

BiblioDémences

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

Volume 9, Numéro 4 (avril 2012)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 18

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

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



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

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

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

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

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

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

Analyse critique (titre traduit, synthèse, commentaires)



Intérêt pour Memento

Analysé par (lecteur de l'article)

Mots-clés

1. Beach TG, Monsell SE, Phillips LE, Kukull W. **Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at national institute on aging Alzheimer disease centers, 2005-2010.** J Neuropathol Exp Neurol 2012 71(4):266-73.

Analyse critique: Exactitude du diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer dans les centres du *National Institute on Aging. Alzheimer Disease* de 2005 à 2010.

Synthèse

Les auteurs ont étudié à partir de la base de données de l'ensemble des 30 *Alzheimers Disease Centers* des Etats-Unis, qui correspondent à nos CMRR, l'exactitude des diagnostics cliniques de maladie d'Alzheimer (MA) en prenant comme *gold standard* le diagnostic neuropathologique.

Ils ont étudié 919 sujets qui ont eu au moins une évaluation clinique et qui ont été autopsiés ayant eu un diagnostic clinique de démence (526 MA probable, 122 MA possible et 271 non MA). A l'examen neuropathologique, le score médian de densité de plaques neuritiques et le stade de Braak étaient significativement différents avec des scores progressivement de plus en plus bas entre les sujets Alzheimer probable puis Alzheimer possible et enfin sans MA. Selon les classifications neuropathologique et clinique utilisées, la sensibilité variait de 70,9 % à 87,3 % et la spécificité de 44,3 % à 70,8 %.

Les classifications utilisées pour optimiser la sensibilité (70,9 %) et la spécificité (70,8 %) étaient un diagnostic clinique de MA probable et un diagnostic neuropathologique avec une densité de plaques neuritiques modérée ou fréquente et un stade de Braak entre III et VI (avec une valeur prédictive positive de 83,3 %).

Sur les 526 sujets diagnostiqués cliniquement comme ayant une MA probable, 438 avaient une confirmation neuropathologique de MA et 88 ne présentaient pas les critères neuropathologiques de MA.

Commentaires

En considérant seulement comme MA les sujets diagnostiqués cliniquement MA probable et en ayant une définition assez large du diagnostic neuropathologique de MA on arrive à optimiser les valeurs de sensibilité et spécificité avec une valeur prédictive positive de 83,3 % (si le diagnostic clinique de MA est porté, la probabilité d'avoir une MA neuropathologique est de 83,3 %).

Les auteurs nous démontrent bien que l'exactitude diagnostique dépend donc des définitions cliniques et neuropathologiques utilisées. Cette étude pose ainsi le problème de quels critères neuropathologiques utilisés comme *gold standard* ! A ce jour, les critères utilisés aux Etats-Unis sont les critères NIA-Reagan qui permettent de classer les sujets avec des probabilités de MA faibles, intermédiaires ou élevées.

Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Diagnostic clinique, Diagnostic neuropathologique, Alzheimer

2. Cramer PE, Cirrito JR, Wesson DW, Lee CY, Karlo JC, Zinn AE, Casali BT, Restivo JL, Goebel WD, James MJ, Brunden KR, Wilson DA, Landreth GE. **ApoE-directed therapeutics rapidly clear beta-amyloid and reverse deficits in AD mouse models.** Science 2012;335(6075):1503-6.

Analyse critique: Une thérapeutique liée à ApoE élimine rapidement la β -amyloïde et réverse les déficits de souris modèles de Maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Contexte : L'apolipoprotéine E (ApoE) agit normalement pour aider à la formation de vésicules lipoprotéiques de haute densité (HDL) qui favorise la dégradation des formes solubles d'amyloïde-b (Ab). L'expression de l'ApoE est sous la régulation de facteurs de transcription (PPAR γ , récepteurs des proliférateurs de peroxyosomes, LXR Liver X receptor et RXR, récepteurs des rétinoïdes). L'hypothèse des auteurs était que stimuler l'activité transcriptionnelle des RXR pouvait induire une augmentation de l'expression d'ApoE et faciliterait la clearance d'Ab, comme ce qui a été observé en stimulant LXR et PPAR. Méthodes : L'agoniste des RXR, le bexarotène, est hautement spécifique, traverse la barrière hémato-encéphalique et est sans danger : cette molécule est déjà utilisée dans le traitement des cancers. L'effet du bexarotène, administré par voie orale, a été notamment évalué sur des souris modèles de MA (mutations APP et PS1, N=5 par groupe). Résultats : L'administration orale de bexarotène est associée à une diminution des niveaux d'Ab (Ab40 et 42) dans le liquide interstitiel cérébral de 25 % en 24h. L'effet d'une dose se prolonge jusqu'à 72 h et le retour à un niveau basal est observé 84h après le traitement. Cet effet est observé chez les souris APP/PS1 (souris de deux mois, modèles de MA), C57Bl/6 (non modèle de MA) mais pas chez des souris ApoE^{-/-}, suggérant que la clearance des peptides Ab nécessitait l'ApoE. Dans le cortex et l'hippocampe, le bexarotène induit une rapide disparition des plaques diffuses et compactes d'Ab parallèlement à l'augmentation de l'expression de l'ApoE. Chez des souris âgées de 11 mois présentant plus de plaques amyloïdes, un traitement de sept jours de bexarotène diminue significativement les niveaux d'Ab 40 et 42 solubles et insolubles et diminue de 50 % le nombre de plaques amyloïdes. Ce traitement induit également une augmentation parallèle de l'expression d'ApoE, des niveaux de transporteurs du cholestérol et des HDL. L'efficacité du bexarotène est donc mise en évidence à la fois aux stades précoce et tardif de la maladie. De plus, l'administration de bexarotène pendant sept jours à des souris de six et 11 mois corrige les déficits cognitifs et de mémoire observés dans un contexte de stress conditionné. Cet effet est également observé chez des souris de six mois traitées pendant trois mois, et chez un modèle agressif de MA où les souris présentent après traitement de meilleures performances au test de la piscine de Morris. Enfin, les troubles de comportements sociaux et des capacités olfactives des animaux, corrélés aux dépôts amyloïdes, sont en partie corrigés après neuf jours de traitement au bexarotène chez des souris de 12-14 mois.

Commentaires

Dans l'ensemble, ces résultats sont spectaculaires, notamment en raison de la rapidité d'action du bexarotène. Ces résultats encourageants sont pourtant à nuancer puisque de nombreux travaux et traitements ont déjà mis en évidence une diminution de la charge amyloïde dans le cerveau de souris, mais n'ont pas permis de progresser sur la diminution du risque de MA. D'un point de vue mécanistique, ces résultats sont en faveur d'un rôle des récepteurs des rétinoïdes dans les processus neuropathologiques qui mènent à la MA. Chez les sujets âgés, il a été observé une diminution de l'expression des RAR γ (récepteurs des rétinoïdes) au niveau périphérique, qui suggère que cette voie de signalisation est impliquée dans les processus du vieillissement normal, mais très peu de données sont actuellement disponibles chez des sujets MA. Ces travaux incitent maintenant à poursuivre les recherches sur l'analyse des relations entre rétinoïdes et risque de MA, au niveau nucléaire notamment et en lien avec les facteurs de susceptibilité génétique connus.

Analysé par Catherine Féart, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Bexarotène, Thérapeutique, ApoE, Alzheimer

3. Crutch SJ, Lehmann M, Schott JM, Rabinovici GD, Rossor MN, Fox NC. **Posterior cortical atrophy**. *Lancet Neurol* 2012 11(2):170-8.

Analyse critique: Atrophie corticale postérieure

Synthèse

L'atrophie corticale postérieure (ACP) est une pathologie dégénérative qui se manifeste cliniquement par des déficits sélectifs visuo-spatiaux et des déficits cognitifs qui dépendent des régions pariétales, occipitales et occipito-temporales. Malgré sa description depuis plus de 20 ans, le syndrome reste mal connu et le retard au diagnostic reste important.

Les auteurs font la revue des aspects cliniques, épidémiologiques, génétiques et neuropathologiques des ACP, aussi appelées syndrome de Benson, ou variant visuel de la maladie d'Alzheimer. L'incidence et la prévalence de l'ACP ne sont pas connues. L'âge de début est plus jeune que celui de la MA typique, entre 50 et 65 ans le plus souvent. Une prédominance féminine a été rapportée par certains. Les déficits neuropsychologiques comportent anomalies visuospatiales et visuoperceptuelles, alexie, et éléments des syndromes de Balint (simultagnosie, apraxie oculomotrice, ataxie optique, agnosie environnementale) et de Gerstmann (acalculie, agraphie, agnosie digitale, indistinction droite/gauche). Des déficits de mémoire de travail et une apraxie ont aussi été notés. La mémoire, le langage et les fonctions exécutives, parfois nettement épargnés en début de maladie, se détériorent ensuite pour aboutir à un tableau démentiel complet.

Il y a très souvent une atteinte plus ou moins marquée des fonctions visuelles basiques (discrimination de points, couleurs, mouvements etc.). Tous ces déficits existent en combinaison variable. Le tableau clinique dépend de la durée d'évolution et des capacités d'adaptation du patient, souvent qualifié d'anxieux, déprimé voire simulateur au début. Les patients sont souvent confiés d'abord aux ophtalmologistes du fait de leur plainte : difficultés de lecture, de jugement des distances (escaliers).

En imagerie, on retrouve l'atrophie des régions occipitales et pariétales (plus marquée que dans la MA), puis temporales (moins marquée que dans la MA), souvent asymétriques. Dans l'ensemble le chevauchement des aspects atrophiques est important avec la MA classique, ce qui suggère un continuum entre différents phénotypes de MA. Il existe généralement un marquage PIB, non différent de la MA typique.

La génétique serait à peu près la même que celle de la MA typique, avec un pourcentage d'antécédents familiaux de démence non différent. Par contre la fréquence basse d'ApoE4 dans les ACP est parfois notée, due aux pathologies autres que la MA, ou à une vraie hétérogénéité génétique. La neuropathologie est le plus souvent de type Alzheimer, sinon démence à corps de Lewy ou démence cortico-basale, prion ou gliose sous-corticale. La distribution des lésions est parfois surtout postérieure, souvent non différente de celle de la MA.

Enfin les études utilisant les biomarqueurs du LCR ont le plus souvent retrouvé un profil de type Alzheimer. Il existe deux propositions de critères qui ne font pas l'objet d'un large consensus et non validés. Ces critères reprennent les principaux signes cliniques évoqués ci-dessus, de début progressif et d'évolution insidieuse mentionnant la relative préservation de la mémoire au début.

Il n'y a pas d'étude de l'efficacité des anticholinestérasiques sur les ACP, pourtant utilisés, à juste titre, dans cette indication. Les thérapeutiques non médicamenteuses, surtout chez ces patients souvent conscients de leurs difficultés, et le support psychologique, sont utiles. Les groupes de soutien peuvent permettre de sortir de l'isolement, de partager des solutions pour faire face aux difficultés.

Commentaires

On ne peut résumer que les grandes lignes d'une revue et l'article mérite d'être lu dans son entier par toute consultation mémoire. En effet, une consultation spécialisée ne doit pas méconnaître ce syndrome relativement rare. Dans les nouveaux critères de maladie d'Alzheimer, l'ACP est mentionnée comme présentation atypique possible.

Les différents signes ont été très bien décrits en français par B. Croisile et coll. ainsi que la façon de les rechercher cliniquement [B. Croisile Le syndrome de Benson ou atrophie corticale postérieure *Neurology* 2008 ; 11 (111)].

On retiendra de cette très bonne revue la nécessité de valider des critères sur des séries plus larges, les critères proposés étant jusqu'alors basés sur l'expérience d'une équipe.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Atrophie corticale postérieure, Revue de la littérature

4. Driver JA, Beiser A, Au R, Kreger BE, Splansky GL, Kurth T, Kiel DP, Lu KP, Seshadri S, Wolf PA. **Inverse association between cancer and Alzheimer's disease: results from the Framingham Heart Study.** BMJ 2012 344:e1442.

Analyse critique: Association inverse entre cancer et maladie d'Alzheimer : résultats de l'étude Framingham

Synthèse

Deux études prospectives antérieures suggèrent une association inverse entre cancer et Alzheimer qui pourrait passer par des gènes communs ou voies métaboliques communes s'exprimant dans des directions opposées, entraînant une prolifération cellulaire incontrôlée dans le cancer et une neurodégénérescence (avec apoptose) dans l'Alzheimer. Les résultats de ce papier sont basés sur la *Framingham Study*. Deux analyses sont réalisées :

- 1) le risque de survenue de démence/maladie d'Alzheimer (MA) incidente au cours de 22 ans de suivi (suivi moyen 10 ans) selon la présence ou non de cancer (en tenant compte des cancers survenus au cours du suivi). Analyse réalisée chez 1278 participants, 423 (33 %) avec un cancer soit initialement (n=176) soit au cours du suivi (n=247), et 323 démences (dont 257 MA) au cours du suivi. Les auteurs trouvent un risque diminué de MA probable, significatif pour les cancers tous types et les cancers liés au tabac dans un modèle ajusté sur âge, sexe et tabac. Mais ce risque devient non significatif après ajustement sur éducation et apoE4. Les risques sont non significatifs pour MA possibles et démences toutes causes.

- 2) le risque de survenue de cancer selon la présence d'une démence/MA. Cette analyse est réalisée dans un cas témoin niché dans la cohorte, incluant 495 cas de démence (376 MA, dont 327 probables et seulement 49 possibles) et trois témoins par cas. Le risque de cancer est diminué, quel que soit le type de démence et quel que soit le type de cancer analysé (tous types, lié au tabac ou non). Les modèles sont ajustés sur tabac et Indice de Masse Corporelle (en plus de l'âge et du sexe).

Commentaires

Il est surprenant que les résultats soient présentés sous cette forme dans le BMJ. En effet seul le risque diminué de MA probable est repris dans le résumé et en discussion. La perte de significativité du risque après ajustement sur éducation et ApoE4 n'est pas discutée. Les auteurs se retranchent derrière un manque de puissance (car "perte" de 237 participants n'ayant pas ces variables d'ajustement disponibles), pas forcément réaliste étant donné les effectifs et qui aurait pu être évalué. Le nombre restreint de facteurs d'ajustement (pas d'ajustement sur les facteurs vasculaires, socio-économiques) est également surprenant, avec des ajustements différents dans les deux analyses.

Dans la 1ère analyse les auteurs font des analyses de sensibilité pour s'affranchir du risque de mortalité sélective (mortalité plus importante chez les cancers qui pourrait expliquer le moindre risque de MA). Par contre dans l'analyse du risque de cancer chez les déments, on aurait aimé avoir une idée de la mortalité des déments et des contrôles mais aucune durée de suivi n'est présentée. Les auteurs discutent un problème de sous-diagnostic probable de cancer chez les déments (cancers diagnostiqués lors de dépistage de routine moins fréquent chez les déments que les contrôles), mais n'expliquant d'après eux qu'une partie des résultats. Cette association inverse reflète peut-être la réalité et les auteurs évoquent la protéine Pin1 comme mécanisme potentiel. Mais plusieurs autres explications peuvent exister, que ces résultats ne permettent pas d'écarter de façon satisfaisante : 1) un sous-diagnostic de MA chez les cancéreux ; 2) une mortalité augmentée chez les cancéreux et chez les MA ; 3) des facteurs de risque communs non pris en compte ; 4) une sélection par la mort de "super résistants" de cancer, moins à risque d'autres pathologies.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Cancer, Alzheimer, Démence, Framingham

5. Galasko DR, Peskind E, Clark CM, Quinn JF, Ringman JM, Jicha GA, Cotman C, Cottrell B, Montine TJ, Thomas RG, Aisen P. **Antioxydants for Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial With Cerebrospinal Fluid Biomarker Measures.** Arch Neurol 2012 Epub.

Analyse critique: Des antioxydants pour la maladie d'Alzheimer. Un essai clinique randomisé avec des mesures de biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien.

Synthèse

La maladie d'Alzheimer (MA) est associée à une exacerbation du stress oxydant qui accompagne le vieillissement. Cet essai randomisé de traitement de la MA avec des combinaisons d'antioxydants repose sur l'hypothèse que si ces molécules ont un effet sur les mécanismes physiopathologiques de la MA, ceci doit se refléter au niveau des biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). En plus des classiques vitamines anti-oxydantes E et C, cet essai a utilisé l'acide alpha-lipoïque, un coenzyme mitochondrial qui exerce une activité anti-oxydante et le co-enzyme Q (CoQ) qui aide à protéger la mitochondrie contre les espèces réactives de l'oxygène générées pendant le métabolisme oxydatif. L'étude ADCS (*Alzheimer's Disease Cooperative Study*) *Antioxidant Biomarker* est un essai randomisé en double-aveugle contre placebo multicentrique qui a inclus des patients avec une MA probable, un MMS ≥ 16 , âgés de 50 à 85 ans, et traités de façon stable avec un inhibiteur de la cholinestérase, de la mémantine ou les deux depuis au moins trois mois. Les 78 participants ont été affectés au hasard à l'un des trois bras de traitement, pendant 16 semaines : soit 800 UI de vitamine E plus 500 mg de vitamine C plus 900 mg d'acide alpha-lipoïque (E/C/ALA), soit 400 mg de CoQ, soit un placebo. Le critère de jugement principal était le niveau de quatre biomarqueurs dans le LCR : Abeta-42, tau, tau phosphorylée (P-tau) et F2-isoprostanés, un marqueur du stress oxydant. Les critères de jugement secondaires étaient l'évolution du MMS et de l'autonomie pour les activités de la vie quotidienne (échelle ADCS-ADL). Le score au MMS a décliné plus fortement dans le groupe E/C/ALA comparativement au placebo. Il n'y avait pas de différence significative entre groupes pour l'ADCS-ADL malgré une tendance à un plus grand déclin dans le groupe E/C/ALA. Les biomarqueurs du LCR ont été mesurés chez 66 sujets : il n'y avait pas de différence d'évolution entre les trois groupes pour l'Abeta42, tau et P-tau. Le niveau des F2-isoprostanés a diminué en moyenne de 19 % dans le groupe E/C/ALA mais pas dans les deux autres groupes.

Commentaires

L'effet observé de la combinaison d'anti-oxydants E/C/ALA sur le déclin cognitif est contraire à celui attendu, malgré un impact favorable sur le marqueur de stress oxydant dans le LCR et l'absence d'impact sur les biomarqueurs Abeta et tau. Ceci suggère que la combinaison d'anti-oxydants administrée dans cet essai n'a pas eu d'impact sur la voie amyloïdogénique ni la pathologie tau. On se retrouve une fois de plus devant des résultats discordants entre des études épidémiologiques d'observation qui suggèrent un effet bénéfique des aliments riches en anti-oxydants (fruits et légumes) contre le déclin cognitif et les études d'intervention. Les doses d'anti-oxydants données dans cet essai sont très supérieures à celles que peut apporter l'alimentation ainsi qu'aux apports nutritionnels conseillés. Des doses encore plus élevées (2000 UI par jour de vitamine E) avaient été utilisées dans d'autres essais, sans bénéfice clinique probant. De telles doses peuvent même s'accompagner d'une mortalité accrue, comme l'ont montré des meta-analyses récentes.

En conclusion, cet essai ne justifie pas d'utiliser cette combinaison d'anti-oxydants dans le traitement de la MA et inciterait même au contraire à la plus extrême prudence avec ce type de suppléments étant donné son impact délétère sur l'évolution cognitive.

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Antioxydants, Alzheimer, Biomarqueurs, LCR, Essai clinique

6. Hornberger M, Piguet O. **Episodic memory in frontotemporal dementia: a critical review.** Brain 2012 135(Pt 3):678-92.

Analyse critique: Mémoire épisodique dans la démence fronto-temporale : une revue critique.

Synthèse

Cet article offre une présentation synthétique des troubles de la mémoire épisodique dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale (DLFT) dans ses trois formes : la variante comportementale de la démence fronto-temporale, l'aphasie progressive et la démence sémantique. Pour chacune d'entre elles, les auteurs distinguent les données relatives à la mémoire rétrograde (souvenirs de faits ayant eu lieu avant la survenue de la pathologie) et celles concernant la mémoire antérograde (capacité à mémoriser des événements nouveaux). Ainsi, pour ce qui est de la mémoire rétrograde, les auteurs soulignent que si dans la démence sémantique, la prépondérance de l'altération de la mémoire sémantique comparativement à la mémoire épisodique est au cœur de la sémiologie, la mémoire épisodique n'est probablement pas totalement indemne. Les études sur de très petits groupes ou en cas uniques rapportent une préservation de la mémoire épisodique rétrograde mais les études ayant porté sur des séries de patients plus importantes montrent quant à elles un gradient temporel à savoir, un déficit de rappel des souvenirs anciens avec une préservation des souvenirs récents. Dans l'aphasie progressive, les études sont très rares (en raison de la difficulté d'évaluer la mémoire épisodique en présence de troubles phasiques majeurs) ; les quelques études disponibles seraient en faveur d'une préservation de la mémoire épisodique rétrograde. Enfin dans la démence fronto-temporale comportementale, les études montrent une atteinte de la mémoire rétrograde (sans gradient temporel) qui se limiterait toutefois à un déficit d'accès s'expliquant par l'atteinte des aires préfrontales empêchant les processus de rappel stratégique d'opérer de manière efficiente. Pour ce qui est de la mémoire antérograde, les auteurs soulignent qu'elle est altérée dans la démence sémantique, mais que la mise en évidence d'une altération/préservation est toutefois dépendante du matériel à mémoriser comme le montrent par exemple les études rapportant de bonnes performances chez ces patients dans les tâches qui consistent à mémoriser des lieux. Dans l'aphasie progressive, toujours en raison du manque d'études, les résultats se limitent à quelques études montrant des troubles de la mémoire de travail. Enfin dans la démence fronto-temporale comportementale, les résultats sont contradictoires et témoignent de la variabilité des déficits de mémoire épisodique antérograde rencontrés pouvant aller d'une totale préservation à une altération aussi massive que celle rencontrée dans la maladie d'Alzheimer.

Commentaires

S'il nous arrive, par souci de simplification, d'être tenté de résumer la neuropsychologie des DLFT en les définissant comme un syndrome dysexécutif avec relative préservation de mémoire épisodique par opposition à la maladie d'Alzheimer, cette revue de la littérature souligne toutes les nuances qu'il faut apporter à cette assertion bien trop schématique et illustre la variabilité de l'atteinte mnésique entre les trois formes de DLFT mais également au sein d'un même sous-type.

A tous ceux qui s'intéressent aux DLFT, cette revue est à conseiller sans aucun doute.

Analysé par Hélène Amieva, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Démence fronto-temporale, Mémoire épisodique, Dégénérescence lobaire fronto-temporale, Aphasie progressive, Démence sémantique, Revue de la littérature

7. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S, Olfson M, Avorn J, Levin R, Lucas JA, Schneeweiss S. **Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study.** BMJ 2012 344:e977.

Analyse critique: Risque différentiel de décès chez des résidents âgés en institution sous médicaments antipsychotiques spécifiques : étude de cohorte en population.

Synthèse

Justification : malgré les mises en garde justifiées de l'administration étasunienne, l'utilisation d'antipsychotiques dans les maisons de retraite demeure considérable.

Objectif : évaluer les risques de mortalité associés à l'utilisation de différents antipsychotiques chez des personnes âgées vivant en institution. Méthodes : 75 445 usagers incidents d'antipsychotiques (haloperidol, aripiprazole, olanzapine, quetiapine, risperidone, ziprasidone) âgés de plus de 65 ans, éligibles à Medicaid et Medicare et vivant en institution entre 2001 et 2005 ont participé à l'étude. Les données sont issues de différentes bases de données nationales. Des modèles de Cox ont permis de comparer les 180 jours à risque de mortalité (toutes causes et spécifique) pour chaque antipsychotique, avec ajustement sur les facteurs de confusion (facteurs cliniques, sociodémographiques et environnementaux).

Résultats : en comparaison avec la risperidone, les personnes sous haloperidol avaient un risque de mortalité accru (HR=2,07 [1,89-2,26]) et celles sous quetiapine un risque diminué (0.81 [0.75-0.88]). Les effets étaient plus forts peu de temps après le début du traitement, se maintenaient après ajustement de la dose et étaient observés pour toutes les causes de décès. Aucune différence cliniquement significative n'a été observée pour les autres antipsychotiques. Ces résultats n'étaient pas impactés par la présence d'une démence ou de troubles du comportement. Finalement, une relation dose-effet était observée pour tous les antipsychotiques à l'exception de la quetiapine.

Conclusion : bien que ces résultats ne puissent prouver la causalité et que la confusion résiduelle n'ait pu être totalement écartée, ils associent un risque de mortalité à l'usage d'antipsychotiques chez les personnes âgées, renforçant l'impératif d'un usage ciblé. En effet, le risque de mortalité lié à l'usage d'antipsychotiques est augmenté avec de plus fortes doses et semble plus important pour l'haloperidone et moindre pour la quetiapine.

Commentaires

Un échantillon conséquent a permis de restreindre l'étude aux seuls usagers incidents sans compromettre la puissance de l'étude, permettant une évaluation des risques sur la durée d'utilisation, et évacuant le biais qu'aurait pu induire un traitement antérieur à l'inclusion sur les caractéristiques des sujets. Une méthode statistique originale et robuste a été utilisée pour atténuer la confusion (facteurs prédéfinis et proxy pour les facteurs non observés par ajustement d'un score de propension). Cependant, un manque de complétude des ordonnances prescrites non négligeable, l'usage souvent occasionnel des antipsychotiques et d'éventuels ajustements de dosage en cours de traitement, malgré une forte adhésion au traitement et un suivi étroit des patients, pourraient être à l'origine d'erreurs de classification de l'état de l'exposition des sujets. Par ailleurs, la restriction de l'échantillon aux bénéficiaires de Medicaid interroge sur la validité externe de l'étude. En l'absence de traitement efficace et sûr, les antipsychotiques continueront à être utilisés largement malgré le manque d'évaluation pharmacologique. Loin d'apporter des résultats de cette envergure, cette étude peut contribuer à la prise de décision du praticien face à un traitement qui parfois s'impose, en privilégiant une prescription aux doses minimales, un suivi étroit du patient appuyé en début de traitement et des antipsychotiques moins préjudiciables comme la quetiapine.

Analysé par Arlette Edjolo, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Antipsychotiques, Quétiapine, Mortalité, Personnes âgées, Démence

8. Joling KJ, van Marwijk HW, Smit F, van der Horst HE, Scheltens P, van de Ven PM, Mittelman MS, van Hout HP. **Does a family meetings intervention prevent depression and anxiety in family caregivers of dementia patients? A randomized trial.** PLoS One 2012 7(1):e30936.

Analyse critique: Une intervention basée sur des réunions familiales prévient-elle la dépression et l'anxiété chez les aidants familiaux de patients Alzheimer ? Etude randomisée.

Synthèse

Introduction: Les aidants familiaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer ont un risque accru de développer une dépression ou une anxiété. Des programmes d'intervention multi-composite ont montré leur efficacité. Par-contre, l'impact sur la dépression et l'anxiété d'interventions basées seulement sur des réunions de famille n'a pas été évalué. Cette étude évalue les effets préventifs de réunions de famille sur les aidants de patients Alzheimer vivant à domicile.

Méthodes: Une étude multicentrique randomisée a été conduite parmi 192 aidants de patients atteints d'Alzheimer et vivant à domicile. Aucun des aidants n'avait de dépression ou d'anxiété à l'inclusion. Le groupe interventionnel (n=96) avait deux sessions individuelles et quatre réunions de famille tous les 2 à 3 mois en un an, les autres (n=96) avaient une prise en charge usuelle. Les sessions consistaient dans l'apprentissage de techniques psycho-éducatives. A 12 mois, ont été évalués l'incidence d'une dépression ou d'une anxiété clinique, les modifications des symptômes anxieux et dépressifs, le fardeau de l'aidant et la qualité de vie.

Résultats: Des symptômes dépressifs ou anxieux sont apparus chez 72 des 192 aidants. L'intervention n'était pas supérieure à la prise en charge usuelle pour réduire le risque de survenue d'une dépression ou d'une anxiété ni pour réduire les symptômes anxieux ou dépressifs. Le fardeau de l'aidant n'a pas été réduit, il n'a pas été noté d'amélioration de leur état de santé en relation avec leur qualité de vie.

Conclusion : Cette étude ne montre pas d'effet bénéfique préventif sur l'état de santé mental des aidants familiaux. D'autres études devraient déterminer si ce type d'intervention est plus efficace si elle est réalisée à une fréquence plus rapprochée quand elles sont appliquées à but thérapeutique ou sur une population plus ciblée.

Commentaires

L'absence d'efficacité de ce type de prise en charge était prévisible. Les réunions étaient espacées. Seules 44 personnes sur les 96 ont complété l'ensemble de la prise en charge.

Moins d'un tiers des aidants susceptibles de participer ont accepté d'être inclus, ce qui a pu influencer sur les résultats ; beaucoup utilisaient déjà d'autres services.

La disparité des familles et leurs attentes n'ont pas été prises en compte et cela a pu participer à l'absence de mise en évidence de différence.

Analysé par Isabelle LANDRIN, CMRR de Rouen

Mots-clés: Aidants, Dépression, Anxiété

9. Le Duff F, Develay AE, Quetel J, Lafay P, Schuck S, Pradier C, Robert P. **The 2008-2012 French Alzheimer Plan: Description of the National Alzheimer Information System.** J Alzheimers Dis 2012 29(4):891-902.

Analyse critique: Le plan Alzheimer 2008-2012 : description du système d'information national sur la maladie d'Alzheimer

Synthèse

L'article décrit la constitution de la banque nationale Alzheimer (BNA) et présente les premières données synthétisées pour l'année 2010. Sur les 427 centres mémoire, 320 ont fourni au moins une information à la BNA (corpus minimum d'information Alzheimer). Les informations de 118 776 patients ont ainsi été envoyées représentant 199 113 CIMA. L'âge moyen des patients était de 77,4 ans (82,2 ans pour les malades d'Alzheimer et 79,5 ans pour les patients souffrant d'autres troubles démentiels et 75 ans pour les patients MCI). 27,3 % des individus avaient un diagnostic de MA, 20,1 % présentaient une maladie apparentée, 25,8 % avaient un diagnostic en attente et 8,4 % étaient MCI. Le MMS moyen des patients MA était de 16,8 et de 18,8 pour les maladies apparentées. 87 % des patients suivis par des neurologues libéraux avaient été orientés par leur médecin généraliste, contre 66,7 % pour les consultations mémoire et 50,4 % pour les CMRR. Près d'un tiers des sujets quel que soit le diagnostic vivait seul à leur domicile, 16 % des malades d'Alzheimer ou de troubles apparentés vivaient en EHPAD.

Commentaires

Ces premiers résultats sont à interpréter avec précaution, en effet, les CMRR ont été les premiers centres à participer à la BNA et leur volume d'activité est y surreprésenté. Les patients consultant en CMRR étant à un stade certainement plus avancé que ceux consultant chez les neurologues libéraux, la BNA sur l'année 2010 ne fournit pas encore de données représentatives des patients consultant les centres mémoire (MMSE moyen des patients MA entre CMRR = 17,1, entre CM = 16,8 et pour les neurologues libéraux = 17,6). A terme, le caractère prospectif des données de la BNA pourra fournir des données intéressantes sur le parcours de soins des patients une fois diagnostiqués, selon la pathologie, la sévérité de la maladie et le lieu de vie.

Analysé par Clément Pimouguet, CMRR aquitaine

Mots-clés: Plan Alzheimer, Banque nationale Alzheimer , Mesure 34, France

10. Morris JC. **Revised Criteria for Mild Cognitive Impairment May Compromise the Diagnosis of Alzheimer Disease Dementia.** Arch Neurol 2012 Epub.

Analyse critique: Les critères révisés du MCI sur le plan fonctionnel peuvent remettre en question le diagnostic de démence de type Alzheimer

Synthèse

Objectif : Evaluer l'impact potentiel sur le diagnostic de maladie d'Alzheimer (MA) aux stades légers et très légers, de l'application des critères révisés du MCI proposés par le groupe de travail du NIA-AA.

Méthodes : Analyse rétrospective des évaluations fonctionnelles selon la CDR et la FAQ (*Functional Assessment Questionnaire* auprès d'un informant) réalisée sur 17 535 sujets (normaux, MCI et MA) ayant consulté en centres Alzheimer américains.

Résultats : Sur la base de l'évaluation CDR, 99,8 % des MA très légers et 93 % des MA légers seraient classés en MCI selon les critères révisés sur le plan fonctionnel. Les pourcentages sont également élevés selon l'évaluation à la FAQ.

Conclusion : Les auteurs concluent donc que l'application de ces critères remettrait en question le diagnostic précoce de MA.

Commentaires

Selon les critères révisés, le MCI est défini par une absence de démence, un déclin cognitif, l'atteinte d'au moins deux domaines cognitifs, et une indépendance dans les activités usuelles. Sur le plan fonctionnel, ces nouveaux critères tolèrent une certaine latitude ; une atteinte fonctionnelle légère dans les activités complexes étant admise comme indépendance fonctionnelle. C'est cette latitude que Morris critique, car selon lui elle conduirait à un déplacement du curseur vers l'amont du processus : les sujets autrefois considérés comme éléments légers ou très légers seraient désormais classés MCI.

Les résultats proposés ici par Morris apparaissent très probants, seulement plusieurs points de discussion auraient dû être abordés par l'auteur. L'échantillon est exclusivement constitué de sujets vus en consultations spécialisées et dont on sait qu'ils sont différents de ceux ne consultant pas ces services. D'autre part, la CDR est selon moi un outil qui ne permet pas une évaluation fonctionnelle fine et sensible aux signes très précoces de la maladie. De plus, Morris étudie les activités les unes séparément des autres au lieu de prendre au moins une activité atteinte, ce qui conduit pour certaines activités présentées par l'auteur à des fréquences très élevées d' « indépendance fonctionnelle » y compris chez les MA. Mais surtout, Morris va selon moi trop loin dans la tolérance prise pour la cotation de l'évaluation fonctionnelle pour certaines définitions. Les cotations de la CDR à 1 ou de la FAQ à « fait mais nécessite de l'aide » ne peuvent absolument pas être considérées comme de l'indépendance fonctionnelle.

Pour conclure, Morris démontre ici les conséquences d'une mauvaise application de nouveaux critères du MCI sur le diagnostic précoce de MA. Il met ainsi en lumière le besoin de standardisation et de consensus indispensable pour l'évaluation fonctionnelle. Toujours les mêmes questions donc : quel outil et selon quel seuil ? Et comme la cognition, peut-être faudrait-il introduire la notion de déclin fonctionnel ?

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: MCI, Diagnostic, Alzheimer

11. Whitwell JL, Weigand SD, Boeve BF, Senjem ML, Gunter JL, DeJesus-Hernandez M, Rutherford NJ, Baker M, Knopman DS, Wszolek ZK, Parisi JE, Dickson DW, Petersen RC, Rademakers R, Jack CR, Jr., Josephs KA. **Neuroimaging signatures of frontotemporal dementia genetics: C9ORF72, tau, progranulin and sporadics.** Brain 2012 135(Pt 3):794-806.

Analyse critique: Les signatures en neuroimagerie de la génétique de la démence fronto-temporale : C9ORF72, tau, progranuline et sporadique

Synthèse

Introduction: La démence fronto-temporale (DFT) autosomale dominante représente une grande proportion des cas de DFT. Des mutations sur la protéine tau associée aux microtubules (MAPT) et la progranuline (GRN) situées sur le chromosome 17 représentent 10 à 20 % des cas familiaux. Plus récemment, une mutation (répétition d'un hexanucléotide GGGGCC) dans le gène C9ORF72 a été identifiée sur le chromosome 9. Les mutations GRN et C9ORF72 sont liées au dépôt de la protéine TDP-43 alors que la mutation MAPT est liée au dépôt de tau phosphorylée. Les mutations MAPT ont été associées à une atrophie des lobes temporaux antéromédians et celles GRN à des profils d'atrophie plus développés et asymétriques touchant le lobe frontal, temporal et pariétal.

L'objectif est de déterminer les profils d'atrophie associés à C9ORF72 et d'identifier les régions qui discriminent C9ORF72 de MAPT et GRN, ou des DFT sporadiques incluant des scléroses latérales amyotrophiques (SLA).

Méthodes : Les sujets sont issus de la *Mayo Clinic* de Rochester. 19 C9ORF72 (16 familles), 12 GRN (6 familles) et 25 MAPT (12 familles) ont été recrutés, et 20 FTD variant comportemental (dont 50 % SLA) ont été appariés aux C9ORF72. Une IRM a permis de d'évaluer les profils d'atrophie de la substance grise.

Résultats : La mutation C9ORF72 est associée à une atrophie prédominante du lobe frontal, avec les lobes temporal antérieur et pariétal, et le cervelet. L'atrophie frontale n'était pas focale et touchait les régions médiane, dorso-latérale et orbito-frontale. Une analyse de régression permet de prédire le type de DFT à partir de 26 variables mesurant l'atrophie dans différentes parties du cerveau avec une bonne performance (93 % de bon classement).


Discussion et Conclusion des auteurs: Cette nouvelle mutation possède des caractéristiques anatomiques particulières, avec une absence de spécificité régionale de l'atrophie, ainsi qu'une atrophie du cervelet. Les profils diffèrent de ceux des MAPT (atrophie des lobes temporaux antéromédians) ou des GRN (atrophie des lobes temporal et pariétal). Ces différences neuroanatomiques permettent de prédire la présence de la mutation C9ORF72 dans la DFT.

Commentaires

C'est un article dense qui devrait ravir les cliniciens concernés par la DFT. Il est écrit par les auteurs ayant identifié la mutation C9ORF72 qui est associée à une forme comportementale de la DFT. Cependant, ces profils d'atrophie particuliers ne permettent pas encore de comprendre en quoi cette mutation (pourtant impliquée dans le métabolisme d'une protéine altérée par la mutation GRN) modifie l'organisation du tissu cérébral.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Neuroimagerie, Génétique, Démence frontotemporale

 Les analyses critiques de ces sept articles supplémentaires sont présentées dans la base **BiblioDem** et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé.
<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.

1. Cherbuin N, Sachdev P, Anstey KJ. **Neuropsychological predictors of transition from healthy cognitive aging to mild cognitive impairment: The PATH through life study.** Am J Geriatr Psychiatry 2010;18(8):723-33.

Analysé par Aline Dodin, CH Mayenne

Mots-clés: Vieillissement, MCI ; Tests neuropsychologiques

2. Gonfrier S, Andrieu S, Renaud D, Vellas B, Robert P. **Course of Neuropsychiatric Symptoms during a 4-Year Follow up in the REAL-FR Cohort.** J Nutr Health Aging 2012 base;16(2):134-7.

Analysé par Vincent Bouteloup, CIC-EC7 de Bordeaux

Mots-clés: Neuropsychiatrie, Hyperactivité, Apathie ,Alzheimer , REAL-FR

3. Lambert JC, Grenier-Boley B, Harold D, Zelenika D, Chouraki V, Kamatani Y, et al **Genome-wide haplotype association study identifies the FRMD4A gene as a risk locus for Alzheimer's disease.** Mol Psychiatry 2012 Epub.

Analysé par Cécilia Maubaret, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Génome entier, GWAS, Haplotype, Alzheimer

4. Manthorpe J, Samsi K, Rapaport J. **When the profession becomes personal: dementia care practitioners as family caregivers.** Int Psychogeriatr 2012:1-9.

Analysé par Pascal MENECIER, Ch Macon

Mots-clés: Aidants, Démence, Alzheimer

5. Marzona I, O'Donnell M, Teo K, Gao P, Anderson C, Bosch J, Yusuf S. **Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies.** CMAJ 2012 Epub.

Analysé par Mélanie Le Goff, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Fibrillation auriculaire, Déclin cognitif

6. Roberts BA, Fuhrer R, Marmot M, Richards M. **Does retirement influence cognitive performance? The Whitehall II Study.** J Epidemiol Community Health 2011;65(11):958-63.

Analysé par Edouard Georgeton, CH-LVO Challans

Mots-clés: Cognition, Retraite, Whitehall

7. Tan ZS, Harris WS, Beiser AS, Au R, Himali JJ, Debette S, Pikula A, Decarli C, Wolf PA, Vasan RS, Robins SJ, Seshadri S. **Red blood cell omega-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging.** Neurology 2012;78(9):658-64.

Analysé par Benjamin Allès, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Oméga 3, Erythrocytes, Vieillissement cérébral accéléré