



Institut de Santé Publique, d'Épidémiologie et de Développement  
INSERM U593  
Université Victor Segalen Bordeaux 2, France

F – C.M.R.R. -SF

Fédération des  
Centres Mémoire de Ressources et de Recherche  
du Sud de la France

## Bibliodémences

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

Volume 2, Numéro 9 (septembre 2005)

Nombre de références retenues pour ce numéro : 9 + 13

**La veille bibliographique** est réalisée chaque semaine à partir des revues de sommaires des trois éditions des **Current Contents**, éditées par Thomson/ISI : Clinical Medicine ([1188 périodiques](#)), Life Sciences ([1416 périodiques](#)) et Social & Behavioral Sciences ([1688 périodiques](#)) qui répertorient la littérature scientifique internationale. L'équation de recherche utilisée est: **Alzheimer's or dementia or mild cognitive impairment**.

**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](mailto:Evelyne.Mouillet@isped.u-bordeaux2.fr)

**Une base de données** enrichie chaque mois des informations présentées dans les bulletins est disponible sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RIS/RISWEB.ISA>, liste déroulante Search : **Bibliodémences.enl**.

**Les bulletins sont archivés** sur internet : <http://www.isped.u-bordeaux2.f>, rubrique **Bibliodémences**

**Mots-clés.** Chaque référence a été indexée, en particulier, avec ces descripteurs spécifiques : Démence, Comprendre la maladie, Diagnostiquer, Évaluer l'impact de la maladie en Santé Publique, Imagerie, Informer le patient et son entourage, Maladie d'Alzheimer, MCI, Neuropsychologie, Prévenir, Prescrire, Pronostiquer, Suivre et prendre en charge le patient.

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

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

**Adresse de l'auteur référent** (si disponible)

**Analyse critique** (titre traduit, synthèse, commentaires)

**Analysé par** (lecteur de l'article)

[Accès au résumé anglais](#) (lien sur le résumé de l'auteur)

**Mots-clés**



1. Andel R, Crowe M, Pedersen NL, Mortimer J, Crimmins E, Johansson B, Gatz M. **Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: A population-based study of Swedish twins.** Journals of Gerontology Series B Psychological Sciences and Social Sciences 2005;60(5):P251-P258.

**Adresse de l'auteur référent :** Andel, R; Univ S Florida; Sch Aging Studies; Tampa; FL 33620; USA. [randel@cas.usf.edu](mailto:randel@cas.usf.edu)

**Analyse critique :** Complexité du métier et risque de Maladie d'Alzheimer. Étude basée sur population de jumeaux suédois.

### Synthèse

Les chercheurs avaient pour but d'examiner les liens entre le risque de démence (en particulier la MA) et le niveau de complexité du métier. Ils se sont servis de mesures telles que l'estimation de la complexité du métier (à savoir en relation avec des données, des personnes ou des choses). Pour ce faire, ils ont interrogé la base de données de l'étude *Harmony* (étude suédoise de jumeaux provenant de la population générale, où les cas prévalents de démence ont été identifiés au travers une procédure à deux étapes : dépistage et évaluation clinique). Dans cette base, 10 079 sujets ont été inclus (4835 sujets et 2622 paires de jumeaux) permettant d'une part une étude cas-témoins et d'autre part une comparaison de cas avec leurs jumeaux pour contrôler l'effet des facteurs génétiques et familiaux. Le résultat principal de l'étude cas-témoin suggère un moindre risque de démence pour les sujets exerçant des métiers à plus haut niveau de complexité. Le même résultat est observé chez les paires de jumeaux discordants pour le diagnostic de MA ainsi qu'un risque de démence plus faible chez les sujets exposés à une plus grande complexité de métier. Ces résultats sont également observés pour l'ensemble des démences. Le travail manuel s'associe (de façon marginale) à un plus grand risque de démence. Les auteurs ont précisé que ces résultats ont été observés après contrôle sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation dans l'étude cas-témoin. Les facteurs génétiques non mesurés ont été pris en considération dans la comparaison entre des paires de jumeaux. Bien que l'association ait déjà été observée par d'autres chercheurs (Stern, 1995) la comparaison entre les études est difficile étant donné les différences dans la classification des métiers. Rien n'est encore démontré pour expliquer les résultats bien que l'hypothèse de *Use it or Loose it* soit évoquée en premier lieu. La participation sociale paraît avoir une influence protectrice (cela a été observé à Kungsholmen et au Japon où une faible participation sociale paraît augmenter le risque de détérioration), une autre possibilité évoquée est qu'un métier de plus grande complexité s'associe à un plus haut niveau socioéconomique et donc les facteurs protecteurs peuvent être liés plutôt à ce fait. L'étude a des limites méthodologiques reconnues par les auteurs : l'effet de survie du fait de l'analyse conduite sur des cas prévalents (les métiers les plus simples ont un plus grand risque de mortalité) ensuite le nombre de paires de jumeaux monozygotes discordant pour le diagnostic de MA est faible (17) ainsi que le nombre des cas prévalents observés. Tout ceci diminue la puissance statistique de l'étude. Cependant, le fait d'avoir malgré tout observé une relation augmente leur probabilité.

### Commentaires

L'activité mentale soutenue peut faciliter le développement de la réserve cognitive avec des réseaux neuronaux plus complexes permettant aux individus ainsi stimulés de résister plus longtemps à l'expression clinique de la neuropathologie de la démence sous-jacente.

[Accès au résumé anglais](#)

**Analysé par :** Luis Miguel Gutiérrez-Robledo, Université Nationale Autonome du Mexique

**Mots-clés :** Maladie d'Alzheimer, Neuropsychologie, Éducation, Suède, Comprendre la maladie

2. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He YS, Rapatz G, Nagel J, Lane R. **Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period.** Current Medical Research and Opinion 2005;21(8):1317-1327.

**Adresse de l'auteur référent :** Bullock, R; Victoria Hosp; Kingshill Res Ctr; Okus Rd; Swindon SN1 9PU; Wilts; England. [roger.bullock@kingshill-research.org](mailto:roger.bullock@kingshill-research.org)

**Analyse critique :** Traitement par rivastigmine et donepezil pendant une période de 2 ans dans la maladie d'Alzheimer modérément sévère à sévère.

### Synthèse

Contexte : peu d'essais randomisés ont comparé l'efficacité dans la maladie d'Alzheimer (MA) de différents anticholinestérasiques (IACHe). Ceux qui l'ont fait présentaient de nombreuses faiblesses. La question de la supériorité d'un IACHe reste sans réponse véritable. Objectif : comparer l'efficacité et la tolérance à 2 ans de la rivastigmine et du donepezil dans la MA modérément sévère à sévère. Schéma d'étude : essai randomisé en double aveugle, multicentrique (94 centres Canada et Europe). La randomisation était stratifiée sur la sévérité de la MA au MMSE. Principaux critères d'éligibilité : sujets de 50 à 85 ans avec diagnostic de MA probable sur DSMIV et NINCDS-ADRDA, et score au MMSE entre 10 et 20. Les patients présentant des symptômes en faveur d'une démence à corps de Lewy (DCL) concomitante étaient éligibles. Les sujets ne devaient pas avoir reçu d'IACHe durant les 6 semaines précédant l'inclusion. Critères de jugement principal : SIB, devant l'évolution attendue de la maladie après 2 ans. Modalités de traitement : Période de titration de 16 semaines pour atteinte d'une posologie comprise entre 3 et 12 mg/j pour la rivastigmine et 5 et 10 mg/j pour le donepezil. Résultats : 998 sujets inclus (nombre de sujets nécessaire évalué à 900 pour une différence de 4 points entre groupe), 495 rivastigmine/499 donepezil, avec une sévérité de la MA comparable entre groupes (MMS=15 ; SIB=87). Parmi les sujets inclus, 58% ont complété l'essai, avec une proportion supérieure d'abandon dans le bras rivastigmine pendant la période de titration (18,8% vs. 9,2%). Le déclin était de 9,9 points sur la SIB après 2 ans de traitement par donepezil contre 9,3 pour la rivastigmine, différence non significative sauf pour les patients présentant des signes en faveur de DCL (-3,9 pour rivastigmine vs. -13,2 points sous donepezil). A 2 ans, 36,5% des patients sous rivastigmine et 34,8% des patients sous donepezil présentaient un score à la SIB supérieur ou égal celui de départ. La rivastigmine présentait une efficacité supérieure quand le jugement portait sur l'ADCS-ADL et la GDS. Il n'y avait pas de différence entre groupe en proportion de patients présentant des EI graves, mais 18,2% des patients sous rivastigmine avaient présenté des EI non graves ayant conduit à l'arrêt du traitement contre 9,4% dans le groupe donepezil. Des analyses portaient sur des déterminants génétiques de la réponse au traitement. La rivastigmine a démontré sur la SIB une supériorité à 2 ans chez les sujets présentant une butyrylcholinestérase (BuChE) sauvage et porteurs d'un allèle APOE 4. Ces résultats étaient détaillés également sur l'ADCS-ADL (en faveur de la rivastigmine chez les BuChE sauvages) et le NPI-10 (en faveur de la rivastigmine pour les moins de 75 ans) et feront l'objet d'une publication ultérieure.

### Commentaires

Cet article est très intéressant par la méthode utilisée, le recul long et les analyses de sous-groupes effectuées, même si celles-ci n'étaient pas prises en compte pour le calcul du nombre de sujets nécessaire. On regrette l'absence de caractérisation des réponders : ils sont là ! La quantité de résultats présentée est trop grande et nuit à la lisibilité. L'analyse retient une procédure de LOCF pour le traitement des données manquantes, qui favorise classiquement les traitements présentant le plus d'EI, ce qui est le cas de la rivastigmine. Enfin, il faut remarquer que 125 sujets étaient homozygotes pour la BuChE sauvage dans le groupe donepezil contre 100 dans le groupe rivastigmine, ce qui peut avoir influencé les résultats globaux sur la cognition. Les conclusions de cette étude sont intéressantes par l'absence de supériorité d'un IACHe mise en évidence, et ce avec une méthode solide, et par les résultats à 2 ans de patients traités, avec quelques pistes de caractérisation concernant les patients réponders.

[Accès au résumé anglais](#)

**Analysé par :** Antoine Pariente, CMRR Aquitaine

**Mots-clés :** Maladie d'Alzheimer, Rivastigmine, Donepezil, IACHe, Prescrire

3. Burns A, Guthrie E, Marino Francis F, Busby C, Morris J, Russell E, Margison F, Lennon S, Byrne J. **Brief psychotherapy in Alzheimer's disease - Randomised controlled trial**. British Journal of Psychiatry 2005;187:143-147.

**Adresse de l'auteur référent :** Burns, A; Wythenshawe Hosp; Dept Psychiat; 2nd Floor, Southmoor Rd; Manchester M23 9LT; Lancs; England. [Alistair.Burns@manchester.ac.uk](mailto:Alistair.Burns@manchester.ac.uk)

**Analyse critique :** Psychothérapie brève dans la maladie d'Alzheimer (MA). Essai contrôlé randomisé

### Synthèse

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'effet d'une psychothérapie brève chez les patients en phase débutante de la MA à partir de mesures cognitive, comportementale et de bien être global, alors qu'aucune étude contrôlée n'a été réalisée jusqu'à présent sur le sujet Méthodes. La méthode psychothérapique est de type psychodynamique (Hobson, Shapiro). Il s'agit d'identifier les conflits interpersonnels ou difficultés qui causent ou maintiennent une souffrance affective. La technique a été adaptée pour la prise en charge des patients MA : la séance de 50 minutes se déroule à la maison et l'aidant est impliqué. Ce dernier passe 10 minutes avec le thérapeute en fin de séance. La méthode thérapeutique est basée sur 3 points : récit autobiographique afin d'augmenter l'estime de soi, exploration des conflits relationnels du passé qui résonnent encore au présent, discussion sur la maladie et mise en avant de l'importance de la qualité relationnelle avec le partenaire ou l'aidant principal. La thérapie s'est déroulée sur 6 séances hebdomadaires. 53 patients ont été sélectionnés selon les critères suivants : diagnostic de MA, patients vivant au domicile, score MMS =15 et score CDR égal à 1 (démence légère). 40 patients ont pu être randomisés en deux groupes : intervention vs groupe contrôle (traitement standard). Le schéma de l'étude comportait 3 évaluations à la fois du patient et de l'aidant : état de base, à l'arrêt de l'intervention (6 semaines) et à 3 mois de suivi. Les mesures concernant le patient étaient cognitives (MMS), comportementales (échelle de dépression de Cornell, *Revised Memory and Behavior Problems Checklist*), et fonctionnelles (*Bristol Activities of daily Living Scale*). Concernant l'aidant, les mesures portaient sur la santé (*General Health Questionnaire*), sur la dépression (*Beck Depression Inventory*) et les stratégies de coping (*Ways of Coping Checklist*). De plus l'impression globale de changement chez le patient était évalué par un superviseur externe (*Clinician's Interview-Based Global Impression Change*) et une enquête de satisfaction a été réalisée auprès des patients qui ont bénéficié de la psychothérapie. Résultats. Il n'a pas été mis en évidence d'effet significatif de la thérapie sur les mesures objectives sauf une amélioration significative d'un score de *coping* chez l'aidant (augmentation des interactions avec autrui) et une tendance significative pour le score Réaction aux problèmes comportementaux (légère amélioration). Par ailleurs, à l'évaluation à 3 mois, chez les aidants de patients ayant un score MMS >24, il a été mis en évidence une moindre autoaccusation pour les problèmes. L'évaluation subjective auprès des patients a permis de recueillir des commentaires positifs comme "mon thérapeute m'a permis de mettre à jour certaines choses que je n'aurais jamais discutées ni avec ma famille ni avec mes amis". Les commentaires positifs des aidants sur la thérapie portent eux aussi sur les aspects de verbalisation des difficultés. Les auteurs concluent que la psychothérapie brève est adaptable à la MA. Les résultats sont majoritairement négatifs mais pas trop surprenants compte tenu de la brièveté du traitement. Ils suggèrent que la psychothérapie aurait amélioré l'adaptation de l'aidant à la maladie et soulignent l'interdépendance patient/aidant.

### Commentaires

L'étude est bien menée, avec des soucis de rigueur et donc mérite un intérêt, malgré les résultats négatifs chez les patients. L'idée est certainement qu'il s'agissait d'une étude pilote, mais il est tout de même dommage que le traitement n'ait été que de 6 séances, durée particulièrement courte pour une psychothérapie psychodynamique même aménagée. On est surpris des bénéfices observés chez l'aidant, avec même des effets à 3 mois alors qu'au total, il n'a bénéficié que de 60 minutes d'intervention. Ce résultat peut suggérer un effet prise en charge global du tandem patient/aidant et qui souligne en effet l'importance d'une double implication dans les interventions non pharmacologiques.

[Accès au résumé anglais](#)

**Analysé par :** Nadine Raoux, CMRR Aquitaine

**Mots-clés :** Neuropsychologie, Maladie d'Alzheimer, Essai clinique, Suivre et prendre en charge le patient

4. Kertesz A, McMonagle P, Blair M, Davidson W, Munoz DG. **The evolution and pathology of frontotemporal dementia.** Brain 2005;128 Part 9:1996-2005.

**Adresse de l'auteur référent :** Kertesz, A; St Josephs Hosp; Dept Cognit Neurol; London; ON N6A 4V2; Canada.  
[Andrew.Kertesz@sjhc.london.on.ca](mailto:Andrew.Kertesz@sjhc.london.on.ca)

**Analyse critique :** Évolution et anatomie pathologique des démences fronto-temporales

### **Synthèse**

L'objectif est la présentation des corrélations anatomo-cliniques d'une cohorte de patients rassemblés, selon la terminologie originale de Kertesz, sous le chapitre "Démence fronto-temporale / Pick complex". Ainsi 60 patients avec un diagnostic initial de démence fronto-temporale (DFT), (n=32), d'aphasie primaire progressive (APP) (n=22), de dégénérescence cortico-basale (DCB) (n=4), et de paralysie primaire progressive (PSP), (n=2) ont été suivis régulièrement jusqu'à l'autopsie. Ce suivi a permis d'appliquer de nouveaux critères cliniques diagnostiques à certains patients au fur et à mesure de l'évolution. A titre d'exemple, parmi les 22 APP, le diagnostic clinique final était APP= 9 ; DFT = 6 ; DCB/PSP =7. Les diagnostics histologiques étaient : inclusions ubiquitinées de type motoneuronales (tau et alphasynucléine négatives) n=18; DCB n= 12; maladie d'Alzheimer, n = 12 (dont 6 avec pathologie gliale associée) ; démence sans signe histologique spécifique (DLDH), n = 6 ; maladie de Pick, n = 6; démence à corps de Lewy, n = 2 ; PSP, n = 2; démence à prions, n = 1; démence vasculaire, n = 1 et indéterminé, n= 1.

### **Commentaires**

Ce nouvel article complète de nombreuses publications de la même équipe depuis dix ans, soulignant combien l'application des critères diagnostiques cliniques peut dépendre du stade évolutif de la maladie et combien une présentation initiale comme l'APP ou la DCB ne permet pas de prédire l'histologie. Cet article permet de souligner qu'une grande partie des démences fronto-temporales dites sans signe histologique spécifique (DLDH) ou se limitant à des inclusions ubiquitinées est en situation d'attente de nouveaux marqueurs. A titre d'exemple, la mise en évidence récente d'inclusions par des anticorps anti alpha-internexine pourrait concerner une partie des patients jusqu' alors inclus dans le groupe des DFT-DLDH. Le lecteur trouvera un résumé des critères histologiques retenus pour les principales affections neurodégénératives envisagées. Cet article illustre parfaitement la distinction entre critères cliniques et critères neuropathologiques et combien la preuve neuropathologique est actuellement nécessaire. La démarche de l'équipe de Kertesz est féconde permettant de faire sauter des clivages entre entités cliniques qui peuvent être considérées initialement par des spécialistes différents (troubles cognitifs / mouvements anormaux). En revanche, le choix de la terminologie globalisante "Pick Complex" est source d'ambiguïtés qui auraient pu être évitées aux non spécialistes des subtilités de la neuropathologie.

[Accès au résumé anglais](#)

**Analysé par :** Didier Hannequin, CMRR Haute-Normandie

**Mots-clés :** Démence fronto-temporale, Anatomie pathologique, Comprendre la maladie, Diagnostiquer

5. Lee M, Bard F, Johnson Wood K, Lee C, Hu K, Griffith SG, Black RS, Schenk D, Seubert P. **A beta 42 immunization in Alzheimer's disease generates A beta N-terminal antibodies.** Annals of Neurology 2005;58(3):430-435.

**Adresse de l'auteur référent :** Seubert, P; Elan Pharmaceut Inc; 800 Gateway Blvd; San Francisco; CA 94080; USA. [peter.seubert@elan.com](mailto:peter.seubert@elan.com)

**Analyse critique :** L'immunisation par Abeta42 chez des sujets Alzheimer génère des anticorps contre la partie N terminale de l'Abeta42.

### Synthèse

Un essai de vaccination par de l'Abeta42 chez des sujets atteints de maladie d'Alzheimer a été mené dans l'essai AN1792. Durant la phase 2a de l'étude de la tolérance et de l'efficacité du produit administré à 300 sujets, 18 cas de méningo-encéphalite (ME) ont été notifiés, entraînant la suspension de l'essai. L'analyse de la réponse immunologique est importante pour potentiellement comprendre la cause de la méningo-encéphalite. Le but de cet article est de comparer les propriétés des réponses immunologiques chez les patients ayant développé une méningo-encéphalite et chez ceux qui ne l'ont pas développé. Une première analyse consiste à analyser le type d'épitope reconnu par les anticorps. Pour cela, différents peptides d'une taille de 10 acides aminés ont été synthétisés. Ces fragments correspondaient à la partie N-terminale du fragment Abeta (Abeta1/10, Abeta2/11, ...) mais aussi à des séquences incluant des acides aminés du précurseur de Abeta (APP), (Abeta-1/9, Abeta-2/8, ...). Les anticorps de 30 sujets témoins et de 15 ME ont été testés. Sur ces 45 sujets, 42 (dont 13 ME) ont développé des anticorps contre la partie Nterminale du fragment Abeta qui représente le peptide principalement reconnu par les anticorps produits. Les autres anticorps produits reconnaissent quelques séquences différentes (Abeta-1/9 par exemple) mais en quantité négligeable, indiquant une spécificité de la réponse immunologique sur une seule séquence. Il n'y avait pas d'épitope spécifique identifié chez les sujets ME. Une autre analyse a permis de tester si les anticorps produits étaient spécifiques de la forme monomère de l'Abeta. Les sérums ont été adsorbés sur du peptide Abeta1/8 puis mis en contact avec des plaques séniles. Plus aucun marquage des plaques n'est visible après adsorption, indiquant que les anticorps produits réagissent avec la partie linéaire de la partie N terminale de l'Abeta et ne sont pas spécifiques de la conformation ou des multimères Abeta des plaques amyloïdes. Aucune différence de marquage n'a été observée selon la présence d'une ME.

### Commentaires

Comprendre la réponse immunologique des sujets ME ou non ME peut être utile pour mieux cibler l'immunothérapie comme traitement de la maladie d'Alzheimer. La réponse humorale analysée ici montre que les anticorps produits sont spécifiques de la partie N terminale de l'Abeta. Des travaux antérieurs ont montré que les sérums ne réagissaient pas avec l'APP, et les résultats obtenus sont concordants, puisque l'épitope principal reconnu correspond à une séquence de l'Abeta. Toutefois, ces anticorps devraient être capables d'éliminer les plaques amyloïdes. La spécificité de la reconnaissance de l'épitope reconnu est indépendante de la présence d'une ME.

[Accès au résumé anglais](#)

**Analysé par :** Luc Letenneur, CMRR Aquitaine

**Mots-clés :** Abeta42, Maladie d'Alzheimer, Vaccin

6. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Porcellini E, Licastro F. **Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease**. American Journal of Clinical Nutrition 2005;82(3):636-643.

**Adresse de l'auteur référent :** Ravaglia, G; Univ Hosp S Orsola Malphigi; Dept Internal Med Cardioangiol & Hepatol; Via Massarenti,9; I-40138 Bologna; Italy. [ravaglia@med.unibo.it](mailto:ravaglia@med.unibo.it)

[Accès au résumé anglais](#)

7. Tucker KL, Qiao N, Scott T, Rosenberg I, Spiro A. **High homocysteine and low B vitamins predict cognitive decline in aging men: the Veterans Affairs Normative Aging Study**. American Journal of Clinical Nutrition 2005;82(3):627-635.

**Adresse de l'auteur référent :** Tucker, KL; Tufts Univ; Jean Mayer Human Nutr Res Ctr Aging; 711 Washington St; Boston; MA 02111; USA. [katherine.tucker@tufts.edu](mailto:katherine.tucker@tufts.edu)

[Accès au résumé anglais](#)

*Ces deux articles sont parus dans le même numéro de [l'American Journal of Clinical Nutrition : 2005;82\(3\)](#), accompagnés d'un éditorial.*

**Analyse critique :** 1) Homocystéine et folates : des facteurs de risque de démence et de maladie d'Alzheimer. 2) Une homocystéinémie élevée et un bas niveau de vitamines B prédisent le déclin cognitif chez les hommes vieillissants

### Synthèse

Ces deux études longitudinales reposent sur l'hypothèse qu'un niveau élevé d'homocystéine, lié à un apport insuffisant de vitamines B6, B12 ou de folates, est un facteur de risque de déclin cognitif et de démence. Outre ses effets délétères bien connus sur le système cardiovasculaire, l'homocystéine pourrait avoir des effets neurotoxiques directs.

L'étude de Ravaglia a été menée au sein de la *Conselice Study of Brain Aging*, une étude italienne en population âgée suivie 4 ans. L'homocystéine, les folates et la vitamine B12 ont été mesurés dans le sang à la visite initiale. Un diagnostic de démence incidente a été porté chez 112 sujets sur 816 (13,7%) ce qui est énorme. Il faut noter que certains diagnostics ont été portés uniquement sur dossier chez les sujets non revus. Les sujets présentant une hyperhomocystéinémie (> 15 micromol/L, quintile supérieur) étaient plus souvent porteurs de l'apoE4. L'hyperhomocystéinémie était significativement associée à un risque accru de démence (RR=2.7) ou de maladie d'Alzheimer (RR = 2.2) même après ajustement sur toutes les covariables disponibles. Un bas niveau de folates dans le sérum était également associé à un risque accru de démence et de maladie d'Alzheimer.

L'étude de Tucker a examiné la relation entre les niveaux plasmatiques d'homocystéine, de folates, de vitamines B6 et B12, et le risque de déclin cognitif en 3 ans chez 312 hommes de Boston (âge moyen 67 ans). Dans les analyses multivariées, un niveau élevé d'homocystéine était associé à un risque de basses performances 3 ans plus tard pour le test de mémoire, alors qu'un bas niveau de folates était associé à de moins bonnes performances pour la copie d'une figure. Quand le changement de performance au test entre la visite initiale et 3 ans était pris en compte, seul le score à la copie de figures restait significativement associé à un niveau élevé d'homocystéine ou bas de folates. Une relation proche de la signification était observée avec la consommation alimentaire de folates et vitamine B6.

### Commentaires

Ces résultats en faveur d'un effet protecteur des vitamines du groupe B et d'un effet délétère de l'hyperhomocystéinémie sont en contradiction avec plusieurs études préalables négatives, et avec une autre étude parue ultérieurement dans le même journal (Mooijaart, Am J Clin Nutr 2005;82:866-71). On ne peut exclure que l'hyperhomocystéinémie soit simplement un marqueur de maladie vasculaire concomitante et non un facteur causal de démence. Etant donné la brièveté des suivis, les futurs déments avaient peut-être déjà modifié leur comportement alimentaire en raison de troubles cognitifs débutants, comme le suggérer l'association entre homocystéine et apoE4. Certains facteurs de confusion ne sont pas contrôlés (autres nutriments comme les anti-oxydants et les acides gras). En l'absence d'étude d'intervention, il ne peut être recommandé de supplémenter les personnes âgées en vitamines du groupe B dans l'objectif de prévenir le déclin cognitif et la démence.

**Analysé par :** Pascale Barberger-Gateau, CMRR Aquitaine

**Mots-clés :** Démence, Maladie d'Alzheimer, Nutrition, Homocystéine, Folates, Pronostiquer

8. Rezaei Zadeh K, Shytle D, Sun N, Mori T, Hou HY, Jeannot D, Ehrhart J, Townsend K, Zeng J, Morgan D, Hardy J, Town T, Tan J. **Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) modulates amyloid precursor protein cleavage and reduces cerebral amyloidosis in Alzheimer transgenic mice.** Journal of Neuroscience 2005;25(38):8807-8814.

**Adresse de l'auteur référent :** Tan, J; Univ S Florida; Dept Psychiat; 3515 E Fletcher Ave; Tampa; FL 33613; USA. [jt看@hsc.usf.edu](mailto:jt看@hsc.usf.edu)

**Analyse critique :** L'epigallocatechin-3-gallate du thé vert module le clivage de l'APP et réduit l'amyloïdose cérébrale chez les souris transgéniques MA.

### **Synthèse**

Les composés flavonoïdes extraits du thé vert pourraient constituer une piste de prévention et de traitement intéressante dans la MA via leurs effets sur les processus de protéolyse de l'APP et le métabolisme de la protéine  $\beta$ -amyloïde. C'est en utilisant différents modèles expérimentaux que les auteurs se sont intéressés plus spécifiquement à l'epigallocatechin-3-gallate (EGCG), composé flavonoïde principal du thé vert qui a été essentiellement étudié pour ces propriétés anti-cancéreuses, ses effets sur la modulation de la protéine Kinase C entraînant une augmentation de la sécrétion de sAPP- $\alpha$ . Les auteurs ont étudié les effets du traitement par EGCG : 1) sur des lignées cellulaires transfectées par le gène mutant Suédois de l'APP (Swe APP N2a cell) ; 2) sur des cultures neuronales dérivées de souris transgéniques qui sur-expriment ce gène mutant suédois (Tg APPsw line 2576). L'EGCG inhibe la génération d'A  $\beta$ 1-40,42 dans les deux modèles. Elle active les processus non amyloïde de l'APP dans les lignées Swe APP N2a cell avec une augmentation de l' $\alpha$ -CTF. Elle est aussi dans ce modèle le promoteur de l'activité de clivage de l'APP par l' $\alpha$  secrétase. In vivo chez les souris transgéniques traitées par EGCG en injection intrapéritonéale ou intracérébroventriculaire, on observe une diminution des niveaux de la protéine  $\beta$  amyloïde et du nombre de plaques amyloïdes dans le cerveau. Ces différents éléments montrant que ce composant flavonoïde est un promoteur du mécanisme protéolytique de l' $\alpha$  secrétase in vitro et in vivo

### **Commentaires**

Ce papier apporte des éléments intéressants dans le cadre de l'hypothèse d'une implication des flavonoïdes dans la MA mais il est très spécialisé et sa lecture est difficile si l'on n'est pas familier de ces voies métaboliques et de ces modèles expérimentaux. Il permet d'identifier au sein des différents composés du thé vert, celui dont les propriétés sont certainement les plus intéressantes, le composé actif, et de mieux comprendre les mécanismes d'action. La discussion donne des éléments sur les doses qui, administrées chez l'homme pourrait, si l'effet existe aussi, devrait être étudié. Un essai clinique peut être envisageable au vu de ces résultats.

Analysé par Claudine Berr, CMRR Languedoc Roussillon

[Accès au résumé anglais](#)

**Analysé par :** Claudine Berr, CMRR Languedoc Roussillon

**Mots-clés :** Maladie d'Alzheimer, Nutrition, Thé vert



9. Verdoux H, Lagnaoui R, Begaud B. **Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies**. Psychological Medicine 2005;35(3):307-315.

**Adresse de l'auteur référent** : Verdoux, H; Hop Charles Perrens; 121 Rue Bechade; F-33076 Bordeaux; France. Univ Bordeaux 2, EA 3676, F-33076 Bordeaux, France. [helene.verdoux@u-bordeaux2.fr](mailto:helene.verdoux@u-bordeaux2.fr)

**Analyse critique** : Les benzodiazépines : un facteur de risque pour le déclin cognitif et les démences ? Revue des études épidémiologiques publiées

### Synthèse

L'objectif du travail était de déterminer si l'utilisation au long cours de benzodiazépines [BZD] (anxiolytiques et hypnotiques) peut induire ou non des déficits cognitifs persistant après l'arrêt des traitements. Cette interrogation découlait de travaux cliniques démontrant en effet que les anciens consommateurs de BZD présentaient une altération des performances dans toutes les catégories cognitives, en particulier la mémoire verbale. La justification de ce travail de santé publique réside dans la possibilité ou non de généraliser les données existantes à l'ensemble de la population, quelle que soit la raison médicale de la prescription. La méthode employée a consisté à procéder à une revue de la littérature (de 1966 à Avril 2004) explorant de manière prospective en population générale le lien potentiel entre exposition aux BZD et la performance cognitive à distance. Des critères stricts de sélection des études publiées (232) ont conduit à ne retenir que 6 études, objet de l'analyse présentée. Trois études ont clairement montré une augmentation du risque de déclin cognitif chez les consommateurs de BZD, 2 études n'ont pu établir de lien alors que deux autres travaux rapportent une diminution du risque tant chez les anciens utilisateurs sevrés que chez les sujets qui continuaient ce traitement. Les auteurs expliquent ces résultats contradictoires par des abords méthodologiques différents selon les études, notamment en ce qui concerne les définitions de " l'exposition " et de l'évaluation de la performance cognitive. Leur conclusion, du fait de la très large utilisation des BZD, est que si un risque existe, aussi minime soit il, les conséquences risquent d'être graves au niveau populationnel ; ces données doivent être considérées comme un signal justifiant des études de pharmacoépidémiologie.

### Commentaires

Avant de prendre pour argent comptant le fait que les BZD favorisent à terme l'émergence de troubles cognitifs et de démence, il importe de s'interroger une fois de plus sur la méthode. Dans la présente publication, les auteurs ont fouillé, dans le détail, les techniques de sélection des articles dans la littérature ; parmi les six articles sélectionnés (sur 232) à nouveau, de grandes différences d'approches sont à souligner, rendant ainsi des plus risqués toute tentative de synthèse. L'une des grandes difficultés réside dans l'absence d'homogénéité dans les outils de l'évaluation cognitive appliqué à de grands échantillons de population ; on sait parfaitement que plus on s'éloigne de la phase I et de la psychométrie de laboratoire pour tendre vers le populationnel plus l'information en matière de cognition devient imprécise. Ceci transparaît dans le présent travail dans lequel s'ajoutent les difficultés usuelles de l'épidémiologie : posologie, compliance, durée de traitement, comorbidité, co-prescription... Le débat n'a rien de neurochimique (rôle du GABA dans la cognition), mais concerne la pharmacovigilance prévisionnelle et son imputabilité, toujours délicate à établir en matière de performances cognitives. Ce sont tous ces éléments qui aboutissent à l'absence réelle de possibilité de conclure formellement. Les études de pharmacoépidémiologie à réaliser et préconisées par les auteurs devront prendre en compte ces faits. Il n'empêche que le débat demeure de savoir si réellement la prise chronique de BZD est délétère, même à distance des prises, pour le cerveau humain qui avance en âge.

[Accès au résumé anglais](#)

**Analysé par** : Hervé Allain, CMRR de Bretagne

**Mots-clés** : Démence, Pronostiquer, Benzodiazépines

**Les analyses critiques de ces 14 articles supplémentaires sont présentées dans la base Bibliodémences et non dans le bulletin en raison de leur intérêt trop spécialisé.**

La base est interrogeable à cette adresse :

URL: <http://www.isped.u-bordeaux2.fr/RIS/RISWEB.JSA>, choisir dans la liste déroulante *All Databases* la base **Bibliodémences .enl**, taper les mots-clés ou le nom des auteurs.

1. Dickerson, B.C., et al., *Increased hippocampal activation in mild cognitive impairment compared to normal aging and AD*. *Neurology*, 2005 Base. **65**(3): p. 404-411.

**Analysé par Catherine Thomas Antérion CMRR Rhône Alpes**

**Mots-clés** : Comprendre la maladie, Déficit cognitif léger, Démence, MCI, Neuropsychologie

2. Fleischman, D.A., et al., *Implicit memory and Alzheimer's disease neuropathology*. *Brain*, 2005 Base. **128 Part 9**: p. 2006-2015.

**Analysé par Hélène Amieva, CMRR d'Aquitaine**

**Mots-clés** : Anatomie pathologique, Maladie d'Alzheimer, Mémoire, Neuropsychologie

3. Fritsch, T., et al., *Participation in novelty-seeking leisure activities and Alzheimer's disease*. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 2005 Base. **18**(3): p. 134-141.

**Analysé par Jean François Dartigues, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** : Maladie d'Alzheimer, Neuropsychologie, Suivre et prendre en charge le patient

4. Fritsch, T., et al., *Associations between dementia/mild cognitive impairment and cognitive performance and activity levels in youth*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005 base. **53**(7): p. 1191-6.

**Analysé par Claudine Berr, CMRR Languedoc Roussillon**

**Mots-clés** : Cognition, Démence, Déficit cognitif léger, Éducation, , MCI

5. Guehne, U., S. Riedel Heller, and M.C. Angermeyer, *Mortality in dementia - A systematic review*. *Neuroepidemiology*, 2005 Base. **25** (3): p. 153-162.

**Analysé par Laure Carcaillon, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** : ApoE, Démence, Mortalité, Revue de la littérature

6. Matthews, F. and C. Brayne, *The incidence of dementia in England and Wales: Findings from the five identical sites of the MRC CFA study - art. no. e193*. *Plos Medicine*, 2005 Base. **2**(8): p. 753-763.

**Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** : Démence, Incidence, Pays de Galles, Angleterre, Europe

7. Milne, A.J., K. Hamilton-West, and E. Hatzidimitriadou, *GP attitudes to early diagnosis of dementia: evidence of improvement*. *Aging & Mental Health*, 2005 Base. **9**(5): p. 449-55.

**Analysé par Catherine Helmer, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** : Médecine générale, Démence, Diagnostiquer, Angleterre, Europe

8. Osvath, P., et al., *Risk factors of attempted suicide in the elderly: the role of cognitive impairment - A case-control study of old psychiatric in-patients*. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 2005 Base. **9**(3): p. 221-225.

**Analysé par Jean Bouisson, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** : Démence, Suivre et prendre en charge le patient, Suicide

9. Petersen, R.C., *Mild cognitive impairment: Where are we?* *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 2005 Base. **19**(3): p. 166-169.

**Analysé par Sabrina Debruxelles, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** : Donepezil, MCI, Déficit cognitif léger, Comprendre la maladie, Prescrire

10. Rascovsky, K., et al., *Rate of progression differs in frontotemporal dementia and Alzheimer disease*. Neurology, 2005 Base. **65**(3): p. 397-403.

**Analysé par Madeleine Dumoulin, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** : Démence fronto-temporale, Maladie d'Alzheimer, Anatomie pathologique

11. Ridha, B.H., K.A. Josephs, and M.N. Rossor, *Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: Worsening with memantine*. Neurology, 2005 Base. **65**(3): p. 481-482.

**Analysé par Isabelle Couturier-Bereder et Patrice Brocker, CMMR NICE**

**Mots-clés** : Memantine, Démence, Corps de Lewy, Prescrire

12. Visser, P.J., P. Scheltens, and F.R.J. Verhey, *Do MCI criteria in drug trials accurately identify subjects with predementia Alzheimer's disease?* Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 2005 Base. **76**(10): p. 1348-1354.

**Analysé par Karine Pérès, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** : MCI, Déficit cognitif léger, Maladie d'Alzheimer, Diagnostiquer, Essai clinique

13. Warren, J.D., et al., *Brain biopsy in dementia*. Brain, 2005 Base. **128 Part 9** : p. 2016-2025.

**Analysé par Virginie Chrysostome, CMRR Aquitaine**

**Mots-clés** : Démence, Anatomie pathologique