

BiblioDem

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

Volume 11, Numéro 7-8 (septembre 2014)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 9

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

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

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

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

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

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

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

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

Analyse critique (titre traduit, synthèse, commentaires)

Analysé par (lecteur de l'article)

Mots-clés

1. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Begaud B. **Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study.** *Bmj* 2014 349:g5205.

Analyse critique: Utilisation de benzodiazépines et risque de maladie d'Alzheimer : étude cas-témoin.

Synthèse

La question de savoir si les benzodiazépines augmentent le risque de maladie d'Alzheimer, ou s'ils sont uniquement un marqueur de certains symptômes (anxiété, insomnie, dépression) souvent présents à la phase prodromale de la maladie d'Alzheimer (causalité inverse), est débattue. Ce papier étudie la relation entre prise de benzodiazépines et risque de maladie d'Alzheimer à partir d'une base de données de remboursements au Québec.

L'étude est réalisée sur une période de 10 ans, de 2000 à 2009. Au total, 1796 cas Alzheimer identifiés dans cette base de données ont été appariés à 7184 (4 témoins /cas) témoins. La consommation de benzodiazépines a été évaluée sur une période de 5 à 10 ans, mais située au moins 5 ans avant le diagnostic d'Alzheimer afin de limiter le biais de causalité inverse. Les consommateurs de benzodiazépines avaient un *odds ratio* de maladie d'Alzheimer de 1.51 (1.36-1.69). Il existait un effet dose avec un risque d'autant plus fort que l'exposition était longue : risque non augmenté (OR=1.09) pour les consommateurs de moins de 3 mois, à 1.32 pour les consommateurs de 3 à 6 mois et à 1.84 pour les consommateurs de plus de 6 mois. Le risque était également plus fort pour les consommateurs de benzodiazépines à demi-vie longue (OR=1.7) que pour ceux à demi-vie courte (OR =1.43). Ces risques n'étaient pas modifiés par l'ajustement sur les symptômes comme dépression, anxiété et troubles du sommeil.

Commentaires

Ce papier apporte un argument supplémentaire à la relation entre benzodiazépines et risque de maladie d'Alzheimer, notamment avec la force de l'association augmentant avec la durée d'exposition et l'association plus forte pour les benzodiazépines à demi-vie longue.

Ses principales limites sont bien sûr liées aux types de données utilisées, bases de données de remboursements, dans laquelle seuls les cas diagnostiqués de maladie d'Alzheimer peuvent être identifiés (soit 50% des cas seulement en raison du sous-diagnostic de cette maladie).

L'exclusion des initiations de traitements par benzodiazépines dans les 5 années avant le diagnostic d'Alzheimer est une bonne chose, mais probablement pas suffisante pour une maladie dont les 1ers symptômes apparaissent plus de 10 ans avant le début de la maladie. Il aurait pu être intéressant de comparer avec d'autres types de molécules, hypnotiques non benzodiazépines par exemple, pour tenter d'apporter une réponse sur un effet spécifique ou pas des benzodiazépines. De la même façon, si l'hypothèse d'action est une limitation des capacités de réserve, on peut regretter que ce papier n'ait traité que des maladies d'Alzheimer et pas d'autres types de démence.

Quoi qu'il en soit, la conclusion des auteurs, mettant en avant la nécessité de bien évaluer, et de réévaluer régulièrement l'intérêt de ces molécules afin de mesurer la balance bénéfice-risque, est primordiale. Mais également l'importance pour les médecins d'être particulièrement attentifs à la survenue de troubles cognitifs chez leurs patients sous benzodiazépines.

Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Benzodiazépines, Alzheimer

2. Chouraki V, Beiser A, Younkin L, Preis SR, Weinstein G, Hansson O, Skoog I, Lambert JC, Au R, Launer L, Wolf PA, Younkin S, Seshadri S. **Plasma amyloid-beta and risk of Alzheimer's disease in the Framingham Heart Study**. *Alzheimers Dement* 2014 Epub.

Analyse critique: Bêta-amyloïde plasmatique et risque de maladie d'Alzheimer dans la *Framingham Heart Study*.

Synthèse

Introduction Du fait d'une meilleure accessibilité par rapport à la ponction lombaire ou à l'imagerie cérébrale, il serait intéressant de pouvoir utiliser une mesure plasmatique du peptide β Amyloïde (β A) pour prédire le risque de développer une maladie d'Alzheimer. L'objectif de cette étude était donc d'évaluer l'association entre le taux plasmatique de peptide β A et le risque incident de démence ou de maladie d'Alzheimer.

Méthodes : Les analyses sont basées sur 2189 participants de la Framingham Heart Study (FHS) sur 10 ans de suivi. Les taux de β A1-40 et β A1-42 plasmatiques étaient mesurés et les cas de démence diagnostiqués sur la base des critères DSM-IV de démence. L'association a été évaluée à l'aide d'un modèle de Cox et plusieurs types d'ajustement ont été testés.

Résultats : Une augmentation des taux de β A1-42 plasmatiques (pour 1 écart-type) était associée à un risque incident de démence ou de maladie d'Alzheimer plus faible (HR=0.80 et 0.79 respectivement) et l'association restait significative après ajustement sur le statut APOE, l'éducation et les facteurs cardiovasculaires. Cette association était également retrouvée avec le rapport β A1-42 sur β A1-40 (non significatif pour la démence après ajustement complet). L'utilisation du taux plasmatique β A1-42 améliorait significativement la prédiction de maladie d'Alzheimer, même si faiblement.

Discussion/Conclusion : La direction de l'association est compatible avec l'hypothèse que la maladie d'Alzheimer résulte d'une évacuation altérée du peptide β A du cerveau. L'altération du peptide β A serait un évènement précoce de la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.

Commentaires

Ces résultats confirment l'association du taux plasmatique de β A1-42 avec l'incidence de la démence. L'association devient significative lorsque l'étude est ajoutée à une méta-analyse déjà réalisée, même si les études des méta-analyses restent très hétérogènes. Ce résultat est très positif car il pourrait rendre la détection du développement d'une maladie d'Alzheimer beaucoup plus accessible. En effet, une prise de sang sera beaucoup moins contraignante qu'une ponction lombaire et moins coûteuse que de l'imagerie cérébrale.

Ces résultats sont donc encourageants et doivent être répliqués pour confirmer la possibilité d'utiliser le taux plasmatique de β A comme biomarqueur précoce de la maladie d'Alzheimer. Il serait en outre intéressant pour mieux comprendre le risque de démence associé à β A de tenir compte de la mortalité, des résultats récents ayant montré que le risque de décès était associé à la β A1-40 plasmatique.

Analysé par Leslie Grasset, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Bêta-amyloïde plasmatique, Alzheimer

3. Fan Z, Aman Y, Ahmed I, Chetelat G, Landeau B, Ray Chaudhuri K, Brooks DJ, Edison P. **Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia**. *Alzheimers Dement* 2014 Epub.

Analyse critique: Influence de la microglie sur le fonctionnement neuronal dans la Maladie d'Alzheimer (MA) et la Maladie de Parkinson (MP).

Synthèse

La MA et la MP sont deux maladies neurodégénératives caractérisées par le dysfonctionnement neuronal progressif et une activation de la microglie. Les auteurs ont réalisé une étude très ambitieuse (plan expérience à lire plusieurs fois) et un très lourd bilan d'imagerie fonctionnelle concernant 10 patients MA, 10 sujets MCI, 11 patients MP et 16 sujets témoins. Ils ont réalisé successivement une IRM, un PET marqué au [11C](R)PK11195 (1-[2-chlorophenyl]-N-méthyl-N-[1-méthyl-propyl]-3-isoquinoline carboxamide), un PIB, et un FDG-PET. L'analyse BPM (biological parametric mapping) objective une corrélation entre l'activation microgliale et la réduction du métabolisme du glucose dans la MA et la MP, dans le cortex : cortex cingulaire postérieur, frontal, temporal, pariétal et occipital et dans une moindre mesure dans le MCI.

Une corrélation entre l'activation microgliale et la charge amyloïde est également retrouvée dans le MCI et la MA. Le niveau d'activation microgliale est inversement corrélé au score de MMS dans la MA et la MP.

Ces données confirment qu'un processus inflammatoire cortical (si on admet qu'activation de la microglie veut dire inflammation) induit ou plutôt agit sur le dysfonctionnement neuronal. Le phénomène est plus important dans la MA que dans le MCI, témoignant aussi d'une action des dépôts de protéine amyloïde non pas pour créer l'inflammation (comme on a pu le penser), mais plutôt pour l'entretenir voire l'aggraver (cercle vicieux).

Commentaires

Dans l'hypothèse d'essais thérapeutiques, il est essentiel d'établir le lien entre activation de la microglie, métabolisme du glucose et dépôts de protéine amyloïde. Cet article est le premier qui étudie ces liens en utilisant BPM dans le MCI, la MA et la MP. Il a pour objectif de comprendre la physiopathologie des maladies neurodégénératives et donc les voies de traitement à développer mais également de comprendre quel phénomène délétère sur le dysfonctionnement neuronal est analysé au mieux par quelle technique, à quel stade et dans quelle pathologie.

La corrélation entre activation microgliale et diminution du métabolisme du glucose est bien démontrée dans la région temporo-pariétale et il semble que l'atteinte d'autres régions soient également corrélée avec la réduction du métabolisme de cette région, suggérant un retentissement possible de l'activation de la microglie à distance, ce mécanisme est déjà connu dans les pathologies vasculaires. Enfin, les données obtenues dans le MCI plaident pour un rôle actif de la microglie dans le phénomène dégénératif. Ce phénomène pourrait être généralisable à d'autres pathologies notamment aux tauopathies.

Pour finir, il reste encore à développer des traceurs capables de différencier l'activation de la microglie pour un processus inflammatoire versus un processus de restauration, ce que pour le moment, on ne sait pas faire (en résumé activation de la microglie ne veut pas dire inflammation même si on peut supposer dans cette étude largement que oui...).

Analysé par Catherine Thomas-Antérion, St Etienne

Mots-clés: Microglie, Alzheimer, Parkinson

4. Jack CR, Jr., Wiste HJ, Weigand SD, Rocca WA, Knopman DS, Mielke MM, Lowe VJ, Senjem ML, Gunter JL, Preboske GM, Pankratz VS, Vemuri P, Petersen RC. **Age-specific population frequencies of cerebral beta-amyloidosis and neurodegeneration among people with normal cognitive function aged 50-89 years: a cross-sectional study.** Lancet Neurol 2014 Epub.

Analyse critique: Relation entre la fréquence de β amyloïde cérébrale et de neurodégénérescence et l'âge entre 50 et 89, chez des sujets avec performances cognitives normales

Synthèse

Les auteurs ont étudié les données d'imagerie collectées dans le cadre de l'étude populationnelle de l'*Olmsted County* (région de Rochester, Minnesota, USA). Il s'agit de 985 sujets normaux sur le plan cognitif selon une batterie de 9 tests neuropsychologiques, âgés de 50 à 89 ans.

Les sujets étaient considérés A β + quand ils avaient un PET amyloïde positif, A β - quand ils avaient un PET amyloïde négatif, N+ quand ils avaient un PET FDG positif ou une taille d'hippocampe faible, indicateurs de neurodégénérescence, N- dans le cas inverse.

Entre 50 et 59 ans, tous les 72 sujets normaux sur le plan cognitif sont A β -N-. Puis la proportion des A β -N- baisse progressivement avec l'âge, jusqu'à 21% des sujets entre 85 et 89 ans. La proportion de sujets A β +N- augmente après 60 ans et passe par un maximum à 74 ans (25%) pour ensuite diminuer. La proportion de sujets A β -N+ augmente après 65 ans pour atteindre un maximum à 89 ans (25%). La proportion d'A β +N+ augmente après 70 ans pour atteindre 34% à 89 ans. L'apoE4 et le sexe influent sur ces différents patterns avec une majoration des groupes A β + qui surviennent à un âge plus précoce.

Commentaires

Il s'agit d'une très importante étude transversale réalisée sur des sujets normaux dont on ne sait cependant pas si leurs performances cognitives ont ou non décliné avant.

Les effets de sélection peuvent être très importants par le décès ou par le déclin cognitif préalable, même si les performances restent dans les normes.

Une autre limite reconnue par les auteurs est le classement sur un seuil. Quoiqu'il en soit ces données sont bien utiles pour la compréhension des phénomènes liés au vieillissement. Le modèle de Jack qui fait l'hypothèse d'une pathologie amyloïde précédant la neurodégénérescence en sort renforcé bien que d'autres explications soient possibles, notamment la convergence de deux phénomènes initialement non liés. Attendons le suivi de tous ces sujets...

Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Amyloïde, Déclin cognitif

5. Mormino EC, Betensky RA, Hedden T, Schultz AP, Amariglio RE, Rentz DM, Johnson KA, Sperling RA. **Synergistic Effect of beta-Amyloid and Neurodegeneration on Cognitive Decline in Clinically Normal Individuals**. JAMA Neurol 2014 Epub.

Analyse critique: Effet synergique du dépôt amyloïde et de la neurodégénérescence sur le déclin cognitif chez des sujets cliniquement normaux

Synthèse

L'accumulation du peptide A β joue un rôle crucial dans la Maladie d'Alzheimer (MA). Cette accumulation est également retrouvée chez des sujets dits cognitivement normaux (CN), suggérant l'existence d'une phase préclinique de la MA chez ces sujets. D'un point de vue temporel, des études suggèrent que l'accumulation A β précéderait la neurodégénérescence (ND) ; d'autres suggèrent que ces deux processus seraient indépendants. La survenue des deux phénomènes est associée à un risque accru de progresser vers le stade MCI et a un impact sur l'échelle CDR. L'objectif de ce papier est de déterminer si les biomarqueurs A β et ND, sont indépendamment ou *synergiquement* associés au déclin cognitif chez des sujets âgés CN. Cent soixante-six sujets âgés CN (74 ans en moyenne) ont bénéficié d'un examen IRM 3T, d'un examen TEP et d'un suivi neuropsychologique (2 à 4 visites) sur environ 2 ans. Le statut A β a été défini à partir d'un examen TEP avec le PIB marqué au 11C ; les sujets avec un seuil PIB supérieur à 1.196 sont considérés A β +. Le statut ND a été défini à partir du métabolisme du glucose (TEP 18F-FDG) extrait dans des régions MA-vulnérables et à partir du volume hippocampique (IRM). Les sujets ont ensuite été classés selon les phases pré-cliniques de la MA : A β -/ND- (stage 0, n=81) ; A β +/ND- (stage 1, n=19) A β +/ND+ (stage 2, n=28). Les sujets A β -/ND+ sont classés comme suspects non-MA (SNAP, n=38). Les données montrent que les sujets A β + ont 3 fois plus de chances d'être également ND+ (60 %) comparés aux sujets A β - (32 %) ; résultat renforçant l'hypothèse selon laquelle la ND surviendrait en aval du dépôt amyloïde ou surviendrait de façon indépendante et serait amplifiée par la présence d'A β . Le groupe SNAP représente plus de 20 % de l'échantillon total, suggérant l'existence de facteurs additionnels non en lien avec la MA mais contribuant à la ND : Sclérose Hippocampique, Démence à Corps de Lewy, ... De plus, les résultats démontrent que les statuts A β et ND sont associés au changement cognitif et qu'il existe une interaction synergique entre ces deux biomarqueurs. Plusieurs hypothèses sont émises quant aux phénomènes physio-pathologiques sous-jacents cet effet : la ND rendrait les neurones plus sensibles aux effets toxiques exercés par l'accumulation A β , ou serait le reflet de l'agrégation de la protéine Tau hyperphosphorylée, signature pathologique ayant montré un rôle médiateur dans les effets toxiques de l'A β . Alors qu'un déclin cognitif est observé chez les sujets A β +/ND+, les autres groupes montrent une tendance inverse qui pourrait s'expliquer par un phénomène d'apprentissage. L'étude concomitante des deux biomarqueurs est importante à considérer pour les futurs tests préventifs ciblant les sujets CN ayant un risque accru de progresser vers la MA.

Commentaires

Le court suivi est une limite de l'étude et pourrait être à l'origine de l'effet d'apprentissage observé. L'évaluation cognitive reste globale et pourrait être approfondie par l'exploration des différents domaines cognitifs. Le niveau d'éducation moyen étant élevé (16 ans), les résultats sont difficilement généralisables à la population générale. Comme suggéré par les auteurs, il serait intéressant sur un échantillon plus important, d'évaluer de façon séparée, les effets du biomarqueur structurel de la ND (volume hippocampique) des effets de son biomarqueur métabolique (glucose).

Analysé par Amandine Pelletier, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Amyloïde, Déclin cognitif

6. Tangney CC, Li H, Wang Y, Barnes L, Schneider JA, Bennett DA, Morris MC. **Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons**. Neurology 2014 Epub.

Analyse critique: Relation entre les profils de comportement alimentaire de type « DASH » ou Méditerranéen et le déclin cognitif chez les personnes âgées

Synthèse

Le régime DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*) a été conçu pour aider au contrôle de la pression artérielle chez des patients hypertendus. Dans le cadre d'un essai contrôlé randomisé chez des hypertendus en surpoids, le régime DASH s'était accompagné d'une amélioration de certaines fonctions cognitives. Les régimes DASH et méditerranéen (Medi) ont en commun une grande consommation de fruits et légumes, mais il existe des différences pour les recommandations portant sur les produits laitiers, l'huile d'olive, le poisson, le vin et les pâtisseries industrielles.

L'objectif de cette étude était d'analyser et de comparer l'association entre les régimes DASH et Medi et le déclin cognitif chez 826 participants du Memory and Aging Project à Chicago, âgés de 85 ans en moyenne, avec un suivi moyen de 4 ans.

L'adhésion au régime DASH était mesurée sur un score de 0 à 10 et celle au Medi sur un score de 0 à 55, le score augmentant avec l'adhésion. Les scores DASH et Medi en continu étaient chacun associés avec un moindre déclin cognitif global (combinaison de 19 tests). Lorsqu'ils étaient mis en terciles, seul le tercile supérieur de chaque score était significativement associé avec un déclin cognitif plus lent, dans des analyses multivariées. Dans les analyses par domaine cognitif, les scores DASH et Medi en continu étaient tous deux associés à un moindre déclin de la mémoire épisodique et sémantique.

Le score DASH en terciles n'était pas associé significativement au déclin spécifique par domaine, alors que les sujets dans le tercile le plus élevé du Medi déclinaient moins pour la mémoire épisodique et sémantique, ainsi que pour la mémoire de travail.

Commentaires

Ce travail confirme les autres publications sur l'association protectrice entre adhésion au régime méditerranéen et risque de déclin cognitif ou de démence, qui n'a pas été retrouvée dans toutes les études d'observation, mais démontrée dans l'essai PREDIMED. Il est tout de même étonnant que les auteurs ne citent pas le travail issu de 3C qui a été le premier à montrer que la plus grande adhésion à un régime de type méditerranéen était associée à un moindre risque de déclin cognitif global au MMSE (Féart JAMA 2009).

Il est étonnant qu'aucun impact du régime DASH, *a priori* favorable pour la prévention des facteurs de risque vasculaire, n'ait été mis en évidence sur les fonctions exécutives, mais ces dernières n'étaient explorées que par la mémoire de travail. L'utilisation de scores agrégés par domaine cognitif a aussi pu en limiter la spécificité.

De plus les auteurs donnent très peu de précisions sur les recommandations (publiées par ailleurs) du régime DASH, ce qui en rend les résultats peu utilisables pour le praticien. En résumé, suivez le Programme National Nutrition Santé et mangez vos 5 fruits et légumes par jour, cela pourrait aussi être bon pour votre cerveau !

Analysé par Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Déclin cognitive, Nutrition

7. Thomas-Anterion C, Saint-Peron L, Barreton MO, Richard-Mornas A. **Interest of a mental representation approach to the disclosure of Alzheimer's disease diagnosis.** *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2014 12(3):298-304.

Analyse critique: Mieux comprendre les représentations de la Maladie d'Alzheimer pour améliorer l'annonce de diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Synthèse

Ce travail rapporte les résultats d'une petite étude portant sur la représentation de la maladie d'Alzheimer (MA) chez les familles de patients, les professionnels, et des personnes naïves, c'est-à-dire se déclarant non concernées par la maladie. La méthode de recueil est un questionnaire dans lequel il s'agissait de donner par écrit, 7 mots qui pour les sujets, évoquaient la maladie d'Alzheimer, rapidement et sans trop réfléchir. Les mots proposés par les 3 groupes de sujets ont été classés *a posteriori* selon 6 dimensions : mémoire, autres troubles cognitifs (reconnaissance, langage, geste, orientation), relation avec l'entourage proche, changement socio-familial (modification du fonctionnement, dépendance, autonomie, soins), modification de la santé (maladie, vieillesse, mort). Les proches de malades (n=22 d'âge moyen 68 ans, 50% de conjoints) et professionnels volontaires pour participer à l'étude (n=22 d'âge moyen 38 ans), ont été recrutés dans un CMRR et une consultation Mémoire. Les sujets naïfs étaient des sujets tout venant, sans privilégier ni âge, ni profession, ni histoire personnelle de la maladie (n=28, d'âge moyen 35 ans, dont 9 ayant côtoyé la maladie). Les pourcentages totaux de mots écrits par les 3 groupes pour les 6 dimensions ont été calculés. Les résultats descriptifs montrent que les proches produisent moins de mots (101) que les groupes des professionnels (142) ou des naïfs (145). Pour eux cette tâche était assez éprouvante. La hiérarchie de l'importance des dimensions différait selon les groupes. Pour les proches, les modifications socio-familiales étaient la dimension la plus citée, puis la mémoire, puis les troubles du comportement. Pour les professionnels, les modifications socio-familiales et le changement de comportement étaient les plus citées, puis les autres troubles cognitifs puis la mémoire. Pour les sujets naïfs, la mémoire et les autres troubles cognitifs étaient les dimensions principales ainsi que le comportement pour les sujets ayant été confrontés à la maladie auparavant. Des comparaisons de moyenne 2 à 2 sur les 6 dimensions dans les 3 groupes n'ont pas montré de différence significative.

Pour les auteurs, cette étude tend à montrer une représentation commune négative de la MA, globalement chez les professionnels, les proches et les sujets naïfs, toutefois l'importance accordée aux différentes dimensions de la maladie variant selon les groupes lors de l'annonce du diagnostic, ces variations pourraient être prises en compte.

Commentaires

L'objectif très modeste de ce travail est annoncé dès le début mais ne manque pas d'intérêt. A partir de ce petit échantillon de sujets, on voit que le noyau dur de la représentation sociale de la MA est assez similaire chez les proches familiaux et les professionnels aidants, la répercussion de la maladie étant plus fortement évoquée avant les symptômes de la maladie. Par contre, les sujets naïfs ont plus de représentations centrées sur les symptômes cognitifs, qu'ils aient ou non côtoyé la maladie à un moment donné. La classification de « naïfs » est discutable pour ce sous-groupe. L'étude se rapproche du schéma de l'enquête d'opinion de l'INPES 2009, dans laquelle 3 populations, grand public, aidants proches et aidants professionnels étaient invités à citer les 3 mots, idées ou images de façon spontanée quand on dit « Maladie d'Alzheimer ». Si l'on compare ce travail de la grande enquête, on constate un pattern similaire pour la dimension « dépendance », majoritairement évoquée chez les aidants professionnels et familiaux. Par contre cette image ressortait aussi fortement dans la population grand public, ce qui n'est pas le cas ici dans ce petit groupe de sujets classés naïfs.

Analysé par Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

Mots-clés: Alzheimer, Représentation

8. Tjia J, Briesacher BA, Peterson D, Liu Q, Andrade SE, Mitchell SL. **Use of Medications of Questionable Benefit in Advanced Dementia**. JAMA Intern Med 2014

Analyse critique: Utilisation de médicaments à bénéfice discutable dans les démences avancées.

Synthèse

Au stade de démence avancée les objectifs de la prise en charge sont reconsidérés et centrés encore plus sur le confort et la qualité de vie. Cette étude se propose de déterminer la prévalence de l'utilisation de médicaments dont le bénéfice est discutable chez les patients avec démence avancée et résidant en maison de retraite médicalisée (MRM), d'explorer les facteurs associés à cette utilisation et d'estimer les dépenses liées à ces médicaments. Méthodes : étude transversale menée entre octobre 2009 et septembre 2010 à partir des informations contenues dans 2 bases de données liées. Informations sur les médicaments prescrits issues de la base de données d'une pharmacie centrale fournissant la moitié des patients américains en MRM et informations cliniques issues de la base de données MDS 2.0 (Minimum Data Set, instrument d'évaluation obligatoirement utilisé dans les MRM subventionnées par l'Etat fédéral). La démence avancée étant définie à partir du score de performance cognitive MDS (valeur retenue 5 et 6 correspondant à un MMSE inférieur à 5). La variable à expliquer était le fait de recevoir pour un résident au moins un médicament à bénéfice discutable (liste élaborée par un panel d'experts selon la méthode Delphi et comprenant inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, mémantine, hypolipémiants, antiplaquettaires (sauf aspirine), immunomodulateur, chimiothérapie cytotoxique, antagonistes des leucotriènes, hormones sexuelles, et antagonistes hormonaux). Résultats : cette étude a inclus 5406 patients dont 53,9% recevaient au moins un médicament à bénéfice discutable (36,4% recevaient un inhibiteur de cholinestérase, 25,2% de la mémantine et 22,4% un hypolipémiant). En analyse multivariée (analyse multi-niveaux) les facteurs associés à moins de prescriptions étaient au niveau des patients : les problèmes de la sphère orale OR=0.68 [0.59-0.78], le fait d'avoir une sonde d'alimentation OR=0.58=[0.48-0.70], l'existence de directives anticipées de non-réanimation OR=0.65 [0.57-0.75] et être en soins palliatifs OR=0.69 [0.58-0.82]. Au niveau du centre, le fait de résider en MRM avec une proportion de sonde d'alimentation élevée (>10% des résidents) était associé à une prescription plus fréquente de ces médicaments OR=1.45 [1.12-1.87]. Chez les patients recevant au moins un de ces médicaments, les dépenses en médicaments sur 3 mois étaient plus élevées que la moyenne générale (2317\$ contre 1815\$) et 35,2% de la dépense en médicament était due ce groupe de médicaments.

Commentaires

Cette étude vient confirmer à plus large échelle d'autres études sur le même sujet. Elle comporte une limite importante : la motivation de la prescription qui n'est pas documentée. On ne tient ainsi pas compte des situations particulières et de la variabilité importante des situations avancées. Par ailleurs, peu de données sont disponibles sur le moment de l'arrêt des médicaments anti-Alzheimer et les conséquences de l'arrêt sur la cognition. Une deuxième limite vient de la liste des médicaments à bénéfice discutable qui a été élaborée en prenant la situation de soins palliatifs comme cadre ce qui n'est pas le cas de tous les patients ici. Les freins à la prescription soulignés dans cette étude sont soit de nature physique (sonde d'alimentation, dysphagie, odynophagie...) soit liés à un changement d'attitude thérapeutique motivé par l'état du patient (soins palliatifs) ou sa volonté (directives anticipées). L'aspect paradoxal du rôle des sondes d'alimentation (effet protecteur au niveau du patient et facteur de risque au niveau des centres avec prévalence élevée de sonde) n'est pas réellement expliqué par les auteurs. Cela correspond peut être à un type de centre plus « interventionniste ». Enfin plus globalement le rapprochement de bases de données médicales (ou médico-administratives) fréquemment utilisé aux USA ou dans les pays scandinaves montre ici encore sa richesse et son intérêt.

Analysé par Karim Tifratene, CHU de Nice

Mots-clés: Démences, Traitements médicamenteux



L'analyse critique de cet article supplémentaire est présentée dans la base **BiblioDem** et non dans le bulletin en raison de son intérêt trop spécialisé.

<http://sites.isped.u-bordeaux2.fr/bibliodem>.

1. Beecham GW, Hamilton K, Naj AC, Martin ER, Huentelman M, Myers AJ, Corneveaux JJ, Hardy J, Vonsattel JP, Younkin SG, Bennett DA, De Jager PL, Larson EB, Crane PK, Kamboh MI, Kofler JK, Mash DC, Duque L, Gilbert JR, Gwirtsman H, Buxbaum JD, Kramer P, Dickson DW, Farrer LA, Frosch MP, Ghetti B, Haines JL, Hyman BT, Kukull WA, Mayeux RP, Pericak-Vance MA, Schneider JA, Trojanowski JQ, Reiman EM, Schellenberg GD, Montine TJ. **Genome-Wide Association Meta-analysis of Neuropathologic Features of Alzheimer's Disease and Related Dementias**. PLoS Genet 2014;10(9):e1004606.

URL : <http://www.plosgenetics.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pgen.1004606>

Analysé par Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

Mots-clés Analyse pan-génomique, GWAS