoporose, prise de poids et sensibilité aux infections, limitant leur utilisation en clinique ! Quant aux AINS, ce travail est cohérent avec des travaux récemment publiés.

Analysé par Philippe Cestac, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Corticoïdes; MA; Autopsie;

5. De Leo G, Brivio E, Sautter SW. **Supporting autobiographical memory in patients with Alzheimer's disease using smart phones.** Appl Neuropsychol 2011 18(1):69-76.

Analyse critique: Aide du smart phone pour la mémoire autobiographique chez les patients avec maladie d'Alzheimer

Synthèse

Cet article rapporte l'utilisation du smart phone chez un patient américain de 73 ans au stade léger d'une maladie d'Alzheimer. Le dispositif attaché autour du cou du patient entre 8h et 20h prenait une photo toutes les cinq minutes. Toutes les semaines pendant quatre semaines, les photos exploitables étaient regroupées sous forme d'un diaporama à visionner par le patient et son aidant.

Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer le bénéfice sur la mémoire autobiographique d'événements de la semaine avant et après le visionnage du diaporama à l'aide d'un questionnaire élaboré par l'aidant, la tolérance du dispositif, son utilité et la satisfaction générale à l'aide d'un questionnaire de satisfaction rempli par le patient et l'aidant. Le rappel des événements était meilleur après visionnage du diaporama, la satisfaction concernant le dispositif était bonne. Une évaluation neuropsychologique était faite avant et après les quatre semaines, présentée sous forme de tableau mais non commenté.

Les inconvénients étaient liés aux contraintes techniques : le patient a enlevé le dispositif de son cou, a débranché par mégarde la carte mémoire, la batterie était insuffisante (seuls 7% des photos étaient ainsi exploitables), saturation du réseau au moment du transfert de données,...

Commentaires

L'idée d'utiliser la technologie « High-tech » comme outil de renforcement de la mémoire autobiographique est originale.

Mais l'étude a peu d'intérêt car n'inclut qu'un seul patient, la récolte des images a été limitée du fait de défaillances techniques et d'une observance limitée.

L'évaluation neuropsychologique n'est pas convaincante.

Est bien sûr évoquée la nécessité de s'assurer de l'absence d'effet sur la santé du port prolongé d'un téléphone portable...

Analysé par Marie Dick, CMRR Strasbourg

Mots-clés: Mémoire autobiographique; Téléphone mobile; MA;

6. Hanson LC, Ersek M, Gilliam R, Carey TS. **Oral feeding options for people with dementia: a systematic review.** J Am Geriatr Soc 2011 59(3):463-72.

Analyse critique: Les options de l'alimentation orale chez le dément : revue de la littérature

Synthèse

Cette revue de la littérature comprise entre 1990 et 2009 a pour but d'évaluer les bénéfices des différents types d'interventions sur l'alimentation orale chez les patients déments. Elle n'a retenu que 25 articles correspondant à des études interventionnelles, avec un groupe contrôle, et sur une durée au minimum d'un mois. L'effectif moyen était de 73 patients, avec des stades de démence très majoritairement modérés à sévères.

Treize études, dont 11 randomisées, évaluaient l'intérêt des compléments hyperprotidiques. Dix ont montré un bénéfice avec un niveau de preuve élevé à moyen : 9 sur le poids ou le BMI (gain de 0,5 à 2 kg sur 1 à 6 mois), une sur la cicatrisation d'escarres et une sur l'incidence des infections à un an. Il n'y avait pas d'amélioration fonctionnelle, cognitive ou sur la mortalité dans les 4 essais qui étudiaient ces critères.

Douze études, dont 8 randomisées, évaluaient d'autres interventions nutritionnelles. Six montraient une efficacité sur le poids ou le BMI : 2 avec des stimulants de l'appétit (progestatif et dérivé du cannabis) avec un haut niveau de preuve mais des effets secondaires, et 4 avec des interventions non médicamenteuses (chocolat et exercice, assistance au repas, modification de texture avec des aliments lyophilisés, augmentation du temps diététicien) avec un niveau de preuve moyen à faible.

Commentaires

Les faiblesses de ces études reposent sur les faibles effectifs inclus, le faible recours aux critères d'évaluation portant sur le statut fonctionnel, cognitif et la morbi-mortalité, l'hétérogénéité du stade de la démence et du statut nutritionnel avant l'intervention.

A quel stade faut-il commencer ces interventions ? Faut-il cibler uniquement les malades déjà dénutris ? Enfin, le recours à un groupe contrôle soulève des questions éthiques.

Cette revue de la littérature permet d'argumenter auprès des familles, souvent en souffrance et demandeuses d'interventions, l'intérêt de la supplémentation protéique combinée aux méthodes nutritionnelle citées comme une alternative efficace à l'alimentation par sonde.

Analysé par Marie Dick, CMRR Strasbourg

Mots-clés: Démence; Alimentation; Revue de la littérature;

7. Henry G, Williamson D, Tampi RR. **Efficacy and Tolerability of Antidepressants in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia, A Literature Review of Evidence.** Am J Alzheimers Dis Other Demen 2011 Epub.

Analyse critique: Efficacité et tolérance des antidépresseurs dans la prise en charge des BPSD, revue de la littérature.

Synthèse

Six bases de données ont été analysées entre janvier 1990 et décembre 2010 (714 articles identifiés). Parmi les 19 essais cliniques randomisés-contrôlés (RCT versus placebo ou versus autre drogue) disponibles (15 avec Inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine ISRS et 4 avec Trazodone), réalisés principalement auprès de patients présentant une démence de type Alzheimer, 11 essais (8 avec ISRS, 3 avec Trazodone) ont montré un bénéfice des antidépresseurs dans le traitement des symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (BPSD).

Aucun RCT n'était disponible avec les autres classes d'antidépresseurs existantes.

Concernant les ISRS, les molécules testées étaient Sertraline (6 RCT dont 3 montrant un effet bénéfique), Citalopram (5 RCT dont 4 montrant un effet bénéfique), Paroxétine (2), Fluvoxamine (1), Fluoxétine (1).

La conclusion globale des auteurs est plutôt favorable à l'utilisation des antidépresseurs pour traiter les BPSD en raison de leur efficacité et de leur bonne tolérance.

Commentaires

L'ensemble des 19 RCT retenus par les auteurs avaient des effectifs relativement faibles (de n=10 à n=149) et n'étaient pas équivalents en termes de méthodologie (antidépresseur vs placebo ou vs autre drogue, population d'étude).

Tous semblent assez consensuels quant à la tolérance des antidépresseurs testés, mais sont plus contrastés concernant leur efficacité.

De plus, d'autres publications, dont certaines récentes, ne confirment pas la conclusion des auteurs concernant l'efficacité des antidépresseurs dans les BPSD.

Cependant, les ISRS et la Trazodone, et c'est peut-être le sens de l'article, ne semblent pas présenter les effets secondaires retrouvés avec les antipsychotiques pour traiter les mêmes symptômes.

Analysé par Renaud David, CMRR Nice

Mots-clés: Antidépresseurs; Démence; Revue de la littérature;

8. Nelson JC, Devanand DP. **A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo-Controlled Antidepressant Studies in People with Depression and Dementia.** J Am Geriatr Soc 2011 Epub.

Analyse critique: Revue de littérature et méta-analyse des essais médicamenteux contrôlés antidépresseur versus placebo chez le sujet dément avec dépression.

Synthèse

Cet article rassemble les résultats de 7 essais, soit 330 patients, parmi les essais randomisés et contrôlés (RCT) publiés entre 1966 et Mai 2010 et ne concerne que les antidépresseurs disponibles à la vente aux USA. La méta-analyse proposée ne regroupe que les RCT versus placebo.

Les critères de jugement étaient la réponse au traitement (50% d'amélioration sur différentes échelles de dépression) et la rémission sous traitement (score total des différentes échelles de dépression sous un certain seuil).

Les antidépresseurs étudiés étaient des tricycliques (2), des ISRS (4), et un ISRSNA (Venlafaxine) (1). Les valeurs d'odds ratio n'atteignaient pas la significativité pour la réponse et la rémission sous traitement, une fois les différentes populations poolées.

Pour les auteurs, il existe une tendance en faveur des antidépresseurs dans la réponse au traitement, mais au plan statistique pur, la différence avec le placebo n'est pas significative.

De plus, il existe une variabilité significative dans les résultats individuels des différentes études qui ont permis la réalisation de la méta-analyse, mais également au plan méthodologique (échelles de dépression employées, antidépresseurs utilisés, critères de réponse, ...).

Commentaires

Cet article est rigoureux au plan méthodologique, le nombre de sujets disponibles pour la méta-analyse en limite la puissance, de même que les limitations pointées par les auteurs eux-mêmes.

Les résultats obtenus sont finalement assez proches des précédentes méta-analyses disponibles sur le même sujet et semblent montrer l'absence de bénéfice certain des antidépresseurs dans la prise en charge de la dépression chez le sujet dément.

Analysé par Renaud David, CMRR Nice

Mots-clés: Antidépresseurs; Démence; Revue de la littérature;

Commentaire général concernant des articles de Henry G et al et de Nelson JC et al

La tendance générale concernant l'intérêt des antidépresseurs dans la prise en charge des BPSD, basée sur l'analyse des données de la littérature incluant uniquement les essais randomisés et contrôlés (versus placebo ou autre drogue) peut se résumer ainsi :

- leur tolérance est plutôt bonne (en considérant que les antidépresseurs tricycliques, connus pour être potentiellement plus à risque d'effets indésirables, sont peu représentés dans les études considérées), par opposition aux mises en garde relatives à l'utilisation des antipsychotiques classiques et de deuxième génération, notamment chez les sujets âgés ;
- leur efficacité, selon une considération purement statistique, reste discutée, que ce soit dans leur indication initiale, à savoir le trouble dépressif, mais également dans les autres troubles du comportement, type agitation, irritabilité, etc.

Analysé par Renaud David, CMRR Nice

9. Kesler A, Vakhapova V, Korczyn AD, Naftaliev E, Neudorfer M. **Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease.** Clin Neurol Neurosurg 2011 Epub.

Analyse critique: Epaisseur rétinienne chez des patients MCI et Maladie d'Alzheimer

Synthèse

Introduction et but : La couche des fibres nerveuses de la rétine est composée d'axones qui prennent naissance dans les cellules ganglionnaires de la rétine, puis forment le nerf optique. L'amincissement de la couche des fibres nerveuses de la rétine (retinal nerve fiber layer, RNFL) pourrait ainsi représenter un biomarqueur de la dégénérescence axonale. Ce paramètre est mesurable facilement in vivo par des méthodes de tomographie en cohérence optique (optical coherence tomography, OCT). Quelques études ont suggéré un amincissement de la RNFL chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Le but de la présente étude était de comparer l'épaisseur de la RNFL entre des patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA), de Mild Cognitive Impairment (MCI) à des témoins appariés sur l'âge.

Méthodes : Les mesures de RNFL ont été effectuées grâce à un OCT, dans les 2 yeux de 30 patients atteints de MA, 24 patients atteints de MCI, et 24 témoins appariés sur l'âge.

Résultats : Globalement, l'épaisseur de la RNFL était plus faible chez les MCI et les MA que chez les témoins. La différence était plus marquée pour l'épaisseur de la RNFL dans les localisations supérieures et inférieures, tandis qu'aucune différence statistique n'était notée pour les localisations nasales et temporales. L'amincissement de la RNFL était similaire entre les cas de MA et de MCI.

Conclusion et interprétation : Cette étude confirme l'amincissement de la RNFL dans la MA et dans le MCI, suggérant que l'épaisseur de la RNFL pourrait constituer un biomarqueur précoce de dégénérescence axonale.

Commentaires

Depuis quelques années, en raison de l'arrivée de la technologie OCT, permettant des mesures automatisées et reproductibles de l'épaisseur de la RNFL, plusieurs études ont suggéré que l'épaisseur de la RNFL pourrait constituer un biomarqueur de la dégénérescence axonale, aussi bien dans la MA que dans d'autres pathologies neurodégénératives (notamment sclérose en plaque et maladie de Parkinson).

Ce biomarqueur apparaît d'autant plus intéressant qu'il est facilement mesurable, de manière totalement non invasive, et très reproductible. Les études disponibles (dont la présente étude) portent cependant sur de petites séries de patients. Il serait maintenant nécessaire de confirmer ces observations sur de grandes séries, ainsi que de déterminer si ce biomarqueur peut être prédicteur de l'évolution de la MA, grâce à des études longitudinales.

L'étude actuelle présente en outre des limites concernant l'analyse statistique (qui a pris en compte les valeurs des deux yeux de chaque sujet sans prendre en compte leur corrélation), ainsi que sur la mesure de la RNFL (utilisant un OCT de première génération, ayant une reproductibilité moindre que les OCT dit « spectral domain », disponibles depuis quelques années).

Analysé par Cécile Delcourt, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Rétine; MA; Dégénérescence axonale;

10. Rapp T, Grand A, Cantet C, Andrieu S, Coley N, Portet F, Vellas B. **Public financial support receipt and non-medical resource utilization in Alzheimer's disease results from the PLASA study.** Soc Sci Med 2011 Epub.

Analyse critique: Bénéfice d'une aide financière publique (APA) et recours aux services médico-sociaux : résultats de l'étude PLASA.

Synthèse

L'objectif de cette étude est d'analyser comment le bénéfice d'une aide financière pour la prise en charge de la dépendance (en l'occurrence l'APA) impacte la répartition entre aide professionnelle et aide informelle. Les données proviennent de l'essai contrôlé randomisé PLASA portant sur 1131 patients. Les auteurs cherchent à répondre à trois questions : quelle est l'importance de l'aide informelle dans la prise en charge d'un patient atteint de la MA ? Comment une aide financière impacte-t-elle le recours à l'aide médico-sociale (professionnelle et informelle) ? Et enfin le bénéfice d'une aide financière favorise-t-il une forme d'aide ? Le recours à l'aide formelle et informelle a été recueilli à l'aide du questionnaire RUD rempli par l'aidant principal : temps passé par l'aidant auprès du patient pour l'aide informelle et les différents types de recours professionnels (aide à domicile, repas à domicile, transports,...).

Les individus reçoivent en moyenne 139h d'aide informelle et 24h d'aide professionnelle par mois. Pour ceux ne bénéficiant pas de l'APA, ces chiffres s'établissent à respectivement 116h et 16h et à 140h et 57h pour ceux en bénéficiant. Le bénéfice de l'APA est associé avec un plus grand recours à l'aide, qu'elle soit professionnelle ou informelle. Les facteurs associés avec l'augmentation du recours sont : être un homme, être âgé de plus de 85 ans, avoir un MMSE inférieur à 20 et avoir un aidant ayant un haut niveau de revenu. Le second résultat montre que le bénéfice de l'APA diminue la proportion d'aide informelle dans le total d'aide reçus de 13,3%. Les variables d'état de santé du patient ne sont pas significatives dans le modèle. Même si le fait de bénéficier de l'APA diminue de 13% la part de l'aide informelle dans le total de la prise en charge des patients atteints de MA, celle-ci représente encore tout de même 80% de ce total. D'autre part, le bénéfice de l'APA permet une augmentation du recours à l'aide.

Ces résultats suggèrent qu'il existe un effet lié au revenu : celui-ci constituerait une barrière à l'accès à l'aide professionnelle.

Commentaires

Cet article s'inscrit dans un thème prenant de l'ampleur : l'étude de la substituabilité/complémentarité entre aide informelle et aide professionnelle. Les résultats de cette littérature sont divergents, mais de nombreux articles (anciens) ne tenaient pas compte des potentiels biais (pris en compte dans cet article).

L'aide informelle joue un rôle essentiel dans la prise en charge des personnes âgées dépendantes, mais elle constitue un lourd fardeau pour les aidants.

Cette étude souligne à la fois que les besoins des malades ne sont pas satisfaits et que même le bénéfice de l'APA ne permet pas de réduire de manière importante le rôle des aidants. Le rôle de l'aidant doit donc être au cœur des futures réformes sur la prise en charge des personnes âgées dépendantes.

Analysé par Thomas Lavaud, CMRR Aquitaine

Mots-clés: APA; PLASA; Aide financière;

11. Schrijvers EM, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. **Plasma clusterin and the risk of Alzheimer disease.** JAMA 2011 305(13):1322-6.

Analyse critique: Clusterine plasmatique et risque de Maladie d'Alzheimer

Synthèse

De nouveaux gènes de susceptibilité ont été mis en évidence récemment dans la Maladie d'Alzheimer (MA). Parmi eux, le gène CLU codant pour une apolipoprotéine J ou clusterine, a été répliqué dans plusieurs études exploratoires du génome entier sur des populations différentes. Des taux élevés de clusterine ont été dosés dans le liquide céphalorachidien de patients atteints de MA. Par ailleurs, de la clusterine a été détectée dans le lobe frontal et dans l'hippocampe de patients MA à l'autopsie. La clusterine dosée en périphérie dans le plasma pourrait être un biomarqueur, éventuellement précoce, de la MA. Dans le BiblioDémences Volume 7, Numéro 12 (décembre 2010), nous reportons une étude menée chez l'animal et chez l'homme montrant que la clusterine plasmatique était très corrélée à la pathologie amyloïde, à l'atrophie cérébrale dans la MA et à la sévérité de la MA. En revanche, les taux plasmatiques de clusterine n'étaient pas différents en moyenne chez les contrôles non déments par rapport aux MA ou aux sujets à troubles cognitifs légers (MCI), suggérant que la clusterine plasmatique n'était probablement pas un bon marqueur précoce de la MA. L'objectif de cette étude prospective longitudinale est, à nouveau, d'évaluer si la clusterine plasmatique peut servir de biomarqueur de la MA. Il s'agit d'une étude cas-cohorte menée au sein de la *Rotterdam Study*. Au 3^{ème} suivi de la cohorte (1997-1999, point de départ de cette étude), parmi les 3795 survivants ayant effectué le prélèvement sanguin, la clusterine plasmatique a été mesurée chez les 77 déments prévalents (dont 60 MA), et chez 926 participants non déments tirés au sort, constituant l'échantillon à risque de démence incidente. Parmi eux, 61 sont devenus déments au cours des 8 années de suivi (52 MA). Enfin, la clusterine a aussi été dosée au 3^{ème} suivi chez tous les participants devenus déments dans les 8 ans, de sorte que l'étude comportait, au total, 237 cas incidents de démence (208 MA). En transversal (analyses basées sur 60 cas prévalents de MA), une concentration plasmatique plus élevée de clusterine était associée à une probabilité plus élevée d'être MA (augmentation de risque de 50 % pour chaque augmentation d'un écart-type de clusterine plasmatique). La clusterine plasmatique était inversement corrélée aux scores MMSE chez les MA mais pas chez les contrôles non déments. En revanche, en longitudinal (analyses basées sur 208 cas incidents de MA), la clusterine plasmatique n'était pas associée à un risque plus élevé de développer une MA dans les 8 années suivant le dosage. En conclusion, la clusterine plasmatique était associée à la prévalence et à la sévérité de la MA, mais pas à l'incidence de la MA à 8 ans.

Commentaires

Ces résultats issus d'une grande cohorte combinés avec ceux de l'étude précédente mentionnée en introduction suggèrent indiscutablement que l'augmentation de l'expression de la clusterine, que l'on retrouve en périphérie, serait davantage une conséquence qu'une cause de la MA. Elle pourrait être le marqueur d'un mécanisme de neuroprotection activé en réaction à la neurodégénérescence en cours. Le rôle de la clusterine dans la clairance de l'A β et dans l'inhibition de l'apoptose a d'ailleurs été montré in vitro et in vivo. La clusterine plasmatique ne servira donc pas de marqueur précoce de la MA.

Analysé par Cécilia Samieri, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Clusterine plasmatique; MA;

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

La nouvelle adresse de la base vous sera communiquée sous peu.

1. Abe N, Fujii T, Nishio Y, Iizuka O, Kanno S, Kikuchi H, Takagi M, Hiraoka K, Yamasaki H, Choi H, Hirayama K, Shinohara M, Mori E. **False item recognition in patients with Alzheimer's disease.** Neuropsychologia 2011 Epub.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés Cognition; MA; Mémoire; mémoire épisodique;

2. Abner EL, Kryscio RJ, Schmitt FA, Santacruz KS, Jicha GA, Lin Y, Neltner JM, Smith CD, Van Eldik LJ, Nelson PT. **"End-Stage" Neurofibrillary Tangle Pathology in Preclinical Alzheimer's Disease: Fact or Fiction?** J Alzheimers Dis 2011 Epub.

Analysé par Claire Boutoleau-Bretonnière et Thibaud Lebouvier, CMRR Nantes

Mots-clés Pathologie neurofibrillaire; MA; Autopsie;

3. Al Hazzouri AZ, Haan MN, Kalbfleisch JD, Galea S, Lisabeth LD, Aiello AE. **Life-Course Socioeconomic Position and Incidence of Dementia and Cognitive Impairment Without Dementia in Older Mexican Americans: Results From the Sacramento Area Latino Study on Aging.** Am J Epidemiol 2011 Epub.

Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR Aquitaine

Mots-clés Démence; SALSA; Facteurs socio-économiques; Etats-Unis;

4. Belleville S, Clement F, Mellah S, Gilbert B, Fontaine F, Gauthier S. **Training-related brain plasticity in subjects at risk of developing Alzheimer's disease.** Brain 2011 Epub.

Analysé par Hind Mokry, CMRR Aquitaine

Mots-clés Plasticité cérébrale; MCI; Cognition;

5. Boustani MA, Justiss MD, Frame A, Austrom MG, Perkins AJ, Cai X, Sachs GA, Torke AM, Monahan P, Hendrie HC. **Caregiver and Noncaregiver Attitudes Toward Dementia Screening.** J Am Geriatr Soc 2011 Epub.

Analysé par Jean Bouisson, CMRR Aquitaine

Mots-clés Aidant, Démence; Dépistage;

6. Bunce D, Anstey KJ, Burns R, Christensen H, Easta S. **Does possession of apolipoprotein E delta4 benefit cognitive function in healthy young adults?** Neuropsychologia 2011 Epub.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés Apolipoprotéine E; Cognition;

7. Edgeworth JA, Farmer M, Sicilia A, Tavares P, Beck J, Campbell T, Lowe J, Mead S, Rudge P, Collinge J, Jackson GS. **Detection of prion infection in variant Creutzfeldt-Jakob disease: a blood-based assay.** Lancet 2011;377(9764):487-93.

Analysé par Maïté Formaglio, CMRR de Lyon

Mots-clés Creutzfeldt-Jakob; Prion; Détection;

8. Elamin M, Phukan J, Bede P, Jordan N, Byrne S, Pender N, Hardiman O. **Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia.** Neurology 2011;76(14):1263-9.

Analysé par Florence Perrein, CMRR de Lorraine

Mots-clés SLA; Démence; Survie;

9. Fisher GG, Franks MM, Plassman BL, Brown SL, Potter GG, Llewellyn D, Rogers MA, Langa KM. **Caring for Individuals with Dementia and Cognitive Impairment, Not Dementia: Findings from the Aging, Demographics, and Memory Study.** J Am Geriatr Soc 2011;59(3):488-494.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR Aquitaine

Mots-clés Aging, Demographics and Memory Study; Etats-Unis; Prise en charge; Démence;

10. Gaenslen A, Swid I, Liepelt-Scarfone I, Godau J, Berg D. **The patients' perception of prodromal symptoms before the initial diagnosis of Parkinson's disease.** Mov Disord 2011 Epub.

Analysé par François Tison, CMRR Aquitaine

Mots-clés Parkinson; Diagnostic;

11. Gupta VB, Laws SM, Villemagne VL, Ames D, Bush AI, Ellis KA, Lui JK, Masters C, Rowe CC, Szeoke C, Taddei K, Martins RN. **Plasma apolipoprotein E and Alzheimer disease risk: The AIBL study of aging.** Neurology 2011;76(12):1091-1098.

Analysé par Catherine Féart, CMRR Aquitaine

Mots-clés Apolipoprotéine E; MA;

12. Hollingworth P, Harold D, Sims R, Gerrish A, Lambert JC, Carrasquillo MM, et al. **Common variants at ABCA7, MS4A6A/MS4A4E, EPHA1, CD33 and CD2AP are associated with Alzheimer's disease.** Nat Genet 2011 Epub.

Analysé par Cécilia Maubaret, CMRR Aquitaine

Mots-clés Génétique; MA;

13. Plassman BL, Langa KM, McCammon RJ, Fisher GG, Potter GG, Burke JR, Steffens DC, Foster NL, Giordani B, Unverzagt FW, Welsh-Bohmer KA, Heeringa SG, Weir DR, Wallace RB. **Incidence of dementia and cognitive impairment, not dementia in the united states.** Ann Neurol 2011 Epub.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés Démence; Incidence; Etats-Unis; Health and Retirement Study;