

Bibliodémences

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

Volume 9, Numéro 5 (mai 2012)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 19

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 signalés 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. Albani D, Boneschi FM, Biella G, Giacalone G, Lupoli S, Clerici F, Benussi L, Ghidoni R, Galimberti D, Squitti R, Mariani S, Confaloni A, Bruno G, Mariani C, Scarpini E, Binetti G, Magnani G, Franceschi M, Forloni G. **Replication Study to Confirm the Role of CYP2D6 Polymorphism rs1080985 on Donepezil Efficacy in Alzheimer's Disease Patients.** J Alzheimers Dis 2012.

Analyse critique : Etude de réplcation pour confirmer le rôle du polymorphisme rs 1080985 de CYP2D6 sur l'efficacité du Donépézil chez des patients Alzheimer.

Synthèse

Introduction : Une étude de Pilotto et coll en 2009 avait montré que l'allèle mineur du polymorphisme 1080985 du gène CYP2D6 du cytochrome P-450 était associé à une plus faible réponse thérapeutique du Donépézil. Cette molécule est en effet métabolisée par la famille des enzymes du cytochrome P-450 (CYP). L'objectif de cet article est de répliquer cette analyse sur un échantillon plus grand.

Méthodes : Un échantillon de 415 patients Alzheimer ont été recrutés dans le cadre d'un projet multicentrique italien CRONOS. Dans six centres d'évaluation académiques, les patients étaient examinés et plusieurs examens étaient administrés (physique, neurologique, cognitif, imagerie, biologie). Le Donépézil était administré à une dose de 10 mg/j chez 95 % des patients, une dose réduite de moitié étant nécessaire pour les problèmes de tolérance gastrique. Une évaluation à six mois permettait de classer les sujets en répondeurs (R) s'ils montraient une amélioration ou une stabilisation de la cognition (différence du MMS entre l'inclusion et à six mois) ou en non répondeurs (NR).

Résultats : Sur les 415 sujets, 172 (42 %) sont considérés comme répondeurs. Le score moyen du MMS augmentait de 0,6 points en six mois. Chez les non répondeurs, le score moyen chutait de 2,8 points. Il n'y avait pas de différence sur la fréquence de comorbidités dans les deux groupes. Par contre, la présence de l'allèle G du rs1080985 était associée au fait d'être NR (OR=1,74, p=0,04). Une modification de l'effet par l'ApoE était observée. Une fréquence de NR était plus élevée chez les porteurs de l'allèle G et de l'ApoE4.

Discussion et Conclusion des auteurs : Cette étude confirme en partie les résultats de Pilotto. Elle confirme que l'allèle G est associé au fait d'être NR, mais ne confirme pas le modèle additif de Pilotti (un allèle, OR= 2.59, deux allèles OR=15.77). Une modification de l'effet est observée avec l'ApoE. L'effet observé est faible à modéré et il est vraisemblable que d'autres variants génétiques de la famille du CYP soient impliqués.

Commentaires

Cette étude confirme une variabilité de réponse au Donépézil, en partie expliquée par la variation génétique d'une enzyme du cytochrome P-450. A cela s'ajoute un effet de l'ApoE. Les mécanismes restent encore mal compris mais il apparait qu'à l'avenir, il faudra être vigilant afin d'identifier les facteurs associés à une réponse thérapeutique positive.

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Génétique, Donepezil , MA

2. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM, Blain H, Vellas B, Herrmann FR, Beauchet O. **Higher Vitamin D Dietary Intake Is Associated With Lower Risk of Alzheimer's Disease: A 7-Year Follow-up.** J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2012.

Analyse critique : Une consommation alimentaire plus élevée de vitamine D est associée à un risque plus faible de maladie d'Alzheimer : étude longitudinale sur sept ans

Synthèse

Au-delà de ses effets bien connus sur le métabolisme osseux, la vitamine D a des propriétés neurotrophiques, anti-inflammatoires et anti-oxydantes. La déficience voire la carence en vitamine D sont fréquentes chez le sujet âgé et pourraient donc contribuer à la neurodégénérescence et au risque de maladie d'Alzheimer (MA). L'objectif de cette étude était d'analyser l'association entre la consommation de vitamine D et le risque de survenue d'une démence incidente dans les sept ans chez des femmes âgées de 75 ans et plus, dans le sous-groupe toulousain de la cohorte EPIDOS.

L'échantillon initial comportait 1462 femmes mais moins de la moitié ont eu un examen cognitif (MMSE et test de Grober et Buschke) et un diagnostic de démence standardisé sept ans plus tard. Les femmes prenant des suppléments de vitamine D ont été exclues de l'analyse. Les données complètes n'étaient finalement disponibles que pour 498 sujets. La consommation de vitamine D à l'inclusion a été estimée à partir d'un questionnaire de fréquence de consommation alimentaire comportant les principales classes d'aliments sources (surtout poissons gras et produits laitiers).

La consommation hebdomadaire moyenne de vitamine D était de 58,4 µg soit en moyenne 8,3 µg/j pour un apport nutritionnel conseillé de 10 µg/j chez le sujet âgé ; le quintile le plus élevé de consommation s'étendait de 77,7 à 205,5 µg. Les sujets dans le quintile le plus élevé de vitamine D avaient un risque significativement diminué de MA (OR=0,23 intervalle de confiance 0,08-0,67) mais pas d'autre démence, en ajustant sur l'exposition solaire, autre source de vitamine D qui était elle aussi associée à un moindre risque de MA.

Commentaires

Cet article est la première étude longitudinale publiée mettant en relation la consommation de vitamine D et le risque de démence. Des études transversales avaient rapporté des associations similaires, soit avec la consommation alimentaire, soit avec la vitamine D dans le sérum (25(OH)D) qui est un meilleur reflet du statut global en vitamine D. Les rares études longitudinales de l'association entre 25(OH)D et déclin cognitif avaient donné des résultats contradictoires. La présente étude est limitée notamment par la sélection importante des participants par rapport à l'échantillon initial et l'absence d'ajustement sur les autres composantes de l'alimentation, notamment les acides gras oméga3 à longue chaîne qui sont apportés par les mêmes aliments (poisson gras). Enfin, la date de début de la démence n'était pas connue et ne permet donc pas d'éliminer une causalité inverse chez des sujets en phase pré-clinique.

Seuls des essais contrôlés randomisés permettront de montrer un impact éventuel de la vitamine D sur le déclin cognitif. Cependant, le dépistage et la correction d'un déficit en vitamine D doivent faire partie de la pratique clinique en raison des nombreux autres bénéfices de cette vitamine.

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Vitamine D, Alimentation, MA.

3. Blennow K, Zetterberg H, Rinne JO, Salloway S, Wei J, Black R, Grundman M, Liu E. **Effect of Immunotherapy With Bapineuzumab on Cerebrospinal Fluid Biomarker Levels in Patients With Mild to Moderate Alzheimer Disease.** Arch Neurol 2012.

Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, Tampieri D, Barakos J, Fox NC, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Lieberburg I, Arrighi HM, Morris KA, Lu Y, Liu E, Gregg KM, Brashear HR, Kinney GG, Black R, Grundman M. **Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis.** Lancet Neurol 2012; 11(3):241-9.

Analyse critique Blennow : Effet de l'immunothérapie par bapineuzumab sur les biomarqueurs du LCR chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée.

Synthèse

Les biomarqueurs A β 42, A β 40, tau totale et phosphorylée ont été étudiés avant puis en cours de traitement chez un sous-groupe de 46 patients participant à deux études de phase II du bapineuzumab dans la maladie d'Alzheimer (MA) : 19 sous placebo et 27 sous traitement actif. Une diminution du taux de la protéine tau totale a été observée dans le groupe traité par bapineuzumab (- 72,3 pg/ml), au bout d'un an, alors que la diminution n'était pas significative dans le groupe placebo (- 5,6 pg/ml). La même chose a été observée pour la phospho-tau : - 9,9 pg/ml dans le groupe traité, et - 2,6 pg/ml sous placebo, une différence non significative. Les taux d'A β 42 et 40, par contre, n'ont pas varié en cours de traitement. Sur le plan pharmacocinétique, les concentrations sanguines et du LCR du bapineuzumab augmentaient avec la dose administrée, suggérant un bon passage hémato-encéphalique. Aucun anticorps anti-bapineuzumab n'a été détecté. Il s'agirait du premier article rapportant le résultat d'une immunothérapie sur les biomarqueurs.

Analyse critique Sperling : Anomalies de l'imagerie liées à l'amyloïde chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer traités par bapineuzumab : une analyse rétrospective.

Synthèse

Des anomalies de l'imagerie liées à l'amyloïde (ARIA), œdème vasogénique (ARIA-E) et/ou microhémorragies (ARIA-H), repérées en séquences FLAIR et T2* d'IRM, ont été notées depuis la phase I de l'immunothérapie par bapineuzumab (B), un anticorps monoclonal utilisé comme anti-amyloïde dans la maladie d'Alzheimer (MA). Deux neuroradiologues ont revu 2572 IRM de 262 participants de deux études de phase II du B, en aveugle du statut clinique du patient, afin de détecter toutes les ARIA. Parmi ces patients, 223 étaient traités par B et 39 étaient sous placebo. Des ARIA-E étaient observés chez 36 des 210 sujets finalement analysés, soit 17 % des patients traités. Huit patients étaient symptomatiques (céphalées, confusion, troubles du comportement, troubles gastro-intestinaux) et 26 (soit 78 %) asymptomatiques. Des ARIA-H incidents sont survenues chez près de la moitié des sujets présentant des ARIA-E (47 %), et seulement chez 4 % des sujets sans ARIA-E. La prévalence des ARIA-H avant tout traitement était de 9,2 %, et les ARIA-E sont très rares avant traitement, trois sujets seulement. L'incidence des ARIA-E augmentait avec la dose de B et le statut ApoE4 (sept fois plus fréquents chez les homozygotes ApoE4 que chez les non porteurs). La plupart des ARIA-E surviennent dès la première ou deuxième injection. Ils sont résolutifs en 113 jours en moyenne. Le rôle de l'ApoE4 dans l'augmentation du risque d'ARIA-E est une confirmation, peut-être par le biais d'une fréquence accrue de l'angiopathie amyloïde chez ces sujets. Le caractère dose-dépendant de ces anomalies suggère aussi un lien entre ARIA et clearance de l'amyloïde. Selon les auteurs, cette étude est la plus complète réalisée sur les ARIA en immunothérapie, et elle suggère de bien monitorer les IRM dans les essais.

Commentaires

On sait désormais au moins deux choses de l'effet du bapineuzumab chez les sujets atteints de MA. D'une part il entraîne assez souvent (17 %) des modifications de l'IRM, asymptomatiques dans les $\frac{3}{4}$ des cas, réversibles, bien plus fréquentes chez les sujets apoE4, et finalement relativement bénignes. D'autre part, et c'est plus nouveau, le bapineuzumab modifie les biomarqueurs. Toutefois le nombre de sujets étudiés n'est pas élevé, et la diminution des taux de phospho tau paraît de faible amplitude, même si la différence placebo/traitement est significative. Avec une immunothérapie anti-A β , on se serait peut-être attendu à un résultat sur le taux de protéine A β , mais cette dernière ne « bouge » pas. Cela va dans le même sens que d'autres études en PIB ou dans le LCR qui montrent une certaine stabilité de ce biomarqueur avec le temps. L'immunothérapie anti-A β , par contre, semble avoir une action sur tau, une action qualifiée de « downstream » (d'aval) par les auteurs, qui rappellent que les modifications de tau sont toujours mieux corrélées à la clinique qu'à celles d'A β . Les travaux actuels s'intéressent d'ailleurs de plus en plus aux interactions A β et tau dans la physiopathologie de la MA. Mais on attend l'essentiel, c'est-à-dire les résultats du bapineuzumab sur les échelles cliniques. Ce seront ces résultats qui en définitive valideront ou non l'emploi de cette immunothérapie. Si en plus les effets positifs sont corrélés aux mouvements des biomarqueurs, ces derniers pourraient devenir des marqueurs d'efficacité, et jouer leur rôle de « surrogate markers ». Si hélas les modifications cliniques ne sont pas significatives, alors le produit n'a qu'un rôle biologique, mais ce sera insuffisant. Les résultats devraient être disponibles très bientôt.

Analysé par Sophie Auriacombe, CMRR Aquitaine.

Mots-clés : Bapineuzumab, Imagerie, Biomarqueurs LCR.

4. Jack CR, Jr., Knopman DS, Weigand SD, Wiste HJ, Vemuri P, Lowe V, Kantarci K, Gunter JL, Senjem ML, Ivnik RJ, Roberts RO, Rocca WA, Boeve BF, Petersen RC. **An operational approach to National Institute on Aging-Alzheimer's Association criteria for preclinical Alzheimer disease.** Ann Neurol 2011.

Analyse critique : Approche opérationnelle des nouveaux critères précliniques de MA (NIA-AA).

Synthèse

Objectif : Opérationnaliser et appliquer les récents critères de MA préclinique en population et évaluer la fréquence des différents stades. Méthodes : L'amyloïde était évaluée en PIB, la neuro-dégénérescence (NDG) en PET-FDG ou selon le volume hippocampique et la cognition selon neuf tests couvrant quatre domaines cognitifs. Pour chaque critère, les seuils (normal / anormal) étaient définis selon les percentiles de distribution : (1) sur 42 patients MA recrutés en Centre Alzheimer pour les biomarqueurs et (2) sur 450 sujets cognitivement normaux recrutés en population dans la Mayo Clinic Study of Aging pour la cognition. Résultats : Avec une sensibilité de 90 % pour les biomarqueurs et le seuil de cognition fixé au 10e percentile, 43 % étaient classés en niveau 0 (PIB- & NDG- & déficit cognitif léger-) / 16 % en niveau 1 (PIB+ & NDG- & déf. cognitif-) / 12% en 2 (PIB+ & NDG+ & déf. cognitif-) / 3% en 3 (PIB+ & NDG+ & déf. cognitif+), 23% en SNAP (Suspected Non-AD Pathophysiology) (PIB- & NDG+, avec ou sans déf. cognitif) et 3% étaient inclassables. Conclusion : Au total, 97% de ces sujets « normaux » ont pu être classés dans les différents niveaux du modèle.

Commentaires

Ce modèle conceptuel propose une approche bien séduisante du processus démentiel de type Alzheimer, selon une séquence temporelle en phase préclinique. Cependant, ce travail

visant à appliquer ces critères sur un échantillon recruté en population est-il vraiment convaincant pour valider le modèle ? En effet, seuls 43% de ces sujets normaux n'auraient aucun des critères (au moment des examens) et si la séquence temporelle était vérifiée, au moins un tiers des sujets seraient destinés à évoluer vers une MA. Or, comme il n'est pas exclu que les sujets classés en niveau 0 ou en SNAP (avec neuro-dégénérescence mais sans plaque qui représentent tout de même un quart de ces sujets normaux) ne développeront pas la maladie dans le futur, les critères étudiés ici sont-ils vraiment spécifiques du processus d'Alzheimérisation et cette séquence temporelle est-elle valide ? Ce travail exploratoire met en lumière les difficultés pour établir les normes. Celles des biomarqueurs ont été ici définies sur seulement 42 patients et sont donc potentiellement très sensibles aux biais de sélection. Quant aux normes cognitives, il aurait été préférable de les définir sur un échantillon autre que celui sur lequel sont appliqués les critères (car artificiellement 10% des sujets présentent un déficit cognitif), surtout lorsqu'il s'agit d'étudier les distributions des critères et des différents niveaux comme c'est le cas ici. Après ce premier travail exploratoire, on est impatient de voir les travaux s'appuyant sur des données longitudinales pour étudier la conversion vers la MA depuis les différents stades. La prise en compte du risque compétitif de décès apparaît comme un point essentiel pour valider ce modèle. Reste également à étudier le devenir des sujets SNAP qui représentent un quart des sujets de cet échantillon de sujets normaux. Certains évolueront-ils vers une MA malgré une séquence temporelle atypique, vers d'autres types de démence ou resteront-ils stables ?

Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Critères, MA.

5. Koyama A, Okereke OI, Yang T, Blacker D, Selkoe DJ, Grodstein F. **Plasma Amyloid-beta as a Predictor of Dementia and Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-analysis.** Arch Neurol 2012.

Analyse critique : Revue systématique et méta-analyse du rôle prédictif de la mesure des peptides β -amyloïde plasmatiques dans la survenue de démence et du déclin cognitif

Synthèse

Introduction : Bien que l'Alzheimer Association et le National Institute on Aging aient récemment émis des recommandations pour les recherches portant sur le diagnostic de la démence pré-clinique via les techniques de neuro-imagerie ou les marqueurs du LCR, la validation d'un marqueur sanguin présenterait l'intérêt d'être moins invasif et potentiellement plus coût-efficace. L'objectif de ce travail était de réaliser une revue systématique et une méta-analyse pour évaluer le rôle prédictif des niveaux de A β plasmatique dans la démence (incluant la maladie d'Alzheimer [MA]) et le déclin cognitif.

Méthodes : La recherche des travaux éligibles à l'analyse a été réalisée sur les bases de données MEDLINE, EMBASE et PsycINFO. Les références des articles pertinents ont été revues, les programmes des principaux congrès ont été examinés et les experts du domaine consultés. Les études devaient avoir été publiées après 1995. Pour l'analyse résumée des données, les rapports de cote, rapports d'incidences et rapports de risque ont été considérés comme une mesure équivalente (présentée comme un risque relatif RR). **Résultats :** Parmi les 726 références initialement identifiées, 14 publications ont été incluses dans l'analyse. Ni le risque de démence, ni le risque de MA n'étaient significativement différents pour les niveaux plus bas de A β 42 (RR=1,37 [95%CI 0,95-1,98] et (RR=1,01 [95%CI 0,48-2,11] respectivement). En revanche, les bas niveaux de ratio A β 42/ A β 40 bas présentaient un risque augmenté de démence et de MA (RR=1,67 [95%CI 1,02-2,75] et (RR=1,60 [95%CI 1,04-2,46] respectivement). Dans tous les cas, l'hétérogénéité entre les études (mesurées par le I²) était importante (>50 %).

Discussion et conclusion des auteurs : La littérature disponible indique que le ratio A β 42/A β 40 serait bien prédictif de la survenue de démence de MA. L'hétérogénéité qui existe entre les études témoigne de l'importance de continuer à étudier le rôle des taux de A β plasmatiques en tant que biomarqueur pré-clinique.

Commentaires

Il s'agit d'une méta-analyse bien réalisée. La rédaction de l'article est claire et le lecteur qui n'est pas familier de ce type de travail pourra le comprendre sans difficulté. La méthodologie est adaptée. A noter que l'étude du déclin cognitif est quasiment inexistante, contrairement à ce que le titre laisserait penser. La discussion de l'hétérogénéité entre les études est particulièrement intéressante, soulignant à juste titre le manque de standardisation des méthodes d'analyse de l'A β plasmatique, des populations d'études, des définitions utilisées et de l'évaluations des patients, que ce soit à l'inclusion ou bien au cours du suivi.

Intérêt pour Mémento : La mesure des taux plasmatiques de A β pourrait être réalisée dans le cadre de Mémento.

Analysé par Vincent Bouteloup, CIC-EC7 de Bordeaux

Mots-clés : β -amyloïde plasmatique, A β 42, A β 40, Ratio A β 42/ A β 40, Démence, MA, Biomarqueur, Méta-analyse.

6. Luttenberger K, Donath C, Uter W, Graessel E. **Effects of Multimodal Nondrug Therapy on Dementia Symptoms and Need for Care in Nursing Home Residents with Degenerative Dementia: A Randomized-Controlled Study with 6-Month Follow-Up.** J Am Geriatr Soc 2012.

Analyse critique : Effet d'une prise en charge multimodale non médicamenteuse sur les symptômes démentiels et la charge en soins chez des patients de maison de retraite présentant une démence dégénérative : étude contrôlée randomisée avec six mois de suivi.

Synthèse

La prise en charge des symptômes démentiels, notamment thymiques, comportementaux, cognitifs, mais aussi la perte d'autonomie fonctionnelle et des interactions sociales sont un enjeu majeur de la prise en charge pour lesquels les traitements médicamenteux ont pour l'instant montré leurs limites. L'objectif principal de cette étude est de déterminer l'efficacité d'une prise en charge multimodale non médicamenteuse sur les symptômes démentiels et la charge en soin de patients déments institutionnalisés. Il s'agit d'une étude longitudinale sur six mois, randomisée et contrôlée portant sur 139 patients de cinq maisons de retraite allemande présentant tous une démence dégénérative (MMSE<24). L'intervention multimodale comprenait des activités physiques (ex : bowling, croquet), des activités de vie quotidienne (ex : préparer un encas) et de la stimulation cognitive (ex : exercices papier crayon) (MAKS groupe). Elle était réalisée par groupe de 10 patients à raison de 2 heures 6 fois par semaine. L'ensemble des symptômes gériatriques était reporté en utilisant la Nurses' Observation Scale for Geriatric Patients (NOSGER), l'autonomie était évaluée grâce à l'index de Barthel et le temps de soins noté en utilisant le Resource Utilization in Dementia—Formal Care. Sur 646 patients évalués, 146 étaient éligibles et 130 ont été inclus dans l'analyse en ITT. A 6 mois, l'analyse per protocole des patients du groupe intervention (n=119) montrait une amélioration sur l'ensemble des symptômes démentiels (NOSGER) par rapport au groupe contrôle (différence moyenne (DM)=-6,8 IC95%=[-10,3 ; -3,3] p<0,001). Cet effet était plus important en faveur des activités sociales (DM=-1,9, IC95%=[-2,9 ; -0,8] P < 0,001) et pour les IADL (DM=-1,4, IC95%=[-2,5 ; -0,30] p=0,01). Il n'existait pas de différence sur l'indépendance fonctionnelle (index de Barthel) ni sur le temps total de soins. Ce type d'intervention multimodale non médicamenteuse améliore les symptômes démentiels des patients en maison de retraite, notamment en ce qui concerne les interactions sociales et les habiletés instrumentales de vie quotidienne.

Commentaires

Cette étude méthodologiquement bien menée, confirme l'intérêt d'une prise en charge non médicamenteuse à moyen terme dans la prise en charge symptomatique de nos patients déments pour l'amélioration des symptômes démentiels, même si elle ne diminue globalement pas le temps de soins. Ces interventions restent lourdes en termes de temps de soins quotidien (hors soins habituel) et ne peuvent être réservées qu'à une frange de sujets préalablement sélectionnée, avec des troubles cognitifs modérés (MMSE entre 10 et 20). L'impact d'une telle prise en charge chez des patients à domicile et à des stades plus précoces reste à évaluer.

Analysé par Guillaume SACCO, CMRR Nice

Mots-clés: Prise en charge multidomaine, Démence, EHPAD.

7. Meeuwssen EJ, Melis RJ, Van Der Aa GC, Goluke-Willemse GA, De Leest BJ, Van Raak FH, Scholzel-Dorenbos CJ, Verheijen DC, Verhey FR, Visser MC, Wolfs CA, Adang EM, Olde Rikkert MG. **Effectiveness of dementia follow-up care by memory clinics or general practitioners: randomised controlled trial.** BMJ 2012;344:e3086.

Analyse critique : Efficacité du suivi de la démence par les centres mémoires ou les médecins généralistes : essai clinique randomisé

Synthèse

Les auteurs présentent un essai thérapeutique randomisé comparant deux stratégies de suivi chez des patients présentant une démence nouvellement diagnostiquée en consultation mémoire (CM) aux Pays Bas. Cet essai a un financement public. Ont été inclus 175 patients dans neuf consultations mémoire avec la participation de 159 médecins généralistes. Ont été randomisés 87 sujets dans le groupe suivi par les CM et les médecins généralistes (MG), et 88 sujets dans le groupe uniquement suivi par les MG. Après un suivi de un an, 75 sujets dans le groupe MG (85,2 %) et 78 dans le groupe CM (89,6 %) ont été évalués. Aucune différence n'est notée sur le critère principal de jugement, une échelle de qualité de vie des patients jugée par les aidants principaux. Pour les critères secondaires, aucune différence n'est notée avec les échelles recueillies sur les patients, les aidants du groupe CM sont plus anxieux et plus déprimés à un an dans le groupe CM. Les auteurs concluent à une absence d'efficacité du suivi en CM par rapport au suivi par les MG.

Commentaires

Encore un essai négatif dans la démence ! Après Plasa, l'efficacité de la prise en charge du suivi des déments par les CM reste donc à démontrer, si on pense qu'il faut la démontrer. En fait cet essai n'est pas totalement convaincant. Les pratiques de prises en charge dans les deux groupes (traitement médicamenteux et non médicamenteux) ne sont pas présentées. Il n'y a pas de mesure de la cognition et de la fonction des déments. Les seules mesures prises en compte sont des mesures subjectives, recueillies chez l'aidant. Or ce type de mesure est directement fonction des attentes des aidants, qui elles-mêmes changent en fonction du type de prise en charge. On peut ainsi s'attendre à ce que les aidants du groupe CM s'attendent à de meilleurs résultats de la prise en charge que ceux du groupe MG. Ils sont donc proportionnellement plus déçus par un échec de prise en charge. D'autant plus que la prise en charge habituelle aux Pays-Bas après le diagnostic de démence se fait par les MG contrairement à la France où les patients et les aidants ont l'habitude de se déplacer à l'hôpital. Une autre leçon très importante de cet essai est la proportion très élevée de sujets revus à un an. Saluons les essais pragmatiques avec peu de visites de suivi peu lourdes !

Analysé par Jean-François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Consultation mémoire, Médecin généraliste, Prise en charge.

8. Pottier C, Hannequin D, Coutant S, Rovelet-Lecrux A, Wallon D, Rousseau S, Legallic S, Paquet C, Bombois S, Pariente J, Thomas-Anterion C, Michon A, Croisile B, Etcharry-Bouyx F, Berr C, Dartigues JF, Amouyel P, Dauchel H, Boutoleau-Bretonniere C, Thauvin C, Frebourg T, Lambert JC, Champion D. **High frequency of potentially pathogenic SORL1 mutations in autosomal dominant early-onset Alzheimer disease.** Mol Psychiatry 2012.

Analyse critique : Fréquence élevée de mutations potentiellement pathogéniques dans SORL1 chez des patients Alzheimer à forme familiale autosomique dominante précoce.

Synthèse

Introduction : Les formes de maladie d'Alzheimer autosomique dominante précoce sont rares et plusieurs gènes majeurs ont été identifiés (APP, présénilline PSEN1 et PSEN2) mais plusieurs familles ne possédaient aucune mutations dans ces gènes. Une recherche d'anomalies génétiques sur ces familles a été menée. Méthodes : 14 sujets de familles compatibles avec une transmission autosomique dominante ont été investigués sur le plan génétique à partir de séquençage d'exomes (somme des exons d'un sujet). Résultats : Suite à de nombreuses analyses génétiques, il est apparu que le gène SORL1 portait cinq mutations inconnues sur les 14 exomes examinés. Chez 15 autres cas de familles Alzheimer, des mutations de SORL1 ont été trouvées chez deux sujets. Des variations inconnues de SORL1 sont donc observées chez sept familles sur 29. Du point de vue de l'expression de ces mutations, toutes conduisent à des conséquences fonctionnelles de la protéine (mutation non-sens, troncature, structure tridimensionnelle altérée, ...) qui conduisent à la sur-production du peptide A Beta. Discussion et Conclusion des auteurs : SORL1 code pour le récepteur LR11/SorLA associé à la sortiline. SORL1 est une protéine trans-membranaire qui lie l'APP et la dirige vers l'endosome pour la dégradation. Sa mutation engendrerait une sur-production du peptide A-Beta.

Commentaires

Cette recherche montre bien que l'hétérogénéité génétique est importante, même dans le cas des formes familiales de l'Alzheimer. Ces résultats confirment que le gène SORL1, qui a déjà été identifié comme un candidat dans différentes études, est à suivre de plus près. Ils montrent également que même dans les formes familiales, l'étiologie reste complexe à déterminer. Dans le cas des formes sporadiques, il faut s'attendre à un effet plus ou moins important de nombreux gènes qui augmenteront la susceptibilité au développement de la maladie d'Alzheimer, probablement modulé par l'environnement (envisagé au sens large, comprenant le niveau d'études, la profession, l'activité physique, l'alimentation, ...).

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés : SORL1, Forme familiale, Maladie autosomique dominante.

9. Staff RT, Murray AD, Ahearn TS, Mustafa N, Fox HC, Whalley LJ. **Childhood socioeconomic status and adult brain size: childhood socioeconomic status influences adult hippocampal size.** Ann Neurol 2012; 71(5):653-60.

Analyse critique : Statut socio-économique durant l'enfance et taille du cerveau adulte : le statut socio-économique durant l'enfance influe sur la taille de l'hippocampe à l'âge adulte.

Synthèse

Les auteurs ont étudié 246 volontaires sans démence, tous nés en 1936 et ayant participé à la 1947 Scottish Mental Survey. Ils ont mesuré le volume cérébral total et le volume de l'hippocampe et enregistré le statut socioéconomique (SSE) dans l'enfance et à l'âge adulte

et le nombre d'années d'éducation. Pour mesurer le SSE durant l'enfance, les participants ont été invités à se rappeler au moment où ils avaient 11 ans de la profession de leur père, du nombre de salles publiques dans la maison familiale et du nombre de personnes qui partageaient l'installation sanitaire. Le SSE adulte a été mesuré par la profession et une mesure écologique à l'adresse actuelle du participant. La capacité mentale a été mesurée par la Moray House Mental Ability Test et avait été évaluée à l'âge de 11 ans. Un modèle d'équations structurelles a été construit en utilisant les hypothèses suivantes (ou chemins): SSE dans l'enfance affecte directement SSE à l'âge adulte, l'éducation et la taille de l'hippocampe. L'intelligence dans l'enfance touche directement l'éducation, le SSE adulte et la taille de l'hippocampe. L'éducation influe directement sur le SSE adulte et la taille de l'hippocampe. Le sexe affecte directement la taille de l'hippocampe et du SSE adulte. L'analyse a montré une association significative entre le SSE dans l'enfance et le volume de l'hippocampe après ajustement sur la capacité mentale à l'âge de 11 ans, le SSE adulte, le sexe et l'éducation. Une analyse similaire n'a montré aucune association entre le SSE et le volume cérébral total. Les auteurs concluent que les conditions de début de vie telles que mesurées par le SSE dans l'enfance ont un effet sur le développement structurel du cerveau résultant en un volume de l'hippocampe plus grand. Cet effet du SSE dans l'enfance restait détectable plus de 50 ans plus tard.

Commentaires

Cette étude soigneusement construite fournit une preuve solide de l'importance des facteurs de la petite enfance sur le développement du cerveau. Dans la mesure où une taille d'hippocampe plus importante est protectrice d'une neuropathie liée à l'âge, alors cette réserve cérébrale est acquise en début de vie. Il est important de remarquer que dans le cadre de ce modèle, il n'y avait pas d'association significative entre l'éducation, la cognition dans l'enfance, le SSE adulte et le volume de l'hippocampe. Ainsi, il n'y avait pas d'influence des autres facteurs qui pourraient en cours de vie être associés avec une plus grande taille de l'hippocampe. Il y a quelques limites dans cette étude. Une caractéristique importante de cette étude est l'utilisation des personnes âgées qui ont participé à l'enquête écossaise sur la santé mentale, dans ce cas les seules données réellement acquises dans l'enfance sont la capacité mentale. Les mesures du SSE dans l'enfance ont été recueillies rétrospectivement, mais de manière suffisamment concrète pour être fiables. Les auteurs n'ont pas noté de relation entre le volume cérébral dans l'enfance et le SSE. Cela pourrait être une question de puissance statistique. Toutefois, il pourrait aussi indiquer que le SSE dans l'enfance est plus important pour certaines régions du cerveau, comme l'hippocampe, que pour d'autres. Cela laisse place à d'autres facteurs durant la vie pour influencer le volume cérébral total, même si aucune de ces influences n'ont été détectées ici. Pour les partisans de la réserve cérébrale, ces résultats isolent son développement dans la petite enfance, et sont contre l'idée que la réserve cérébrale peut être acquise tout au long de la vie. Ces résultats ne sont pas contradictoires avec l'hypothèse de réserve cognitive, puisque ce concept se rapporte à la capacité différentielle à résister à la maladie compte tenu de la présence de matière cérébrale de même taille, peu importe comment elle est acquise.

Analysé par Yaakov Stern, Université de Columbia

Mots-clés : Taille de l'hippocampe, Volume cérébral, Statut socioéconomique, Education, Vieillesse.



Les analyses critiques de ces neuf 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. Baiyewu O, Unverzagt FW, Ogunniyi A, Smith-Gamble V, Gureje O, Lane KA, Gao S, Hall KS, Hendrie HC. **Behavioral symptoms in community-dwelling elderly Nigerians with dementia, mild cognitive impairment, and normal cognition.** Int J Geriatr Psychiatry 2012.

Analysé par Maëlen Guerchet, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Démence, Niger, Troubles du comportement.

2. Bis JC, Decarli C, Smith AV, van der Lijn F, Crivello F, Fornage M, Debette S, Shulman JM, Schmidt H, Srikanth V, Schuur M, Yu L, Choi SH, Sigurdsson S, Verhaaren BF, Destefano AL, Lambert JC, Jack CR, Jr., Struchalin M, Stankovich J, Ibrahim-Verbaas CA, Fleischman D, Zijdenbos A, den Heijer T, Mazoyer B, Coker LH, Zengler C, Danoy P, Amin N, Arfanakis K, van Buchem MA, de Bruijn RF, Beiser A, Dufouil C, Huang J, Cavalieri M, Thomson R, Niessen WJ, Chibnik LB, Gislason GK, Hofman A, Pikula A, Amouyel P, Freeman KB, Phan TG, Oostra BA, Stein JL, Medland SE, Vasquez AA, Hibar DP, Wright MJ, Franke B, Martin NG, Thompson PM, Nalls MA, Uitterlinden AG, Au R, Elbaz A, Beare RJ, van Swieten JC, Lopez OL, Harris TB, Chouraki V, Breteler MM, De Jager PL, Becker JT, Vernooij MW, Knopman D, Fazekas F, Wolf PA, van der Lugt A, Gudnason V, Longstreth WT, Jr., Brown MA, Bennett DA, van Duijn CM, Mosley TH, Schmidt R, Tzourio C, Launer LJ, Ikram MA, Seshadri S. **Common variants at 12q14 and 12q24 are associated with hippocampal volume.** Nat Genet 2012

Analysé par Cécilia Maubaret, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Etude génome entier (GWAS), Volume hippocampique, IRM.

3. de Rotrou J, Wu YH, Hugonot-Diener L, Thomas-Anterion C, Vidal JS, Plichart M, Rigaud AS, Hanon O. **DAD-6: A 6-Item Version of the Disability Assessment for Dementia Scale Which May Differentiate Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment from Controls.** Dement Geriatr Cogn Disord 2012;33(2-3):210-218.

Analysé par Arlette Edjolo CMRR Aquitaine

Mots-clés : MCI, Démence, Diagnostic précoce, Déclin cognitif, Fonction exécutive.

4. Ferrari C, Xu WL, Wang HX, Winblad B, Sorbi S, Qiu C, Fratiglioni L. **How can elderly apolipoprotein E epsilon4 carriers remain free from dementia?** Neurobiol Aging 2012

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Facteur de risque, APOE, Démence

5. Gordon BA, Shelton JT, Bugg JM, McDaniel MA, Head D. **Structural correlates of prospective memory.** Neuropsychologia 2011;49(14):3795-800.

Analysé par Catherine Thomas-Anterion, CMRR Saint Etienne

Mots-clés : Mémoire prospective, Neuropsychologie.

6. Hartikainen P, Rasanen J, Julkunen V, Niskanen E, Hallikainen M, Kivipelto M, Vanninen R, Remes AM, Soininen H. **Cortical Thickness in Frontotemporal Dementia, Mild Cognitive Impairment, and Alzheimer's Disease.** J Alzheimers Dis 2012.

Analysé par Alexandra Foubert-Samier, CMRR d'Aquitaine

Mots-clés : Epaisseur corticale, Imagerie, Démence fronto-temporale ;

7. Klugman A, Naughton DP, Isaac M, Shah I, Petroczi A, Tabet N. **Antioxidant Enzymatic Activities in Alzheimer's Disease: The Relationship to Acetylcholinesterase Inhibitors.** J Alzheimers Dis 2012.

Analysé par Benjamin Allès et Catherine Féart, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Inhibiteurs de la cholinesterase, MA.

8. Mortimer JA, Ding D, Borenstein AR, Decarli C, Guo Q, Wu Y, Zhao Q, Chu S. **Changes in Brain Volume and Cognition in a Randomized Trial of Exercise and Social Interaction in a Community-Based Sample of Non-Demented Chinese Elders.** J Alzheimers Dis 2012.

Analysé par Fleur Delva, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Essai clinique, Exercice physique, Interaction sociale.

9. Stein JL, Medland SE, Vasquez AA, Hibar DP, Senstad RE, Winkler AM, Toro R, Appel K, Bartecek R, Bergmann O, Bernard M, Brown AA, Cannon DM, Chakravarty MM, Christoforou A, Domin M, Grimm O, Hollinshead M, Holmes AJ, Homuth G, Hottenga JJ, Langan C, Lopez LM, Hansell NK, Hwang KS, Kim S, Laje G, Lee PH, Liu X, Loth E, Lourdusamy A, Mattingsdal M, Mohnke S, Maniega SM, Nho K, Nugent AC, O'Brien C, Pappmeyer M, Putz B, Ramasamy A, Rasmussen J, Rijpkema M, Risacher SL, Roddey JC, Rose EJ, Ryten M, Shen L, Sprooten E, Strengman E, Teumer A, Trabzuni D, Turner J, van Eijk K, van Erp TG, van Tol MJ, Wittfeld K, Wolf C, Woudstra S, Aleman A, Alhusaini S, Almasy L, Binder EB, Brohawn DG, Cantor RM, Carless MA, Corvin A, Czisch M, Curran JE, Davies G, de Almeida MA, Delanty N, Depondt C, Duggirala R, Dyer TD, Erk S, Fagerness J, Fox PT, Freimer NB, Gill M, Goring HH, Hagler DJ, Hoehn D, Holsboer F, Hoogman M, Hosten N, Jahanshad N, Johnson MP, Kasperaviciute D, Kent JW, Jr., Kochunov P, Lancaster JL, Lawrie SM, Liewald DC, Mandl R, Matarin M, Mattheisen M, Meisenzahl E, Melle I, Moses EK, Muhleisen TW, Nauck M, Nothen MM, Olvera RL, Pandolfo M, Pike GB, Puls R, Reinvang I, Renteria ME, Rietschel M, Roffman JL, Royle NA, Rujescu D, Savitz J, Schnack HG, Schnell K, Seiferth N, Smith C, Steen VM, Valdes Hernandez MC, Van den Heuvel M, van der Wee NJ, Van Haren NE, Veltman JA, Volzke H, Walker R, Westlye LT, Whelan CD, Agartz I, Boomsma DI, Cavalleri GL, Dale AM, Djurovic S, Drevets WC, Hagoort P, Hall J, Heinz A, Jack CR, Jr., Foroud TM, Le Hellard S, Macciardi F, Montgomery GW, Poline JB, Porteous DJ, Sisodiya SM, Starr JM, Sussmann J, Toga AW, Veltman DJ, Walter H, Weiner MW, Bis JC, Ikram MA, Smith AV, Gudnason V, Tzourio C, Vernooij MW, Launer LJ, Decarli C, Seshadri S, Andreassen OA, Apostolova LG, Bastin ME, Blangero J, Brunner HG, Buckner RL, Cichon S, Coppola G, de Zubicaray GI, Deary IJ, Donohoe G, de Geus EJ, Espeseth T, Fernandez G, Glahn DC, Grabe HJ, Hardy J, Hulshoff Pol HE, Jenkinson M, Kahn RS, McDonald C, McIntosh AM, McMahon FJ, McMahon KL, Meyer-Lindenberg A, Morris DW, Muller-Myhsok B, Nichols TE, Ophoff RA, Paus T, Pausova Z, Penninx BW, Potkin SG, Samann PG, Saykin AJ, Schumann G, Smoller JW, Wardlaw JM, Weale ME, Martin NG, Franke B, Wright MJ, Thompson PM. **Identification of common variants associated with human hippocampal and intracranial volumes.** Nat Genet 2012.

Analysé par Cécilia Maubaret, CMRR Aquitaine

Mots-clés : Volume hippocampique, Volume intracrânien, Genome entier (GWAS).